

ANÆSTESI TIL KEJSERSNIT

EN KLINISK GUIDELINE

OBSTETRISK ANÆSTESIUDVALG,

DASAIM

Erstatter klinisk guideline: Anæstesi til kejsersnit, Obstetrisk Udvalg, DASAIM 2007

Gyldighedsperiode: d. 1. november 2014 til d. 1. november 2017

INDHOLD

1. Introduktion	5
2. Forkortelser.....	9
3. Organisation: klassifikation, melding, og ansvarsfordeling.....	10
Rekommandation	10
Klassifikation af akut sectio.....	10
Baggrund	13
4. Anæsthesivalg og monitorering	16
Rekommandation	16
Anæsthesivalg ved akut grad 1 sectio	16
Anæsthesivalg ved elektivt sectio og akut grad 2-3 sectio	17
Monitorering	17
Baggrund	17
Anæsthesivalg.....	17
Monitorering.....	19
5. Regional anæstesi til sectio.....	20
Rekommandation	20
Spinal anæstesi	20
Top-up af fødeepidural	21
Epidural anæstesi – de novo anlæggelse.....	21
CSE – Kombineret spinal-epidural anæstesi.....	22
Koagulationsforstyrrelser	22
Aseptik.....	22
Baggrund	23
Spinal anæstesi	23
Top-up af fødeepidural	27
Epidural anæstesi – de novo anlæggelse.....	27
CSE – Kombineret spinal-epidural anæstesi.....	29
Koagulationsforstyrrelser	30
Aseptik.....	30
6. Hypotension: profylakse og behandling ved neuraxial anæstesi	31

Rekommandation	31
Baggrund	33
Preload	34
Pressorstoffer	35
7. PDPH	38
Rekommandation	38
Profylakse	38
Behandling	38
Baggrund	38
Diagnose	38
Andre associerede tilstande og komplikationer til PDPH	39
Differentialdiagnoser	40
Profylakse	40
Behandling af PDPH	41
8. Generel anæstesi	44
Rekommandation	44
Vanskelig luftvejsalgoritme ved sectio	46
Baggrund	48
Induktion	49
Vanskelig luftvejsalgoritme ved sectio	50
Vedligeholdelse	51
9. Faste og aspirationsprofylakse ved sectio	53
Rekommandation	53
Baggrund	54
10. Uterin atoniprofylakse	56
Rekommandation:	56
Baggrund:	56
11. Postoperativ smertebehandling efter sectio	61
Rekommandation	61
Baggrund	63
Intrathecal analgesi	63

Epidural analgesi	64
Intravenøs patient kontrollert analgesi (IV-PCA)	65
Transversus abdominis plane blok (TAP).....	65
NSAID og Paracetamol	66
12. Litteraturliste	69



1. INTRODUKTION

Rekommandationen er en opdatering af og erstatter dermed DASAIM's guideline: Anæstesi til sectio - 01. februar 2007.

FORMÅL

- Primær
 - Formålet med den foreliggende guideline er at øge anæstesikvaliteten ved kejsersnit gennem at reducere forekomsten og alvorligheden af anæstesi-relaterede komplikationer samt at øge patienttilfredsheden.
- Sekundære
 - Danne basis for udarbejdelsen af lokale instrukser for anæstesi til kejsersnit
 - Danne basis for undervisningen i obstetrisk anæstesi ved speciallægeuddannelsen i anæstesiologi
 - Tjene som vejledning for daglig klinisk praksis ved anæstesi til kejsersnit

POPULATION:

- Kvinder som skal gennemgå kejsersnit i generel eller neuraxial anæstesi
- Rekommandationen omfatter ikke/berører kun summarisk
 - Patienter med præeklamsi. Der henvises til DASAIM's guideline for Præeklamsi/eklamsi
 - Patienter med hæmodynamisk betydende komorbiditet: Hjertesygdom, lungeemboli, hypovolæmi, blødning, anafylaksi, sepsis, ileus.

MÅLGRUPPE:

- Læger under uddannelse til anæstesi-læge og speciallæger i anæstesiologi med ansættelse på dansk anæstesiafdeling

METODE:

Rekommandationen er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DASAIM's obstetriske anæstesiudvalg medio 2013.

Arbejdsgruppens medlemmer:

Overlæge Charlotte Krebs Albrechtsen, Anæstesiologisk Afdeling, JMC, Rigshospitalet

Overlæge Ulla Bang, Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Overlæge BSc, ph.d. Lone Fuhrman, Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital

Overlæge Søren Helbo Hansen, Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling, Odense Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Karina Bækby Houborg, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Overlæge Mette Gøttge Madsen, Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Overlæge Lars Møller Pedersen, Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Overlæge Eva Weitling, Anæstesiologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding

Opdateringen af de enkelte afsnit blev uddelegeret til 1 eller 2 medlemmer af arbejdsgruppen.

Afsnit	Ansvarlig for opdatering
3 Organisation: klassifikation, melding og ansvarsfordeling	EW og SHH
4 Anæsthesivalg og monitorering	SHH og EW
5 Regional anæstesi til sectio	KBH og MGM
6 Hypotension, profylakse og behandling ved neuraxial anæstesi	SHH og KBH
7 PDPH	CKA og SHH
8 Generel anæstesi til sectio	LF og CKA
9 Faste og aspirationsprofylakse	UB og LMP
10 Atoniprofylakse	SHH og CKA
11 Postoperativ analgesi	UB og LF

Afsnittene blev udsendt til kommentar og efter revision til godkendelse af hele arbejdsgruppen.

Den samlede guideline er endelig godkendt af DASAIM's obstetriske anæstesiudvalg og DASAIM's bestyrelse

Forfatterne for de enkelte afsnit er ansvarlige for litteratursøgning og gradering af rekommandationernes styrke

Der blev søgt engelsksproget litteratur i PubMed og Embase frem til 1. november 2013.

Rekommandationernes styrke blev graderet ifølge anbefalingerne fra The GRADE working group:

<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>


GRADERING AF REKOMMANDATIONER:

Grade of Recommendation	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A. Strong recommendation, high quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Strong recommendations, can apply to most patients in most circumstances without reservation. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
1B. Strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Strong recommendation and applies to most patients. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
1C. Strong recommendation, low quality evidence	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Strong recommendation, and applies to most patients. Some of the evidence base supporting the recommendation is, however, of low quality.
2A. Weak recommendation, high quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens.	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients or societal values.
2B. Weak recommendation, moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens.	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Weak recommendation, alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances.
2C. Weak recommendation, low quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable.

Afsnittet: Organisation: klassifikation, melding og ansvarsfordeling er baseret på en fælles guideline udarbejdet af DSOG og DASAIM og delvis en kopi af guidelinen: AKUT SECTIO - KLASSIFIKATION, MELDING OG ORGANISATION. Sandbjerg 2009 forfattet af Ali Shokouh-Amiri, Betina Ristorp, Eva Weitling (anæstesiolog), Hanne Brix Westergaard, Jane Lyngsø, Lars Høj, Lone Hvidman (tovholder), Margrethe Møller, Rie Virkus, Ulla Vinkel, Åse Klemmensen

Interessekonflikter:

Forfatterne har ingen interessekonflikter.



2. FORKORTELSER

ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
ADP	Accidental Dural Puncture
BE	Base excess
BT	Blodtryk
CI	Konfidens Interval
CNS	Central nerve systemet
CO	Cardiac Output
CSE	Combined Spinal Epidural
CSF	Cerebrospinal fluid
CTG	Kardiotokografi: Registrering af foster hjertefrekvens og tonus i uterus Klassificeres som normalt, afvigende, patologisk eller præterminalt
DDI	Decision-to-delivery interval
DSOG	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
EBP	Epidural Blood-Patch
ED	Effektiv Dosis
EDA	Epidural analgesi/anæstesi
FHR	Fetal Heart Rate
GA	Generel anæstesi
HR	Heart rate = hjertefrekvens
IE	Internationale enheder
IM	Intramukulær
IUGR	Intrauterine Growth Retardation: < 10 % af forventet vægt i forhold til gestationsalder.
IV	Intravenøs
KAD	Kateter á demeure
LOR	Loss-of-Resistance
LP	Lumbar puncture
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NIBP	Non Invasive Blood Pressure
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
OP	Operationsstue
PCA	Patient kontrolleret analgesi
PCEA	Patient kontrolleret epidural analgesi
PDPH	Post-Dural Puncture Headache
PO	Peroralt
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PP	Post Partum
PPH	Post Partum Blødning
PRES	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCVS	Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome
SAH	Subarachnoid hemorrhage
SAP	Systolic Arterial Pressure
STAN event	Kortvarige eller længerevarende stigninger i ST-basislinien og ændringer i ST segmentets udseende fremkommer på STAN apparatet som events. Klassificeres som signifikant eller ikke-signifikant i forhold til CTG
STAN	ST analyse af det føtale EKG
SVR	Systemic Vascular resistance
TOF	Train-of-Four ved neuromuskulær monitorering
TTJO	Trans Tracheal Jet Oxygenering
UA-BE	Umbilical Artery Base Excess
UA-pH	Umbilical Artery pH

3. ORGANISATION: KLASSIFIKATION, MELDING, OG ANSVARFORDDELING

EW og SHH

REKOMMANDATION

KLASSIFIKATION AF AKUT SECTIO

- Det anbefales at akut sectio klassificeres som Grad 1-3 sectio. **2C**

Overordnet

- Tidsangivelser er vejledende
- Den føtale tilstand/risiko skal altid afvejes mod den materielle tilstand/risiko
- Den foreliggende kliniske tilstand hos mor og foster skal vurderes løbende og ændringer kan indicere ændret tidsgrænse for forløsning

Grad 1	Definition	<ul style="list-style-type: none">• Mor og/eller barn i overhængende livsfare
	Tidsgrænse	<ul style="list-style-type: none">• Sectio udføres hurtigst muligt idet de af hensyn til moderens sikkerhed basale anæstesi-procedurer overholdes• Organisatorisk skal der være mulighed for fødsel af barnet inden for 15 minutter• Det kan tage længere tid, hvis hensynet til moderens sikkerhed tilsiger det
	Eksempler	<ul style="list-style-type: none">• Uterusruptur• Placentaløsning• Livstruende materiel blødning• Navlesnorsfremfald med afklemning
	Procedurer	<ul style="list-style-type: none">• Tidspunkt for ordination af grad 1 sectio registreres• Effektiv kaldeprocedure – evt. fælleskald - af alle personalekategorier• Obstetriker melder personligt til anæstesilæge:<ul style="list-style-type: none">- Indikation- Akutgrad- Konkurrerende lidelser hos mor eller barn.• Pt. køres umiddelbart til OP• Kun de nødvendige procedurer af hensyn til moderens sikkerhed overholdes:<ul style="list-style-type: none">- Patienten identificeres- Afdækning uden afspritning- Steril kittel og handsker uden forudgående steril vask

		- Anæstesi: generel eller neuraxial anæstesi
--	--	--

Grad 2	Definition	<ul style="list-style-type: none"> • Mor eller barn i fare, men ikke i overhængende livsfare
	Tidsgrænse	<ul style="list-style-type: none"> • Sectio udføres hurtigst muligt, idet alle vanlige procedurer overholdes • Det tilstræbes at barnet er født indenfor 30 minutter • Det er hensigtsmæssigt at fortsætte CTG monitorering under forberedelserne på OP
	Eksempler	<ul style="list-style-type: none"> • Asfyksitegn på CTG, Skalp-pH og/eller STAN (ST analyse af det føtale EKG) (1) • Navlesnorsfremfald med god hjertelyd • Mislykket kop- eller tangforløsning
	Procedurer	<ul style="list-style-type: none"> • Tidspunkt for ordination af grad 2 sectio registreres • Tilkaldeprocedure for alle faggrupper skal være beskrevet i lokal instruks • Obstetriker melder personligt til anæstesilæge: <ul style="list-style-type: none"> - indikation - akutgrad og evt. - konkurrerende lidelser hos mor eller barn • Pt. køres til OP så snart indikationen er stillet • Vanlige OP-procedurer, dvs.: <ul style="list-style-type: none"> - Patientidentifikation - KAD - Afspritning og afdækning - Steril vask mm. - Alle vanlige anæstesi-procedurer - Almindeligvis spinal eller forstærkning ("opsprøjtning") af fødeepidural til epidural anæstesi

•

Grad 3	Definition	<ul style="list-style-type: none"> • Ustabil situation, men ingen umiddelbar fare
	Tidsgrænse	<ul style="list-style-type: none"> • Under fødsel: det tilstræbes at barnet er født inden for 1 time • Ikke under fødsel: tidsramme aftales med anæstesiolog/pædiater i det enkelte tilfælde
	Eksempler	<ul style="list-style-type: none"> • Manglende progression • Begyndende fødsel og planlagt sectio • Svær præeklampsi; moderen stabiliseres før forløsning • IUGR med påvirket flow
	Procedurer	<ul style="list-style-type: none"> • Tidspunkt for ordination af grad 3 sectio registreres • Tilkaldeprocedure for alle faggrupper beskrevet • Obstetriker melder personligt til anæstesilæge:

		<ul style="list-style-type: none"> - Indikation - Akutgrad - Konkurrerende lidelser hos mor eller barn • Vanlige OP-procedurer, dvs.: <ul style="list-style-type: none"> - Patientidentifikation - KAD - Afspritning og afdækning - Steril vask - Alle vanlige anæstesi-procedurer - Almindeligvis spinal eller epidural analgesi
--	--	--

ORGANISATION

- Fælleskald til grad 1 sectio – til alle relevante personalekategorier. **2C**
- Udarbejdelse af ”action cards” med detaljerede procedurer for de enkelte faggrupper. **2C**
- Fødeafdelingen placeres tæt ved operations-faciliteter til udførelse af sectio. **2C**
- Sectio udføres på lokalitet fuldt udstyret med OP- og anæstesifaciliteter. **2C**

ANÆSTESITEAM

- Mindst 2 anæstesiuddannede personer. **2C**
- Speciallæge i anæstesiologi eller uddannelsessøgende anæstesi-læge under direkte supervision af speciallæge i anæstesiologi. **2C**
- Autoriseret anæstesisygeplejerske eller uddannelsessøgende anæstesisygeplejerske (kursist) under direkte supervision af autoriseret anæstesisygeplejerske. **2C**

ANSVARSFORDELING

- Obstetrikeren er ansvarlig for tilkald til og klassifikation af akut sectio. **2C**
- Obstetrikeren er som hovedregel teamleder i forbindelse med udøvelse af akut sectio, i et meget tæt samarbejde med anæstesi-lægen. **2C**
- Anæstesi-lægen er primært ansvarlig for moderen og har som udgangspunkt ikke ansvar for observation, vurdering eller behandling af det nyfødte barn. Gælder både ved generel og regional anæstesi. **2C**
- I de tilfælde, hvor der ikke forventes forløsning af et raskt og upåvirket barn, tilkaldes en ekstra læge, som kan varetage vurdering og resuscitering af det nyfødte barn. **2C**
- I de tilfælde, hvor der ikke er tilkaldt en ekstra læge, er jordemoderen den primært ansvarlige for det nyfødte barn. **2C**
- Anæstesi-lægen kan deltage i behandling af det nyfødte barn, hvis moderens tilstand/behov tillader dette. **2C**

- Lokale forhold kan motivere anden ansvarsfordeling. Der bør derfor altid foreligge en lokal instruks med beskrivelse af ansvarsfordelingen ved sectio. **2C**

BAGGRUND

INDLEDNING

Ved klassifikation af kejsersnit er der både et tids og et sikkerhedsmæssigt perspektiv at tage hensyn til. Indførelse af en national klassifikation reducerer informationsmængden ved skift mellem arbejdssteder, letter kommunikationen og reducerer sandsynligheden for misforståelser (2).

Ved et samarbejde mellem DASAIM og DSOG indførtes en national klassifikation for akut sectio i 2009. Se DSOG's Guideline fra 2009: Sectio, akut – klassifikation, melding og organisation (3).

TIDSPERSPEKTIVET (DECISION-TO-DELIVERY INTERVAL - DDI)

Den internationale standard for DDI ved truende asfyksi er 30 minutter (2,4,5).

Der er ingen evidens for denne standard, og i nogle tilfælde vil det være relevant at tilstræbe forløsning efter et kortere tidsrum, f.eks. ved abruptio eller uterusruptur (6,7), medens det i andre tilfælde kan være relevant at overskride denne grænse for at reducere den materielle risiko, eks bruge ekstra tid på at få lagt en besværlig spinal (8,9).

Da prospektive randomiserede studier ikke er mulige, må evidensen baseres på retrospektive studier.

Ved vedvarende føtal bradykardi er barnets neurologiske tilstand på langt sigt bedre når forløsning er sket indenfor 25 minutter efter bradykardi periodens start. Da der går tid fra "bradykardi" til "decision", indebærer dette, at man bør tilstræbe et DDI på under 20 minutter (10).

Ved vedvarende føtal bradykardi er faldet i navlesnors arterie pH kun korreleret til varigheden af bradykardi-til-forløsnings-intervallet ved irreversible tilstande som abruptio placentae, navlesnorsfremfald, uterusruptur, præeklampsi og mislykket instrumentel forløsning, men ikke ved potentielt reversible tilstande som iatrogen uterin hyperstimulation, hypotension efter epidural analgesi, vendingsforsøg eller aortokaval kompression og ej heller, når årsagen til bradykardi er ukendt (11).

Ved sammenligning af 2 perioder før og efter implementeringen af et program, der afkortede DDI fra i gennemsnit 22 til 12 minutter ved "non-reassuring fetal heart rate", observeredes en halvering af "adverse fetal outcome" men på bekostning af en fordobling af anvendelse af generel anæstesi til sectio (12).

Dyreeksperimentelle studier har påvist, at intermitterende navlesnorsafklemning medfører fald i UA-pH med 0,01 enheder per minut, mens UA-pH ved total navlesnorsafklemning falder med 0,04 enheder per minut (13). Total afklemning af navlesnoren i over 10 minutter kan forårsage irreversible hjerneskader (14). Under den ikke-normale fødsel er gentagne variable decelerationer associeret med et fald i BE på ca. 1 mmol/l per 30 min. Ved alvorligere påvirkning af fosterets ilttilførsel falder BE med 1 mmol/l per 6-15 min., og ved akut alvorlig bradykardi falder BE med 1 mmol/l per 2-3 min (15). UA-BE < -12 mmol/l (svarende til SBE < -10 mmol/l) er forbundet med signifikant øget risiko for neurologiske handicap (16).

Monitorering af fosteret med CTG kan suppleres med overvågning af ST segmentet i fosterets EKG (STAN) (17). En episodisk stigning af T-takken, en stigning i T-takkens basislinje eller en bifasisk T-tak udløser et såkaldt "event" på STAN monitoren. Et STAN event betegnes signifikant hvis CTG samtidig er unormalt. I den danske guideline "Fosterovervågning under fødslen ved hjælp af STAN" anføres at barnet skal være forløst hurtigst muligt i pressefasen og indenfor 20 minutter i udvidelsesfasen efter et signifikant STAN event. Se bilag 1 og 2 fra DSOG's guideline (1). Der er ikke studier, som har dokumenteret, at den nyfødtes tilstand er bedre ved forløsning indenfor 20 min end ved

forløsning indenfor 30 min efter et signifikant STAN event. En RCT indikerer, at supplement med STAN monitorering reducerer incidensen af nyfødte med metabolisk acidose (18). Metaanalyser har imidlertid ikke bekræftet, at STAN reducerer incidensen af metabolisk acidose (19-21).

KLASSIFIKATION AF AKUT KEJSERSNIT

Der er ikke fundet studier, der nøjagtigt beskriver og evaluerer de enkelte klassifikationer, som anvendes til melding af akut og elektiv kejsersnit.

Lucas har i 2000 beskrevet og evalueret flere måder, hvorved man kan melde henholdsvis akut og planlagt kejsersnit til anæstesi og operationsgang (22). Bedst overensstemmelse mellem obstetriker og anæstesiolog fandtes ved brug af den kliniske definition med graddeling af sectio fra 1 til 5

- Grad 1: Mor og/eller barn i overhængende livsfare
- Grad 2: Mor eller barn i fare, men ikke i overhængende livsfare
- Grad 3: Ustabil situation, hvor mor eller foster responderer på kliniske tiltag, men den underliggende problem eksisterer fortsat
- Grad 4: Behov for forløsning, men ingen fare for mor eller barn.
- Grad 5: Kan bookes til elektiv operation

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists og Royal college of Anaesthetists I UK (Good Practice No.11, 2010) anbefaler nu en modificeret version af Lucas klassifikationen. (23)

Figure 1. A classification relating the degree of urgency to the presence or absence of maternal or fetal compromise

Urgency	Definition	Category
Maternal or fetal compromise	Immediate threat to life of woman or fetus	1
	No immediate threat to life of woman or fetus	2
No maternal or fetal compromise	Requires early delivery	3
	At a time to suit the woman and maternity services	4

MELDING

I tidsrummet fra melding til fødsel udføres over 40 delopgaver fordelt på 8-10 personalekategorier (9). Der er derfor behov for udarbejdelse af lokale retningslinjer med en klar arbejdsfordeling og procedure for melding til alle berørte personalekategorier. Meldingen ved Grad 1 og Grad 2 sectio kan evt. foregå via kaldebord eller ved specialudviklet applikation til smartphone.

ANÆSTESITEAM

Ved anæstesigivning til akutte obstetriske patienter har anæstesiologen flere samtidige opgaver og arbejder desuden ofte under tidspres (24-26). Obstetrisk anæstesi er fortsat forbundet med en betydelig mortalitetsrisiko og uerfarenhed hos anæstesiologen er en betydende risikofaktor (27). I erkendelse heraf har flere videnskabelige selskaber fremført

rekommendationer for anæstesibemandingen. Således anbefaler The Royal College of Anaesthetists i UK at anæstesilæger under uddannelse skal have mindst 1 års anæstesierfaring, før de kan varetage anæstesi til obstetriske patienter (28).

I DASAIM's rekommandation, målsætning for det anæstesiologiske speciale i Danmark 2012, hedder det: "Sygehusets akutte beredskab skal være tilrettelagt således, at der er umiddelbar adgang til anæstesiologisk speciallæge. Anæstesier, generelle såvel som regionale, forestås af anæstesiologisk speciallæge, alternativt af uddannelsessøgende læge under supervision af, eller med mulighed for at konferere med speciallæge, og ydes typisk sammen med anden læge eller anæstesisygeplejerske. Under speciallægeuddannelsen skal supervision ved speciallæge sikre, at patienten behandles på speciallægeniveau" (29).

ANSVARSFORDELING

Idet anæstesiologen ikke samtidigt kan have ansvaret for både moder og barn, skal der ydermere være kvalificeret personale til stede, som ikke har anden opgave end at varetage resuscitation af den nyfødte. Dette gælder både ved sectio i generel anæstesi og ved sectio i regional anæstesi (4). Anæstesiologens medvirken til resuscitation af den nyfødte kan være medvirkende årsag til maternelle dødsfald (27).

4. ANÆSTESIVALG OG MONITORERING

SHH og EW

REKOMMANDATION

ANÆSTESIVALG VED AKUT GRAD 1 SECTIO

- Ved akut grad 1 sectio med krav om forløsning indenfor 15 minutter anbefales det, at lade anæsthesivalget (generel anæstesi alternativt neuraxial anæstesi) bero på en individuel vurdering. **1B**

Faktorer der kan påvirke anæsthesivalget:

Indikationen for sectio

Luftvejsvurdering

Fødeindtag

Koagulationsstatus

Infektion

Ryg deformitet

Tidligere rygoperation

Graviditetskomplikationer

BMI

Komorbiditet

Medfødte misdannelser

Patientens præference

Allergi

Barnets tilstand

Lokale faktorer – transportvej til OP

..... EKSEMPEL PÅ PRAKTISK FREMGANGSMÅDE VED GRAD 1 SECTIO.

- Akutgraden genovervejes og konfereres ved patientens ankomst til operationsstuen.
- Generel anæstesi kan fravælges ved forventet vanskelig intubation.

- Generel anæstesi kan være førstevalg ved uterusruptur, abruptio placentae, maternel blødning/hypovolæmi, navlesnorsfremfald med føtal bradykardi og/eller ved svær vedvarende føtal bradykardi/asystoli af anden årsag.
- Spinal anæstesi, alternativt opsprøjtning af velfungerende fødepidural, kan være førstevalg, forudsat at der er mulighed for kontinuerlig monitorering af FHR på operationsstuen.
- Hvis spinal anæstesi ikke kan anlægges i løbet af få minutter, konverteres til generel anæstesi, med mindre risikoen ved generel anæstesi er væsentlig forhøjet (ex. forventet vanskelig intubation, ekstrem fedme).
- Maternelle faktorer kan indebære at hurtig anæstesiindledning ikke er mulig eller for risikabel. I tilfælde hvor dette kan forudsiges, bør der foreligge en plan/konsensus for både fødselshåndtering og anæstesi i patientens journal. (ex behov for udvidet monitorering eller vågen fiberoptisk intubation forud for generel anæstesi).

ANÆSTESIVALG VED ELEKTIVT SECTIO OG AKUT GRAD 2-3 SECTIO

- Ved elektivt sectio og ved akut grad 2 og 3 sectio anbefales neuraxial anæstesi som førstevalg. **1B**
- Top-up af epidural anbefales til fødende med velfungerende epidural fødselsanalgesi **1B**

MONITORERING

- Ved kejsersnit under regional anæstesi anbefales det, at patienten monitoreres med EKG, SpO2 og NIBP (med 1 min interval indtil forløsning). **1C**
- Ved kejsersnit under generel anæstesi anbefales det, at patienten monitoreres EKG, SpO2, NIBP, TOF, inspiratorisk iltprocent, luftvejstryk og kapnograf (slut-tidal CO2). **1C**
- Det anbefales, at patienten efter kejsersnit overvåges på et opvågningsafsnit indtil lokale udskrivningskriterier er opfyldt. **1C**

BAGGRUND.

ANÆSTESIVALG

Ved anæstesi til kejsersnit har moderens sikkerhed første prioritet, og mortalitetsrisikoen har derfor været den vigtigste faktor for valget af anæstesiteknik. I takt med den aftagende mortalitetsrisiko er der en lang række andre faktorer, som har fået en mere fremtrædende rolle for valget af anæstesiteknik. En del, men ikke alle, er omtalt nedenfor.

Målsætningen ifølge The Royal College of Anaesthetists er at over 95 % af elektive og over 85 % af akutte sectio udføres under regional anæstesi (30). Frekvensen af regional anæstesi er nu mange steder over 95 % til elektivt sectio og over 90 % til akut sectio (31,32).

Opfyldelse af indikatorerne i UK og DK (Dansk kvalitetsdatabase for fødsler - www.rkkp.dk) for tidsforbruget (DDI) ved akut kejsersnit indgår ikke i sig selv som faktor med indflydelse på anæstesivalget.

MORTALITET:

Historisk set har generel anæstesi været forbundet med en større mortalitetsrisiko end neuraxial anæstesi. I den seneste opgørelse fra USA (1997-2002) er mortalitetsraten forsat større for generel anæstesi (6,5 per million generelle anæstesier) end for regional anæstesi (3,8 per million regionale anæstesier), men forskellen er ikke længere signifikant (33). En lignende tendens er set i UK, hvor der i den seneste 3-års opgørelse fra årene 2006-2008 blev rapporteret 2 dødsfald p.g.a. generel anæstesi ved kejsersnit (uerkendt oesofagusintubation og aspiration ved ekstubation) mod et dødsfald pga. spinal anæstesi (hæmorrhagisk leucoencephalit) (34).

Anæstesitid:

Etablering af spinal anæstesi er mere tidskrævende end generel anæstesi. Selv med ”rapid sequence spinal anaesthesia” er DDI i praksis ofte over 15 min (median 23 min [range: 14-41 min]). Da ”rapid sequence spinal anaesthesia” kan etableres i løbet af 6-8 min er andre faktorer (melding, tilstedeværelse af personale, lokale forhold, transport, lejrning og information) ofte af afgørende for tidsfristens overholdelse (35). I et blandet simulations- og klinisk baseret studie med optimale intubationsforhold og en ryg med tydelige anatomiske landemærker gik der 8 min 52 sec (range: 3 min 31 sec til 17 min 22 sec) med spinal anæstesi mod 1 min og 56 sec (range: 1 min 13 sec til 3 min 12 sec) med generel anæstesi før patienten var klar til kirurgi (36).

Luftvejsproblemer:

De anæstesi relaterede dødsfald i UK har siden 1950'erne for det meste været forårsaget af luftvejsproblemer, intubationsvanskeligheder eller aspiration i forbindelse med general anæstesi (27,37).

Hyppigheden af mislykket intubation ved obstetrisk anæstesi har trods failed intubation drills, undervisningsindsats og øget tilgængelighed af intubationshjælpemidler (larynxmasker, fiberoptiske instrumenter og videolaryngoskoper) ikke ændret sig gennem de sidste 20 år, hvilket dels kan tilskrives mindre træning i generel anæstesi og dels den stigende anvendelse af neuraxial anæstesi (38,39).

AWARENESS:

Awareness er forsat et problem i forbindelse med kejsersnit (40,41) og udgør størstedelen af klage- og erstatningssager ved generel anæstesi til sectio (42).

BLØDNING:

Potente inhalationsanæstetika har en dosisafhængig tokolytisk effekt (43,44) og generel anæstesi er forbundet med et større blodtab end neuraxial anæstesi, uden dog at behovet for blodtransfusion er øget (45).

FØDSELSOPLEVELSE, FORÆLDRE – BARN KONTAKT, AMNING.

Neuraxial anæstesi tillader forældrenes fælles oplevelse af fødslen, tidlig forældre-barn og hud-til-hud kontakt, hvilke er væsentlige prædiktorer for en positiv oplevelse af fødslen (46,47). Ikke randomiserede studier viser højere frekvens af ammende mødre efter sectio i neuraxial anæstesi end i generel anæstesi (48,49).

TROMBOEMBOLI.

Halvdelen af de graviditetsassocierede tromboembolier forekommer i puerperiet, og risikoen fordobles ved forløsning ved kejsersnit (50). Blandt almenkirurgiske patienter er risikoen for tromboembolisme mindre ved operation i neuraxial anæstesi end ved operation i generel anæstesi (51).

KRONISK SMERTE:

Kronisk smerte er hyppigere efter kejsersnit end efter vaginal forløsning (52). I en retrospektiv opgørelse fandtes større hyppighed af kroniske smerter efter kejsersnit i generel anæstesi end efter kejsersnit i neuraxial anæstesi (53).

NEUROTOXICITET:

Dyreforsøg på primater har påvist apoptose af neuroner og oligodendrocytter på ufødte fostre efter maternel anæstesi med såvel ketamin, isofluran som propofol (54,55). Betydningen heraf for anæstesi i forbindelse ved kejsersnit er uafklaret, men formentlig uden betydning.

KONTRAINDIKATIONER MOD NEURAXIAL ANÆSTESI:

- Infektion ved indstikssted
- Koagulopati
- Tethered cord (fikseret rygmarvs-streng)
- Moderen insisterer på generel anæstesi

UTILSTRÆKKELIG NEURAXIAL ANÆSTESI:

Ved neuraxial anæstesi er der en risiko for utilstrækkelig anæstesi til at gennemføre sectio (56,57), og utilstrækkelig anæstesi under fødsel og kejsersnit er den hyppigste årsag til erstatning blandt obstetriske patienter som tilkendes erstatning relateret til regional anæstesi (58). The Royal College of Anaesthetists in UK anbefaler som kvalitetsindikator en rate for konvertering af neuraxial anæstesi til GA under end 1 % ved elektivt sectio og under end 3 % ved akut sectio (30)

DEN NYFØDTES TILSTAND:

Med hensyn til den nyfødtes tilstand er der ringe forskel mellem de forskellige anæstesiteknikker. Sammenlignet med regional anæstesi forårsager generel anæstesi en kortvarig påvirkning af barnets bevidsthed: Apgar score efter 1 minut er lavere og tiden til stabil respiration er længere, men påvirkningen er reversibel og varer <5 minutter (59,60).

UA-BE og UA-pH er lavere ved kejsersnit i spinal anæstesi end ved kejsersnit i epidural og generel anæstesi, men også her er forskellen lille, og det er usikkert, hvor meget anvendelsen af efedrin ved spinal anæstesi bidrager til forskellen (61).

MONITORERING

Uerkendt fejlintubation, manglende monitorering af ET-CO₂, og utilstrækkelig postoperativ observation og behandling er forsat årsag til maternelle dødsfald (27,37).

Per- og postoperativ monitorering skal foregå i overensstemmelse med DASAIM's rekommandationer: Rekommandation for anæstesi 2012, Rekommandation for overvågning efter anæstesi 2012 og Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin's rekommandation for udarbejdelse af udskrivningskriterier fra anæstesiafdeling til kirurgisk stamafdeling efter anæstesi i Danmark. Version 5.0 2012 (62-64).

5. REGIONAL ANÆSTESI TIL SECTIO

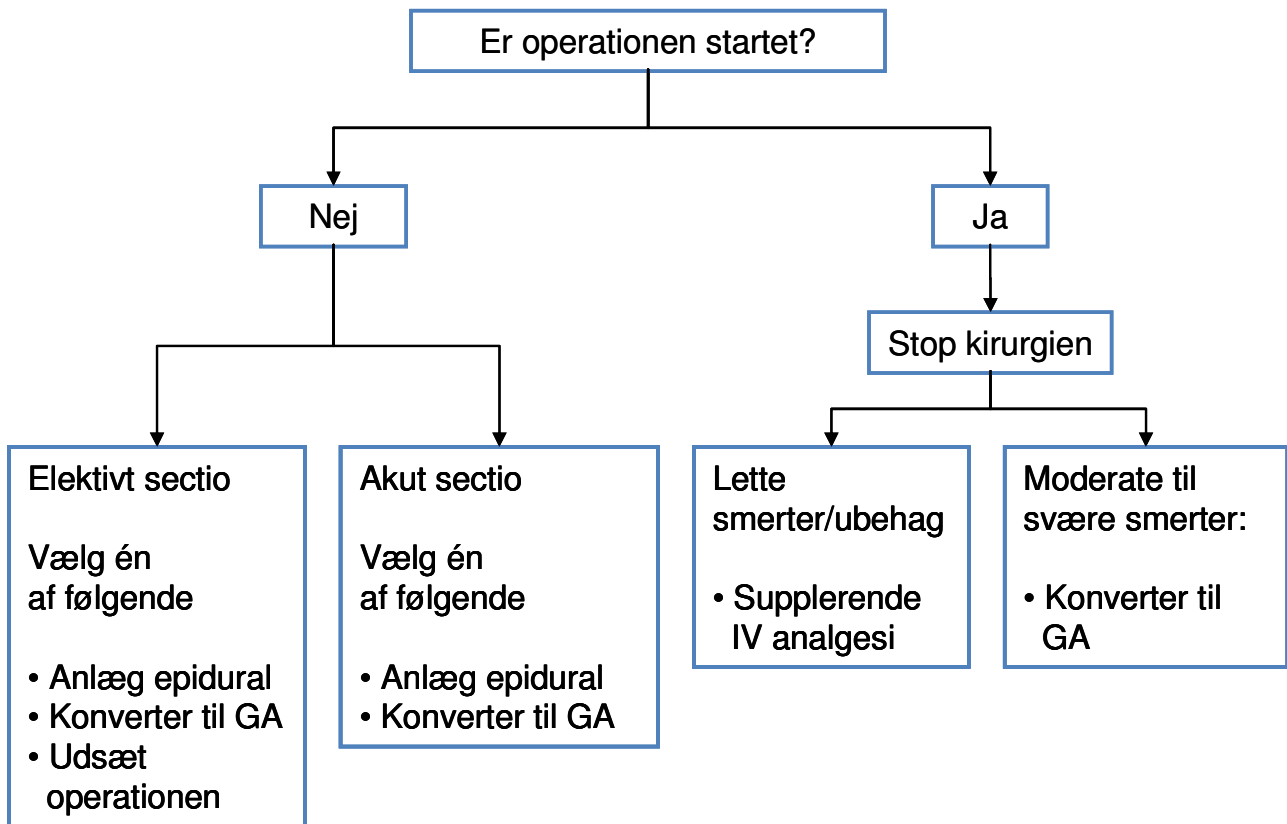
KBH og MGM

REKOMMANDATION

SPINAL ANÆSTESI

- Det anbefales, at lumbalpunktur foretages med atraumatisk 27G eller 25G pencilpoint kanyle. **1B**
- Det anbefales at lægge spinal anæstesi under L3 niveau. **1C**
- Det anbefales at anvende hyperbar 0,5 % bupivacain tilsat 2,5 mikrogram sufentanil eller 10 mikrogram fentanyl. **1A**
- Det anbefales at teste anæstesiens udbredning med kulde eller let berøring før indgrebet starter. Der skal være anæstesi til T4/T5. **1C**
- Det anbefales ikke at højde- eller vægtjustere dosis, når undtages ekstremerne. **1A**
- Lejring ifm. anlæggelse har ikke betydning for sufficient anslag. **1A**
- Det anbefales at anvende doser ≥ 12 mg bupivacain, når der ikke tilsættes opioid. **1B**
- Det anbefales at anvende doser ≥ 10 mg bupivacain når der tilsættes opioid. **1A**
- Det anbefales at tilsætte opioid og anvende kombineret spinal/epidural teknik ved bupivacain dosis < 8 mg. **1A**
- Det foreslås at der inden anlæggelse af spinal anæstesi lægges en plan for den postoperative smertebehandling - se afsnit om postoperativ analgesi. **2C**

- Ved utilstrækkelig neuraxial anæstesi foreslås nedenstående algoritme **2C**



TOP-UP AF FØDEEPIDURAL

- Det anbefales at anvende epidural anæstesi til sectio, når der er en velfungerende fødeepidural. **1A**
- Det anbefales at anvende 15-20 ml 2 % lidokain med adrenalin til top-up af en epidural analgesi. I fravær af tidspres anbefales 0,75 % ropivacain. Blandingen gives i refrakte doser. **2A**
- Det anbefales at tilsætte natrium bikarbonat (2 ml 8,4 % bikarbonat til 20ml lidokain) og/eller fentanyl eller sufentanil, hvis kortere anslagstid ønskes. **1B**
- Det anbefales, at opsprøjtning foretages med patienten monitoreret, optimalt på operationsstuen. **2B**
- Det anbefales at undlade tilsætning af opioid til top-up af velfungerende fødeepidural, som ikke har været pauseret, hvis der er anvendt opioid i fødeepidural blandingen. **1A**

EPIDURAL ANÆSTESI – DE NOVO ANLÆGGELSE

- Det anbefales, at indstik til epiduralrummet foretages med en 18-19 G Touhy kanylen. **1B**
- Det foreslås, at indstik til epiduralrummet foretages under L3 niveau. **2C**

- Det anbefales at lokalanæstetimidlet administreres gennem et epiduralkateter, som er indført 4-5 cm i epiduralrummet hos normalvægtige og 10 cm hos obese. **1C**
- Det anbefales epiduralkateterets placering testes med 3 ml 1 % lidokain med adrenalin. **2B**
- Det anbefales at anæsthesien etableres med fraktionerede doser á 5 ml 0,75 % ropivacain, i alt 15-25 ml. **1B**
- Det anbefales at tilsætte opioid: Til 20 ml 0,75 % ropivacain tilsættes 75-100 mikrogram fentanyl eller 20 mikrogram sufentanil. **1A**
- Anbefaling af indikationer for at vælge epidural til sectio:
 - Forsigtig blokade udbredelse er ønskelig
 - Mulighed for supplerung af anæsthesien, herunder som plan B ved risiko insufficient spinal eller forventet lang operation
 - Epidural postoperativ smertebehandling ønskes.

CSE – KOMBINERET SPINAL-EPIDURAL ANÆSTESI

- CSE foreslås i tilfælde hvor en kombination af hurtigt anslag, sikker sakral udbredning og mulighed for at øge anæstesiens udbredning eller forlænge anæstesiens varighed er ønskelig. **2C**

KOAGULATIONSFORSTYRRELSER

- For anbefalinger om grænser ved koagulationsforstyrrelser for anlæggelse af neuraxial analgesi/anæstesi henvises til rekommandation fra SSAI (65).
http://ssai.info/assets/files/guidelines/Neuraxial_block_disturbed_haemostasis_Brief_24062009.pdf

ASEPTIK

- Det anbefales at neuraxial analgesi/anæstesi foretages med aseptisk teknik. **1C**
 - Mundbind, som dækker både næse og mund.
 - Hue.
 - Ingen ure eller ringe
 - Hånddesinfektion.
 - Sterile handsker.
 - Desinfektion af huden x 2 med klorhexidinsprit 0,5 %.
 - Huden skal tørre imellem påføringerne og inden indstik.
 - Undgå forurening af utensilier med klorhexidinsprit
 - Afdækning af patienten med sterilt hulstykke
 - Evt. epiduralkateter dækkes med sterilforbinding over indstikssted

SPINAL ANÆSTESI

NÅLETYPE

Ved spinal anæstesi til kejsersnit med atraumatisk spinalkanyle er risikoen for PDPH 1,6-1,8 % (66).

Risikoen for PDPH er mindre ved anvendelse af ikke skærende spinalnåle (Pencil point, Whitacre) end ved skærende spinalnåle (Quincke). Derimod er der ikke signifikant forskel i risiko for PDPH mellem 25 og 27G ikke skærende spinalnåle (Metaanalyse af obstetriske studier 2003) (66).

Der er kun publiceret et randomiseret studie, hvor 212 patienter til elektivt kejsersnit i spinal anæstesi blev randomiseret til 25G (n=104) eller 27G (n=108) Whitacre spinalkanyle (67). I 25G gruppen var der 1 patient med svær PDPH, som blev behandlet med epidural blood patch. 3 patienter udviklede let PDPH, som ikke begrænsede daglige gøremål og som gik over indenfor et døgn med konservativ behandling. I 27G gruppen var der ingen patienter med PDPH. Til gengæld var der 8 mislykkede spinalpunkture medens der ikke var nogen mislykkede spinalpunkture i 25G gruppen. Ydermere var der flere patienter i 27G gruppen, som havde smerter under operationen (67).

Anvendelse af endnu tyndere nåle (30 G) er forbundet med en høj risiko for mislykket spinal anæstesi (68).

I en audit af obstetrisk PDPH og EBP på en afdeling fandtes at 9/662 (1,36 %) udviklede PDPH med 25G kanyle mod 4/281 (1,42 %) med 27G kanyle. EBP blev anvendt til 3/662 (0,45 %) med 25G kanyle mod 2/281 (0,71 %) med 27G kanyle. Der var således ingen forskel med hensyn til PDPH eller EBP (69).

I et prospektivt, men ikke randomiseret, studie fik 478 patienter anlagt CSE til fødselsanalgesi. De første 199 patienter fik foretaget spinalpunktur med 25G Whitacre kanyle, medens der til de efterfølgende 279 patienter anvendtes en 27G Whitacre kanyle. PDPH opstod hos 8/199 = 4 % i 25G gruppen mod 2/279 = 0,7 % i 27G gruppen. Epidural blood patch (EBP) blev anvendt hos 3/199 (1,5 %) i 25G gruppen mod 1/279 (0,34 %) i 27G gruppen. Forskellen i PDPH incidens var signifikant ($p < 0,05$). (70). Resultatet kan ikke overføres til spinal anæstesi ved kejsersnit, hvor patienterne ikke har været i aktiv fødsel efter spinalpunkturen (71-73).

CSF lækagen gennem et punkturhul foretaget med 25G Whitacre og 27G Whitacre kanyle er blevet undersøgt in vitro. Undersøgelsen viste at CSF flowet gennem punkturhullet var 4,3 volumen enheder over 5 minutter med 25G og 4,1 volumen enheder over 5 minutter med 27G. Forskellen var ikke signifikant (74).

Indlæringstiden er længere med 27G kanyle end med 25G kanyle (75). Risikoen for deformation af kanylen større jo tyndere kanyle, der anvendes (76). Der er publiceret flere kasuistikker, hvor en 27G atraumatisk kanyle er fraktureret under forsøg på anlæggelse af spinal anæstesi med efterfølgende behov for kirurgisk fjernelse af den afbrækkede kanylespids (77).

Konklusion: På den foreliggende litteratur er der generelt ikke evidens for at vælge 27G kanyle frem for 25G pencilpointkanyle ved spinal anæstesi til kejsersnit.

NIVEAU FOR ANLÆGGELSE

Spinal anæstesi indebærer en risiko for skade på conus medullaris med svære neurologiske følgevirkninger. I en patientserie rapporteredes 7 patienter med skade på conus medullaris efter anlæggelse af spinal på niveau bedømt til L2-L3 (78). Hos de fleste patienter slutter conus medullaris over L2-L3 niveau (79), men en sammenligning af anvendelse af overfladeanatomi og palpation med MR viser, at anæstesiologer ofte bedømmer mellemrummet mellem vertebrae for lavt og dermed foretager indstikket på et højere niveau end intenderet (80). Bedømt ved røntgen eller MRI krydser

crisatransversalen ved L4 eller L4-L5 mellemrummet, men ved palpation af crista iliaca er der betydelig variation, og oftest krydser crisatransversalen et niveau højere ved L3 eller L3-L4 mellemrummet (81,82). Anvendelse af ultralyd (UL) kan give en mere sikker bestemmelse af interspinalrum (83), men kræver rutine og det er endnu ikke standard for klinisk praksis (84). Det anbefales at spinal anlægges under L3 niveau. Hvis den palpatoriske crisatransversal krydser et mellemrum, skal indstikket foretages det næste mellemrum caudalt herfor. Hvis crisatransversalen krydser over en processus spinosus, skal indstikket foretages i mellemrummet caudalt herfor (85).

HØJDE OG VÆGT

Norris har i 2 studier (86,87) undersøgt effekten af højde og vægt på den spinale blokades udbredning. I det ene studie anvendtes 12 mg hyperbar bupivacain, og i det andet studie 15 mg hyperbar bupivacain tilsat 0,15 mg morfin. Der fandtes ingen forskel i blokadens udbredning. Den samlede konklusion var, at i højde intervallet 146-178 cm samt vægtintervallet 55,5-136,4 kg var ingen forskel på udbredning af blokaden. I et randomiseret studie er en absolut dosis hyperbar bupivacain på 12 mg sammenlignet med en dosis justeret for højde og vægt (88). Kriterierne for deltagelse var højde imellem 140-180 cm og vægt imellem 50-100 kg. I begge grupper blev tilsat 0,4 mg diamorfin. I praksis fik kvinderne i gruppen med justeret dosis 8-11 mg hyperbar bupivacain og der var sufficient anslag i begge grupper. Subedi et al. (89) har sammenlignet Hartens vægt- og højdejusterede dosis med fast dosis på 11 mg hyperbar bupivacain. I dette studie blev ikke tilsat opioid i nogen af grupperne. I gruppen med justeret dosis blev givet 8-9,5 mg hyperbar bupivacain, i denne gruppe havde flere patienter brug for supplerende analgesi og anslagstiden var lidt længere. Carvalho et al (90) finder i et dosis-respons-studie med 42 kvinder BMI>40 samme ED50 på 9,8 mg hyperbar bupivacain (tilsat 0,2 mg morfin og 10 mikrogram fentanyl) som blandt ikke-overvægtige.

LEJRING

Inglis (91) fandt ved indgift af 12,5 mg hyperbar bupivacain spinalt ens dermatom udbredning efter 12 min, hvad enten blokaden blev anlagt siddende eller i sideleje. Law (92) fandt ens udbredelse af spinal anæstesi efter 15 min ved indgift af 11 mg hyperbar bupivacain og 15 mikrogram fentanyl i henholdsvis højre og venstre sideleje.

Hallworth (93) publicerede i 2005 et dobbeltblindt, randomiseret prospektivt studie, i hvilket man sammenlignede hyperbar, isobar og hypobar bupivacain tilsat diamorfin og indgivet spinalt. Der blev indgivet 10 mg bupivacain med patienten enten siddende eller liggende i hø. sideleje. I sideleje fandtes ingen signifikant klinisk forskel mellem grupperne i blokadens udbredning, men ved anlæggelse i siddende stilling højere blokade med hypobar bupivacain. I 2005 publiceredes et studie af Rucklidge et al. (94), hvori spinal anæstesi blev anlagt med CSE teknik og indgift af 10mg hyperbar bupivacain tilsat 10 mikrogram fentanyl i hhv. venstre sideleje, siddende eller Oxford lejring (venstre sideleje med hævet hoved og skulder). Den hurtigste anslagstid på 9 minutter fandtes i gruppen med anlæggelse i sideleje. I gruppen med Oxford lejring fandtes flest (22 %), med behov for supplerende epidural anæstesi. El-Hakeem (95) undersøgte effekten af at lade patienten sidde 5 minutter efter anlæggelse i siddende stilling sammenlignet med at lejre patienten på ryggen med left lateral tilt. I dette studie blev indgivet 10 mg hyperbar bupivacain tilsat 20 mikrogram fentanyl. Man fandt ingen forskel i den anæstesiologiske kvalitet, men i gruppen, som sad 5 minutter, fandtes mindre efedrin behov, samt signifikant reduktion i kvalme, opkastninger og kortåndethed, men længerevarende motoriske blokade.

Samlet må siges, at lejring ikke har betydning for, om sufficient blokade opnås, men der kan være forskel på anslagstid og bivirkningsprofil. Generelt beskrives anslagstider på 9-15 minutter.

VALG AF LOKALANÆSTETIKUM

Bupivacain er "the drug of choice" til sectio i spinal anæstesi, dette skyldes varigheden af blokaden kombineret med minimal risiko for nerveskader. På grund af den lille dosis, der indgives spinalt, er toksicitet ikke et problem(96). Lidokain har tidligere været anvendt til sectio, men anvendes ikke mere pga. hyppighed af TNS (Transient Neurological

Symptoms). To nyere længerevarende lokal analgetika er blevet udviklet, henholdsvis ropivacain og levobupivacain. Begge stoffer er mindre toksiske både på CNS og hjerte end bupivacain, men indgivet spinalt er problemet med toksicitet negligeabelt. I et review af sammenlignende studier af bupi-, levobupi- og ropivacain fandtes kun minimale forskelle mellem de tre præparater (96).

Et Cochrane review af isobar vs. hyperbar bupivacain fandt hurtigere anslag af hyperbar bupivacain samt færre konverteringer til generel anæstesi. Der var ingen forskel i forbrug af supplerende analgesi, efedrin, kvalme/opkastninger, hovedpine eller høj blokade (97).

DOSIS AF LOKALANÆSTETIKUM UDEN OPIOID

Ved stigende doser lokalanæstetisemiddel øges virkningsvarigheden, blokadeudbredelsen og graden af motorisk blokade, samt tendensen til blodtryksfald. Selv om blokaden er sufficient, er det velkendt, at træk og manipulation på uterus kan forvolde smerter (98).

I et studie fra 1989, hvor man sammenlignede 2 doser (8,41 mg kontra 10,89 mg) hyperbar bupivacain, fandt man ens sensorisk blokade udbredning i de to grupper. I gruppen som fik den mindre dosis oplevede 70,5 % af patienterne moderate til stærke smerte peroperativt. Det samme var kun tilfældet hos 31,6 % af patienterne i gruppen som fik den større dosis. (98).

Kiran (99) sammenlignede 3 forskellige doser hyperbar bupivacain; 7,5 mg, 8,75 mg og 10 mg uden opioidtilsætning. Kiran konkluderede, at ingen af doserne var fuldstændigt effektive. Der fandtes lavere incidens af visceral smerte, men højere incidens af hypotension og længere varighed af blokaden ved 10mg end ved 7,5mg.

Choi (100) undersøgte henholdsvis 8, 10 og 12 mg hyperbar bupivacain uden tilsætning af opioid. Kun i 12 mg gruppen oplevede ingen af patienterne intraoperative smerter.

Tolv studier med i alt 693 patienter blev inkluderet i et systematisk review af bupivacain enten i lav dosis ≤ 8 mg eller konventionel dosis >8 mg). Man fandt, at lav dosis øgede risikoen for behov for supplerende analgesi, men reducerede risikoen for bivirkninger i form af kvalme/opkastning eller hypotension. Der er ikke skelnet mellem studier med og uden opioider. Forfatterne anbefaler, at man anvender CSE teknik ved lavere doser af bupivacain (101). I et review fra 2008 konkluderer Roofthoof (102) at en dosis på 5-7 mg bupivacain er tilstrækkelig, såfremt man anvender CSE teknik, således at der er epidural backup. Det er ikke klart defineret, om dette er med eller uden tilsætning af opioid.

DOSIS AF LOKALANÆSTETIKUM MED OPIOID

Her beskrives primært intraoperative forhold. For postoperative forhold henvises til afsnittet om postoperativ smertebehandling.

Studier viser, at tilsætning af opioid spinalt bedrer kvaliteten af blokaden samt at den sensoriske blokade forlænges. Dette gælder både i et systematisk review fra 1999 (103) og i nyere studier (100,104). Med tilsætning af opioid kan dosis af lokalanæstetika således reduceres (105,106).

Vedrørende dosis af lokalanalgetikum: Lavere dosis vil give kortere varighed af blokaden og dermed hurtigere mobilisering af patienten, men det skal afvejes i forhold til, at blokaden også skal have sikker varighed til at dække hele indgrebet. I studier er anvendt doser fra 3,75 -15 mg. I Anesthesiology er publiceret 2 studier, begge udgået fra den samme gruppe (107,108). Her har man lavet et dosis respons studie på henholdsvis isobar bupivacain og hyperbar bupivacain, alle doser blev suppleret med 10 mikrogram fentanyl og 0,2 mg morfin. Der blev undersøgt doser fra 5 mg til 12 mg bupivacain. Der fandtes 100 % succes ved doser på 10 mg og derover. Konklusionen på studierne baseredes på logistisk regression og for at opnå 95 % succes skulle doser på henholdsvis 11,2 mg hyperbar bupivacain eller 13 mg isobar bupivacain anvendes.

Vedrørende opioid: Den analgetiske effekt ved tilsætning af opioider skal vægtes overfor graden af bivirkninger hos den gravide, dvs. kvalme, opkastninger og kløe. Kun morfin øger alle tre bivirkninger. Fentanyl og sufentanil giver øget kløe, men ikke kvalme og opkastninger sammenlignet med placebo. Bivirkningerne er dosisafhængige (109,110). Respirationsdepression er beskrevet hos 1/485 patienter i systematisk review med de anvendte doser af morfin op til 200 mikrogram eller fentanyl op til 60 mikrogram (103). Høj lipidopløselige opioider som fentanyl (10 mikrogram) og sufentanil (2,5-5,0 mikrogram) er effektive som intraoperative analgetika, men de har begge begrænset postoperativ smertelindring (3-4 timer) (103,111).

Karaman et al (112) undersøgte tilsætningen af hhv. 0,2 mg morfin og 5 mikrogram sufentanil til 10 mg bupivacain og fandt ingen signifikante forskelle på intraoperativ anæstesi eller frekvensen af bivirkninger, men længere varighed af den postoperative analgesi med morfin. Turhanoglu et al (113) har sammenlignet 4 mg isobar bupivacain tilsat 25 mikrogram fentanyl med 10 mg isobar bupivacain. Der fandtes ingen forskel i forekomsten af hypotension, men anæstesen måtte suppleres hos 3/20 patienter i lav-dosis bupivacain gruppen. Bryson et al (114) har sammenlignet 4,5 mg isobar bupivacain med 12 mg hyperbar bupivacain (begge tilsat 50 mikrogram fentanyl og 0,2 mg morfin) og fandt signifikant kortere varighed af blokaden i gruppen med den lave dosis og ingen signifikant forskel mellem grupperne på behov for supplerende analgesi. I et studie hvor man sammenlignede 4 doser af morfin (fra 0,1-0,4 mg) tilsat bupivacain 7,5 mg fandtes ingen forskel mellem grupper i intraoperativ kvalitet (110).

ANDEN TILSÆTNING

Andre former for adjuvans end morfin er undersøgt: ketamin (115) og magnesium (116), men finder ikke fordele frem for fentanyl. Clonidine forårsager svær hypotension og sedation, og neostigmin har ufordelagtige gastrointestinale bivirkninger (117).

VURDERING AF ANÆSTESINIVEAU

Anslaget af den spinale blokade kan vurderes ved let berøring (anæstetisk niveau) eller stik/kulde (analgetisk niveau). Test for let berøring er bedst til at afgrænse niveauet for den regionale blokade (118,119). SuffICIENT anslag defineres som anæstetisk niveau til mindst T4/5 (118,120). Man kan trods adækvat blokade se ubehag, hvis uterus eksterioriseres.

INSUFFICIENT SPINAL ANÆSTESI

Intraoperativt ubehag er den hyppigste årsag til anæstesirelaterede klager i den obstetriske population (121).

Trods glat procedure hænder det, at blokaden er insufficient sensorisk eller motorisk eller måske helt uden anslag hos 0,5-17 % af patienterne (56,122). Forklaringen på den store variation er formodentlig forskellig definition af insufficient spinal anæstesi.

Under anæstesiforberedelsen, og helst inden der opstår intraoperative smerter, er det vigtigt at understrege over for patienten, at RA ikke altid fungerer helt perfekt, men man såfremt dette er tilfældet, ikke bliver opereret, før man er ordentligt bedøvet. Det er til enhver tid patientens oplevelse, der afgør hvorvidt anæstesen er sufficient til at gennemføre kirurg i (123).

I en situation med en insufficient spinal anæstesi kan man benytte sig af algoritmen, som er anført under rekommandationerne.

Faktorer, der indgår i overvejelserne om valget er: hastegrad af sectio, kvindens tilstand herunder luftvejsvurdering og barnets tilstand. Valget bør ske i samråd med kirurgen og evt. kvinden.

TOP-UP AF FØDEPIDURAL

Ved konvertering fra epidural fødselsanalgesi til epidural anæstesi til sectio er der risiko for høj eller total spinal anæstesi eller intravenøs injektion med kramper og cirkulationskollaps. Det foreslås derfor at top-up foregår med patienten monitoreret og med mulighed for behandling af påvirket cirkulation og respirationsinsufficiens, helst på operationsstuen med adgang til medicin og luftvejsudstyr (ventilation, sugning, intubation) (124).

Da neuraxial anæstesi foretrækkes frem for general anæstesi indenfor obstetrikken, er konvertering af en epidural fødselsanalgesi til en epidural anæstesi en vigtig strategi. Det giver god mening at anvende et allerede eksisterende epidural kateter, såfremt fødsels analgesien har været effektiv.

Imidlertid kan mislykket opsprøjtning (top-up) resultere i uforudsigelige komplikationer i forbindelse med akut håndtering af den potentielt vanskelige obstetriske luftvej, hvad enten der vælges konvertering til generel anæstesi eller supplement med spinalanæstesi med risiko for udbredt spinalanæstesi, respirationsinsufficiens og behov for ventilation (125-129).

Konvertering af epidural fødselsanalgesi til epidural anæstesi i forbindelse med sectio er en almindelig procedure. En prospektiv audit fra Bristol, England over en 5 årig periode med 5.080 kejsersnit viste, at der i 26 % af alle og i 40 % af akutte tilfælde blev anvendt top-up af epidural anæstesi (130). Risikoen for at top-up mislykkes stiger i takt med antallet af bolus doser administreret under fødslen, stigende tidspres for sectio og at den ansvarlige anæstesi-læge er en ikke-obstetrisk anæstesiolog (131).

Der er ikke klar evidens for, hvilket lokalanæstetika, der i denne sammenhæng er det ideelle. En blanding, der kombinerer hurtig anslagstid med en varighed, der er dækkende for hele den kirurgiske procedure, vil være ønskelig. Lucas et al (132) fandt ingen forskel i anslagstid ved top-up med 20 ml af hhv. 2 % lidokain med adrenalin, 0,5 % bupivacain eller en 50/50 blanding, men anbefalede bupivacain pga. mindst variation i anslagstid. Der er i et andet studie (133) heller ikke fundet forskel i anslagstid eller behov for supplerende anæstesi efter opsprøjtning med lidokain/adrenalin/fentanyl eller bupivacain. Forfatterne anbefaler lidokain pga. lavere pris og toksicitet og stiller selv spørgsmålstejn ved behovet for opioid i top-up, når der har været anvendt opioid i fødepidural-blandingen. Tortosa et al (134) fandt i et retrospektivt observationsstudie ingen sammenhæng mellem tilsætning af opioid til 2 % lidokain med adrenalin og utilstrækkeligt anæstesi.

I en metaanalyse fra 2011 (135) konkluderedes, at såfremt det handler om hurtig anslagstid er 2 % lidokain med adrenalin +/- fentanyl at anbefale med anslagstid på ca. 10 minutter. Er man ikke er tidspresset og ønskes anæstesi uden behov for supplerende undervejs er det 0,75 % ropivacain, man bør vælge. Tilsætning af fentanyl reducerer anslagstiden, ligesom det anføres, at kliniske undersøgelser (136) peger i retning af, at bikarbonat kan have en gunstig effekt på anslagstiden med reduktion på 4,5 minutter. Forfatterne til metaanalysen påpeger, at der er kompliceret at drage konklusioner på basis af meta-analysen idet studierne er præget af stor diversitet i protokoller og endpoints.

Samlet må siges, at der ikke er klar evidens for et lokalanalgetikum, men der er evidens for, at der ikke er behov for opioid i top-up blanding, hvis opioid er anvendt i fødepiduralblandingen.

EPIDURAL ANÆSTESI – DE NOVO ANLÆGGELSE

Epidural anæstesi har den fordel at lokalanæstetika kan titreres indtil den ønskede effekt. Dette kombineret med den langsomt indsættende virkning gør, at det materielle kardiiovaskulære system bedre kan kompensere for den sympatiske blokade. Det kræver betydeligt større doser lokal anæstetika at opnå epidural frem for spinal anæstesi, op til 5-10 gange den spinale dosis.

Risikoen for placering af et epiduralkateter er øget hos den obese patient, hvor huden kan flytte sig flere centimeter i forhold til epiduralrummet (137). Afstanden til epiduralrummet er større i sideleje end i siddende stilling (138), og Hamilton et al. observerede, at et epiduralkateter anlagt med patienten i siddende stilling kunne blive trukket op til 4,2 cm indad, når lejringen ændredes fra siddende til venstre sideleje. Den største indtrækning sås hos patienter med BMI over 30 (139). Hos obese kan der derfor være indiceret at efterlade 10 cm kateter i epiduralrummet og vente med at fiksere epiduralkateteret til huden, til patienten er lejret i sideleje.

ANÆSTESIMIDDEL

Ropivacain har vundet indpas som førstevalg frem for racemisk bupivacain ved de novo anlæggelse af epidural anæstesi til kejsersnit. Det kan diskuteres om ropivacain er mindre kardiotoxisk, men dyreforsøg, som har vist, at chancen for genoplivning er større ved ropivacain udløst end ved bupivacain udløst kardiovaskulært kollaps, taler for, at sikkerhedsmargen er større for ropivacain end for bupivacain (140,141).

Gennem et epiduralkateter i L2L3 eller L3L4 niveau administreres en startdosis på 15-20 ml 0,75 % ropivacain i refrakte doser á 5 ml. Anæstesiens udbredning testes efter 20-30 minutter. Ved anæstesiniveau under Th4 suppleres der med yderligere 5 ml eller 1,5 ml 0,75 % ropivacain per manglende segment til Th4. (142-146). Tilsætning af sufentanil 20 mikrogram forbedrer anæstesen og forkorter anslagstiden (142).

TESTDOSIS

De store doser udgør en risiko for accidental injektion enten intravasalt eller intrathecalt med potentielt fatale konsekvenser. For at minimere denne risiko gives en testdosis, der ideelt set detekterer et fejlplaceret kateter.

Der foreligger ikke konsensus om eller evidens for, hvilket lokal anæstetika, dosis eller +/- tilsætning af adrenalin en testdosis skal bestå af, og der er altid risiko for såvel falsk negativt som falsk positivt udfald. I erkendelse af dette anvender mange obstetriske anæstesiologer i stedet aspiration på kateteret samt indgift af fraktioneret terapeutisk dosis (147-149). Den epidurale testdosis kan bestå af 20 mg lidokain (150,151) og 10 mikrogram adrenalin (152). Ved administration af testdosis skal der tages højde for volumen i filter og kateter (Volumen i epidural filter, Perifix filter 0,2 µm og Perifix epiduralkateter 20G 1000 mm, B Braun er 0,9 ml). En epidural testdosis på 3 ml 1 % lidokain m. adrenalin sikrer at dosis er sufficient uafhængigt af om kateteret er primet eller ej. Den spinale effekt af testdosis kan ikke vurderes, hvis der er anvendt CSE med needle-through-needle teknik (147).

EPIDURAL OPIOID

Flere studier har vist signifikant reduceret smerteintensitet peroperativt, når der er suppleres med fentanyl epiduralt: 75 eller 100 mikrogram fentanyl er effektive doser (153,154).

Der er ikke fundet klinisk betydende neonatal påvirkning efter indgift af 50-100 mikrogram fentanyl epiduralt (155). Effekten af sufentanil er også undersøgt, Vertommen (156) undersøgte tilsætning af henholdsvis 20 og 30 mikrogram sufentanil til 0,5 % bupivacain m adrenalin epiduralt og fandt forbedring af kvaliteten af anæstesen under elektivt sectio ved tilsætning af sufentanil. Tilsætning af 20 mikrogram sufentanil anbefales idet 30 mikrogram ikke yderligere forbedrede kvaliteten. Den eneste bivirkning var mild kløe. Plasmaniveauet af sufentanil umiddelbart efter fødslen hos de nyfødte var lavt, men tiden fra indgift af sufentanil epiduralt til fødsel var > 1 time.

Effekten af tilsætning af sufentanil til 0,75 % ropivacain er undersøgt (142). Her blev givet henholdsvis 10 og 20 mikrogram sufentanil. I begge grupper reducerede indgiften af sufentanil smertescorere ved indgrebet, men kun ved anvendelse af 20 mikrogram sufentanil var der tale om signifikant reduktion af VAS score. Endvidere fandtes signifikant hurtigere sensorisk blokade til T4 ved tilsætning af sufentanil.

CSE – KOMBINERET SPINAL-EPIDURAL ANÆSTESI

Denne teknik har den fordel, at epiduralkateteret kan anvendes til at supplere anæstesen med. Dette har klare fordele ved anvendelse af lav-dosis spinal blokade med øget risiko for insufficient anæstesi og anbefales i disse tilfælde (101,157).

I forbindelse med udvikling af CSE er et nyt begreb beskrevet; epidural volumen ekstension EVE. Efter indgift spinalt af lokalanæstetika indsprøjtes epiduralt NaCl eller lokalanalgetikum for at øge udbredningen af spinalblokaden. Metoden har ikke vundet større udbredelse og Tyagi et al (158) konkluderer i et review, at EVE er på eksperimentelt niveau og endnu ikke har en større værdi i klinisk praksis.

KOAGULATIONSFORSTYRRELSER

- For anbefalinger om grænser ved koagulationsforstyrrelser henvises til rekommandation fra SSAI (65). [.http://ssai.info/assets/files/guidelines/Neuraxial_block_disturbed_haemostasis_Brief_24062009.pdf](http://ssai.info/assets/files/guidelines/Neuraxial_block_disturbed_haemostasis_Brief_24062009.pdf)
- Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase har i 2014 udgivet retningslinjer for tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum. – risikovurdering, profylakse og behandling med retningslinjer for neuraxial anæstesi/analgesi for gravide med påvirket koagulation (159).

ASEPTIK

Spinal og epidural anæstesi er forbundet med en risiko for meningitis og epidural infektion (160-163). En aseptisk teknik som omfatter hue, mundbind, hånddesinfektion, sterile handsker, desinfektion af huden klorhexidinsprit 0,5 % og afdækning med sterilt hulstykke anbefales af de videnskabelige selskaber i USA og Europa (164-166). Der er ikke evidens for nødvendigheden i anvendelse af steril overtrækskittel (167). Det er vigtigt at undgå neuraxial injektion af klorhexidin eller forurening af utensilier med klorhexidin, da selv små mængder kan forårsage kronisk arachnoiditis (168) (169).

6. HYPOTENSION: PROFYLAKSE OG BEHANDLING VED NEURAXIAL ANÆSTESI

KBH og SHH

REKOMMANDATION

LEJRING

- Det anbefales, at den gravide lejres i 10° venstredrejet rygleje eller med 15° kile under højre hofte indtil barnet er født. **1A**
- Ved maternelt kardiovaskulært kollaps og ved svært BT fald, som ikke responderer på vasopressor, anbefales det at lejre den gravide i fuldt venstre sideleje. **1A**

VÆSKE LOAD

- Det anbefales at undlade rutinemæssig væsketilførsel inden indledning af neuraxial anæstesi (så kaldt preload). **1A**
- Det anbefales at erstatte patologiske volumentab (eks. blødning) inden indledning af neuraxial anæstesi. **1A**
- Det foreslås at infundere isoton krystalloid væske (NaCl eller Ringer) 10 ml/kg IV (så kaldt Coload) under blokadens anslag (indenfor 10 min ved spinal anæstesi) med undtagelse af patienter med svær præeklampsi eller hjerteinsufficiens. **2B**

PRESSORSTOFFER – VALG

- Til profylakse mod hypotension anbefales phenylephrin som førstevalg. **1B**
- Til behandling af hypotension anbefales phenylephrin som førstevalg ved maternel HR > 60/minut og efedrin (evt. kombineret med antikolinergikum) ved maternel HR < 60/minut. **1C**

PRESSORSTOFFER – ADMINISTRATIONSMADE

- Ved elektivt og ved akut sectio grad 2 og 3 foreslås det at administrere profylaktisk phenylephrin som kontinuerlig intravenøs infusion. **2B**
- Ved akut sectio grad 1 foreslås det at administrere profylaktisk phenylephrin som refrakte bolusdoser. **2B**
- Ved behandling af hypotension at administrere phenylephrin og/eller efedrin i refrakte bolusdoser. **1A**

PRESSORSTOFFER – ANBEFALET DOSERING

- Anbefalet mål er at vedligeholde hvile/udgangsblodtryk og samtidig undgå hypertension og bradykardi. **1A**
- Phenylephrin:
 - Profylaktisk kontinuerlig IV infusion: 25-50 mikrogram phenylephrin/minut. **1B**
 - Profylaktisk IV bolus: 100 mikrogram phenylephrin. **1B**

- Behandling med IV bolus: 100 mikrogram phenylephrin. **1B**
- Efedrin:
 - Profylaktisk IV bolus: 15 mg efedrin. **1B**
 - Behandling med IV bolus: 10 mg efedrin. **1B**

PRÆEKLAMPSI.

- Anbefalet mål er, at holde det systoliske tryk mellem 80 og 100 % af hvile/udgangsblodtrykket indtil barnet er født. **2B**
- Behandling af hypotension er kun indiceret ved systoliske tryk under 80 % af hvile/udgangsblodtrykket. **2B**
- Det anbefales at undlade profylaktisk vasopressor til patienter med præeklampsi og til patienter med svær gestationel hypertension. **2B**
- Det anbefales at halvere behandlingsdoser med phenylephrin og efedrin. **1A**

ANTIKOLINERGIKA

- Det anbefales at undlade profylaktisk administration af antikolinergika. **1A**
- Det anbefales at undlade administration af antikolinergika under samtidig behandling med phenylephrin når blodtrykket er over 90 % af hvile/udgangsblodtrykket. **1C**
- Det anbefales at administrere 0,5 mg atropin eller 0,2-0,4 mg glycopyrronium IV ved kardiokulært kollaps og ved maternel bradykardi med samtidig hypotension, som ikke svarer på administration af efedrin og yderligere venstreforskydning af uterus. **1C**

PRESSORSTOFFER OG ANTIKOLINERGIKA – ET EKSEMPEL PÅ PRAKTISK FREMGANGSMÅDE **2C**.

- Phenylephrin infusion regime
 - Målet er at opretholde moderens udgangs/hvile blodtryk og samtidig undgå hypertension og maternel bradykardi (170).
 - Blanding: 2 ml phenylephrin 1 mg/ml blandes med 18 ml isoton NaCl, hvilket giver en koncentration på 100 mikrogram/ml i blandingen.
 - Infusion tilkobles venflon via tre-vejs hane med ensretterventil (bagstopperventil) på infusionssettet, så vasopressor opløsningen ikke kan løbe op i infusionsposen med krystalloid væske.
 - Umiddelbart inden spinal injektion startes infusionen med 20 ml/time (svarende til 33 mikrogram/minut).
 - Der suppleres med en IV bolusdosis på 50 mikrogram, når patienten vendes om i venstredrejet rygleje.
 - Infusionen stoppes ved hypertension eller maternel bradykardi (HR < 50/min) med samtidig normo- eller hypertension.

- Ved hypotension suppleres med intravenøse phenylephrin bolusdoser på 50-100 mikrogram.
- Ved svær hypotension og bradykardi gives atropin 0,5 mg eller glycopyrronium 0,25 mg IV
- Infusionshastigheden halveres efter første dosis oxytocin aftrappes herefter over ca. 10 minutter.
- Phenylephrin bolus regime
 - Phenylephrin i refrakte bolus doser a´ 50-100 mikrogram IV med 1 minuts intervaller, når systolisk blodtryk er under udgangsværdien.
 - Ved præeklamsi 25-50 mikrogram med 1 minuts intervaller når systolisk BT er under 80 % af udgangsværdien.
- Efedrin bolus regime
 - Profylaktisk bolus: Efedrin 15 mg IV umiddelbart efter spinal injektion.
 - Behandlingsbolus: Efedrin i refrakte bolus doser a´ 10 mg IV med 1 minuts intervaller når systolisk blodtryk er under udgangsværdien.
 - Ved præeklamsi: Efedrin 5 mg med 2 minutters intervaller når systolisk BT er under 80 % af udgangsværdien.

BAGGRUND

DEFINITIONER

	Der er ingen konsensus vedr. definitionen af hypotension
Maternel hypotension	De hyppigste anvendte definitioner er (171): Systolisk blodtryk (SAP) < 100 mmHg SAP < 80 % af udgangs BT
Maternel hypertension	SAP > 120 % af udgangsblodtryk
Maternel bradykardi:	Hyppigst anvendte definition: HR < 50 per minut (172).
Føtal acidose	UA-pH < 7,20 (173).

INCIDENS

Uden anden profylakse end venstreforskydning af uterus er incidensen af hypotension ved elektivt kejsersnit 80-90 % ved spinal anæstesi mod 10-43 % ved epidural anæstesi (174,175). Når fødslen er gået i gang, er hypotension er mindre hyppig ved akut kejsersnit end ved elektivt kejsersnit (176).

RISICI VED MATERNEL HYPOTENSION

Mor: Kvalme, opkastning, dyspnø, bevidsthedssløring, aspiration til lungerne, apnø og kardiovaskulær kollaps (177).

Barn: Reduceret placentaperfusion med deraf følgende føtal bradykardi (178), føtal acidose (179-181), påvirket Apgar score (182) og forlænget "time to sustained respiration" (TSR) (183). Abruption placenta er rapporteret i forbindelse med arteriel hypotension p.g.a. vena cava inferior kompression, men den kausale sammenhæng er usikker (184).

MÅL

Målet er at holde det systoliske blodtryk tæt på udgangsblodtrykket og samtidig undgå hypertension og bradykardi. Ved at stile efter at opretholde udgangsblodtryk frem for at tillade blodtryksfald ned til 80 % af udgangsblodtryk opnås en reduktion i incidensen af kvalme og opkastning (170).

HÆMODYNAMIK VED SPINAL ANÆSTESI:

Spinal anæstesi forårsager et præganglionært sympatikus blok og fører umiddelbart og med maksimal effekt indenfor 3-5 minutter til et fald i SVR, BT og tonus i de venøse kapacitanskar. Samtidig ses en stigning i HR og CO, når der er givet 500-1000 ml væske (185,186). Nogle patienter reagerer med bradykardi, fald i CO og kraftigt blodtryksfald (Bezold-Jarisch refleks, and reverse Bainbridge reflex) (187,188).

Ved præeklampsi er blodtryksstigningen forårsaget af humorale og lokale faktorer i blodkarrene og dermed i langt mindre grad afhængig af tonus i det sympatiske nervesystem. De hæmodynamiske konsekvenser af spinal anæstesi/sympaticusblokade er derfor mindre udtalte hos patienter med præeklampsi (189,190).

LEJRING

Forskydning af uterus mod venstre skal uafhængig af anæstesiteknik sikres indtil barnet er født. (American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia) (191).

Den intervilløse blodgennemstrømning er højere i venstredrejet leje end i rygleje (192). To tidlige ikke randomiserede studier viser højere umbilikalarterie pH og 1 min Apgar score (193) og bedre ilt saturation (194) i venstredrejet rygleje end i rygleje.

Der er flere kasuistiske rapporter om hypotension i fladt rygleje med bedring ved ændring til drejet rygleje (195).

Der er ingen forskel med hensyn til incidens af hypotension mellem 10° venstredrejet rygleje og drejning med 15° kile under højre hofte. (196,197).

Selv ved 15° venstredrejet rygleje er aorta og vena cava komprimeret i nogen grad (197).

Venstredrejet rygleje er bedre end højredrejet rygleje (198,199).

Både før og efter spinal anæstesi er det materielle CO væsentligt højere i fuldt sideleje end i rygleje (200).

Trendelenburgs lejring reducerer ikke incidensen af hypotension ved spinal anæstesi (201).

Visuel vurdering af operationslejsets krængning, er unøjagtig. Det anbefales at udstyre lejet med en krængningsmåler (195).

PRELOAD

KORREKTION AF HYPOVOLÆMI

Hypovolæmi skal korrigeres inden indledning af spinal eller epidural anæstesi (202).

PRELOAD MED KRYSTALLOIDE VÆSKER

Preload med krystalloide væsker har ringe effekt på incidensen af hypotension og anbefales ikke (203).

PRELOAD OG COLOAD MED KOLLOIDE VÆSKER

Væskeload med kolloide væsker frarådes på grund af risikoen for anafylaktoide reaktioner, kløe og påvirkning af koaglets stabilitet (204-208). Desuden er langtidseffekten på det nyfødte barn ikke undersøgt.

Preload og coload med kolloide væsker reducerer incidensen af hypotension og behovet for vasopressor (203,209). Ved samtidig anvendelse af hypotensionsprofylakse med phenylephrininfusion er der dog ingen fordel ved kolloid coload frem for krystalloid coload (209).

COLOAD MED KRYSTALLOIDE VÆSKER

Behovet for vasopressor er mindre med coload end med preload (210), men der er ikke forskel på incidensen af hypotension. (211) Coload med 2000 ml Ringer laktat over ca. 20 min. (sammenlignet med ingen væskeload) som supplement til phenylephrin infusion 100 mikrogram/minut fandtes at reducere såvel behovet for vasopressor som incidensen af hypotension. (212).

Der er forsat utilstrækkelige data til at afgøre, hvilken volumenterapi, der er den bedste (valg af væske, mængde, volumen, tidspunkt og infusionshastighed). Indtil flere data foreligger, foreslås det at give coload med Ringer eller NaCl, 500-1000 ml eller 10 ml/kg infunderet over 5-10 minutter umiddelbart efter spinal injektion (204,213,214).

KOMPRESSION AF UE

Kompression af underekstremiteterne med et tryk > 40 mmHg ved anvendelse af Esmarch's bind, elastiske strømper eller pneumatisk kompression reducerer incidensen af hypotension under spinal anæstesi. To metaanalyser Emmett et al. (Cochrane) 2002 (215) med 6 inkluderede studier (216-221) og Morgan et al. 2001 (203) med 6 inkluderede studier (216,217,219,220,222,223). Yderligere 1 studie er publiceret (224).

Der findes ingen randomiserede studier, som sammenligner de forskellige metoder til kompression af underekstremiteterne. Effekten af almindelige TED-strømper med et tryk på ca. 20 mmHg er usikker (220).

PRESSORSTOFFER

Phenylephrin og efedrin er begge effektive med hensyn til at såvel forebygge som at behandle hypotension under spinal anæstesi (225).

Kontinuerlig profylaktisk infusion af phenylephrin reducerer risikoen for hypotension under spinal anæstesi uden negativ påvirkning af Apgar score eller neonatale blod-gas værdier (170,226).

Profylakse med kontinuerlig intravenøs infusion sammenlignet med behandling ved hypotension reducerer antallet af hypotensive perioder og incidensen af kvalme og opkastning (212,226,227).

Ved at stile efter at opretholde udgangsbloodtryk frem for at tillade blodtryksfald ned til 80 % af udgangsbloodtryk opnås en reduktion i incidensen af kvalme og opkastning (170).

Infusionen skal titreres til at holde det systoliske blodtryk tæt på udgangsbloodtrykket og samtidig undgå hypertension og bradykardi. En infusionshastighed mellem 25 og 50 mikrogram/min opfylder dette mål (228).

PHARMACODYNAMIK

Phenylephrin, en direkte alfa-1-agonist med nogen beta-aktivitet ved høje doser, øger SVR og reducerer CO og HR og har dermed den modsatte effekt af spinal anæstesi, som reducerer SVR og øger CO og HR. Efedrin, en både direkte og indirekte alfa- og beta-adrenerg agonist, øger derimod SVR, CO og HR (185,186).

Phenylephrin i lav dosering øger det venøse tilbageløb på grund af en øget tonus i de splankniske kapacitanskar (229), medens phenylephrin i høj dosering forårsager en baroreceptor medieret reduktion i HR og dilatation af de splankniske kapacitanskar og dermed et fald i det venøse tilbageløb (230)

Ved kontinuerlig infusion under spinal anæstesi angives et potensforhold på 81:1 (phenylephrin:efedrin) hvad angår effekten på det systoliske blodtryk til (231), medens potensforholdet ved en IV bolus er 125:1 - - 80 mikrogram phenylephrin svarer til 10 mg efedrin IV (185).

Tiden til max effekt er kortere for phenylephrin (30 - 60 sec.) end for efedrin (70 - 90 sec.) (185,232), ligesom virkningsvarigheden er kortere for phenylephrin end for efedrin. Ved gentagen administration af efedrin udvikles takyfylaksi ligesom effekten af andre katekolaminer reduceres (233).

FØTAL ACIDOSE

Ved behandling af hypotension ved elektivt kejsersnit i spinal anæstesi er anvendelse af efedrin forbundet med lavere UA-pH, UA-BE og en øget risiko for føtal acidose (UA-pH < 7,20) end phenylephrin (225). Årsagen er sandsynligvis stimulation af den føtale metabolisme via en adrenerg beta-2 receptor stimulation (234,235). Påvirkningen af pH og BE ses kun ved større efedrin doser. Ved akut sectio er der ingen forskel mellem efedrin og phenylephrin med hensyn til føtalt pH og BE (236,237).

BRADYKARDI

Phenylephrin øger incidensen af maternel bradykardi (225). HR kan falde på grund af den omvendte Bainbridge refleks eller Bezold-Jarish refleksen, som begge udløses af et fald i det venøse tilbageløb og følges af et fald i BT. (188) Ved bevaret BT over udgangstrykket er bradykardien baroreflex udløst, og behandlingen er i så fald en reduktion af phenylephrindosis (186,225,228).

KVALME/OPKASTNING

Ved profylaktisk administration er der mindre kvalme med phenylephrin end med efedrin (238,239).

DOSIS

Profylaktisk phenylephrin infusion 25-50 mikrogram/min anbefales til elektivt kejsersnit i spinal anæstesi. Infusionsrate på 10 mikrogram/min er ineffektivt og 100 mikrogram/min forbundet med øget incidens af hypertension og bradykardi (228,240). Nogle anbefaler at supplere med en bolusdosis ved spinal injektion, medens andre anvender en øget infusionshastighed de første minutter.

Phenylephrin ED95 for hypotensionsprofylakse givet umiddelbart efter spinal injektion er 159 mikrogram (95 % CI) 122-371 mikrogram) (241).

Phenylephrin ED90 for behandling af hypotension er 145 mikrogram (95 % CI 98-222 mikrogram) (242).

For profylaktisk efedrin IV bolus er der et signifikant dosis-respons sammenhæng. Ved 14 mg efedrin var NNT 7,6 (95 % CI 4,8-21,1) hvilket var det samme som NNH (hypertension) 7,6 (95 % CI 3,7-23,4) (243).

KOMBINERET PHENYLEPHRIN-EFEDRIN BEHANDLING

Kombination af phenylephrin og efedrin i forskellige blandingsforhold er ikke bedre end phenylephrin alene (239).

PHENYLEPHRIN VED TRUET FOSTER

Ved akut kejsersnit er navlearterie laktat lavere ved anvendelse af efedrin end ved phenylephrin, mens der ikke er nogen forskel i pH. (237). Phenylephrin anvendes også ved akut kejsersnit med truet foster (244,245), men der mangler fortsat prospektive studier på anvendelse af phenylephrin ved svær intrauterin asfyksi (Grad 1 sectio).

VASOPRESSOR VED PRÆEKLAMPSI

Både efedrin og phenylephrin kan anvendes ved spinal anæstesi til patienter med præeklamsi. Dosisbehovet for vasopressor er ca. halveret ved svær præeklamsi (246-248).

VASOPRESSOR VED HJERTESYGDOM

Phenylephrin anvendes også til hjertesygge (249).

ANTIKOLINERGIKA

Profylaktisk administration af glycopyrronium reducerer ikke forekomsten af hypotension (250-255). Der foreligger ikke undersøgelser over profylaktisk effekt af atropin.

Antikolinergika er kun indiceret ved bradykardi med samtidig hypotension.

Administration af antikolinergika ved bradykardi og samtidig normo- eller hypertension er ikke indiceret, da det kan forårsage en hypertensiv krise (256,257).

Ved behandling af bradykardi kan atropin være at foretrække frem for glycopyrronium, idet anslagstiden og tiden til maksimal effekt er kortere for atropin end for glycopyrronium (258).

Atropin passerer frit over placentabarrieren medens glycopyrronium kun passerer placenta barrieren i meget ringe grad (259), men hverken atropin 0,01 mg/kg eller glycopyrronium 0,005 mg har nogen indvirkning på fosterets hjerterefrekvens eller variabilitet efter maternel IV administration (260).

7. PDPH

CKA og SHH

REKOMMANDATION

PROFYLAKSE

- Det anbefales, at LP foretages med en ikke-skærende 25-27G kanyle (atraumatisk, pencil point, Whitacre). **1B**
- Det anbefales, at EDA foretages med en 18-19 G Touhy kanyle. **1B**
- Det anbefales at anvende isoton saltvand til opsøgning af LOR ved identifikation af epiduralrummet. **1C**
- Det frarådes at anlægge profylaktisk blood-patch efter ADP. **1A**

BEHANDLING

- Det anbefales at behandle let PDPH konservativt med fladt sengeleje, normohydrering og perorale analgetika **1C**
- Det frarådes at anvende koffein i farmakologiske doser. **1B**
- Det anbefales at behandle moderat til svær PDPH med EBP. **1A**
- Ved svær PDPH anbefales det, at behandling med EBP udføres straks. **1A**
- Ved moderat PDPH kan det efter individuel vurdering og patientens ønske være forsvarligt at observere effekten af konservativ terapi og vente 1 døgn med EBP. **1C**
- Det foreslås at der før EBP foretages en grov neurologisk vurdering omfattende øjenbevægelser, ansigtsbevægelser og sensibilitet/motorisk funktion i ekstremiteterne. **2C**
- Det anbefalede EBP volumen er 20 ml. Injektionen foretages langsomt og pauseres, hvis patienten oplever tryk eller lette smerter i ryggen. Injektionen kan fortsættes når generne letter, men skal afbrydes helt, hvis patienten oplever moderate til svære smerter i ryg eller ben. **1B**
- Det anbefales at EBP foretages i samme niveau som durapunktur eller 1-2 mellemrum kaudalt herfor. **1B**
- Det anbefales at patienten lejres horisontalt de første 2 timer efter EBP. **1B**
- Det anbefales at gentage behandling med EBP ved recidiv af PDPH, forudsat at der har været klar effekt af den første EBP. **1C**
- Det anbefales at foretage neurologisk udredning med cerebral MRI ved mistanke om intrakraniell patologi, hvis hovedpinens karakter ændres, ved recidiv efter 2. EBP eller hvis der ikke har været klar effekt af EBP. **1C**

BAGGRUND

DIAGNOSE

Diagnosen PDPH efter spinal eller epidural analgesi/anæstesi stilles oftest på det kliniske billede alene.

Diagnostiske kriterier i følge the International Headache Society (261):

- Hovedpine som forværres indenfor 15 minutter efter at have indtaget siddende eller stående stilling, og aftager indenfor 15 minutter efter at have indtaget liggende stilling. Derudover tilstedeværelse af mindst et af følgende associerede symptomer: Nakkestivhed, tinnitus, nedsat hørelse, lysskyhed og kvalme.
- Hovedpinen opstår indenfor 5 dage efter dura punktur.
- Hovedpinen svinder spontant indenfor 1 uge eller indenfor 48 timer efter effektiv behandling af duralækagen, sædvanligvis ved EBP.

Patienter med PDPH opfylder ikke nødvendigvis alle ovenstående kriterier: Stillingsafhængigheden kan mangle (262). Hovedpinen kan debutere senere end 5 dage efter neuraxial anæstesi, ligesom ikke alle patienter helbredes spontant indenfor 1 uge. Hovedpinen, som typisk debuterer 24-48 timer efter durapunktur, kan ved accidentel durapunktur med epiduralkanyle opstå indenfor få timer. PDPH 20 min efter spinal anæstesi med 27G Whitacre kanyle er også beskrevet (263).

PDPH kan klassificeres i 3 sværhedsgrader (264).

Sværhedsgrad	
Let	Stillingsafhængig hovedpine som i nogen grad begrænser daglige aktiviteter. Patienten er ikke sengeliggende på noget tidspunkt i dagens løb. Der er ingen associerede symptomer.
Moderat	Stillingsafhængig hovedpine som i betydelig grad begrænser de daglige aktiviteter. Patienten er delvis sengeliggende. Der kan være associerede symptomer.
Svær	Stillingsafhængig hovedpine som gør at patienten foretrækker at ligge i sengen hele dagen. Der er altid associerede symptomer.
Associerede symptomer:	
Vestibulære:	Kvalme, opkastning, svimmelhed.
Cochleære:	Høretab, tinnitus, lydfølsomhed.
Oculære:	Lysskyhed, dobbeltsyn, akkomodationsbesvær, skotomer.
Musculoskeletale:	Nakkestivhed, skuldersmerter.

ANDRE ASSOCIEREDE TILSTANDE OG KOMPLIKATIONER TIL PDPH

Pneumocephalus: LOR med air indebærer en risiko for pneumocephalus, som kan vise sig ved akut opstået frontal hovedpine enten under anlæggelse af epidural eller kort tid herefter. Selv små mængder luft på 2-3 ml kan forårsage svær hovedpine. Hovedpinen svinder spontant efter 4-5 dage, når luften er resorberet (265,266).

Subduralt hæmatom: PDPH kan kompliceres med udvikling af et intrakranielt subduralt hæmatom. CSF lækage med intrakraniell hypotension forårsager dilatation og træk på intrakranielle blodkar, som kan bryde. Diagnosen bør overvejes hos patienter, der ikke afhjælpes med sædvanlig behandling, ved konfusion, bevidsthedsændring, fokalneurologiske udfald, kramper, eller hvor hovedpinen ændrer karakter fra stillingsafhængig til ikke stillingsafhængig hovedpine (267).

Kranienerveparese: Dysfunktion af den V, VI, VII og VIII kranienerve kan skyldes CSF lækage. Høretab kan optræde uden samtidig PDPH. (268-270).

Kramper/PRES: PDPH øger risikoen for puerperale kramper, som kan være udløst af Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) (271,272).

Kronisk hovedpine: Accidentel dura punktur med 17G Touhy kanyle på fødende øger risikoen for udvikling af kronisk hovedpine (Case-control studie 2012) (273).

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Infektion	Meningitis Encephalitis
Vaskulært	Migræne Cerebralvene trombose (274,275) Cerebralt infarkt/blødning Hypofysær apopleksi, Sheehans' syndrom (276) Cerebralt subduralt hæmatom PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (271,277) RCVS - Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (278) - SAH
Neoplasme	Meningeom Malign tumor
Andre	Præeklampsi/eklampsi Pneumocephalus Spændingshovedpine Cervikal prolaps Benign intrakraniell hypertension Søvnmangel, anæmi, dehydrering Koffeinabstinens

Hovedpine er almindelig efter en fødsel. Mindre end 5 % skyldes PDPH (279). Der kan være andre årsager til stillingsafhængig hovedpine, hvorfor kendskab til differentialdiagnoserne er vigtig (280).

Før EBP bør der som minimum foretages en grov neurologisk vurdering omfattende øjenbevægelser, ansigtsbevægelser og sensibilitet/motorisk funktion i ekstremiteterne. Neurologisk vurdering og MRI er indiceret ved fokalneurologiske fund, hvis hovedpinens karakter ændres over tid, og hvis der ikke er eller kun kortvarigt er effekt af EBP (274,281).

PROFYLAKSE

SPINAL – NÅLETYPE:

Baggrundsoplysninger findes i afsnittet om regional anæstesi

EPIDURAL - NÅLETYPE OG INDFØRING:

Ved anlæggelse af epiduralkateter til fødselsanalgesi er der ca. 1,5 % risiko for utilsigtet punktur af dura (Accidental Dural Puncture = ADP) (66). Efter ADP er risikoen for PDPH op til 81 % (282). Risikoen for PDPH ved ADP er større med 16 G end med 18 G kanyle epiduralkanyle (72,283). Risikoen for ADP er uafhængig af om epiduralkanylen indføres med åbningen pegende lateralt eller kranielt (284,285). Risikoen for PDPH og EBP ved ADP er mindre når epiduralkanylen indføres med åbningen pegende lateralt (284,285). Rotation af epiduralkanylen øger ikke risikoen for ADP (284,286).

LUFT ELLER ISOTON SALTVAND TIL LOR:

Risikoen for komplikationer til anlæggelse af epiduralkateter øges når anæstesiologen tvinges til at anvende en teknik, vedkommende ikke har rutine i. Dette indebærer risiko for bias-by-experience i randomiserede studier, som sammenligner væske og luft til LOR. Det kan derfor være berettiget at inkludere studier, hvor anæstesiologen har anvendt sin foretrukne teknik til LOR (287). Risikoen for ADP er ens for de 2 metoder (288-290). Anvendelse af luft til LOR indebærer dog en risiko for hovedpine på grund af pneumocephalus (291), hvorfor LOR med isoton saltvand LOR er den anbefalede metode. Anæstesiologer, hvis rutinemetode er LOR med luft kan dog fortsætte med det, idet et skifte til anden teknik vil øge den samlede risiko for komplikationer.

SPINALKATETER VED ADP:

Anlæggelse af spinalkateter, som først fjernes igen 24 timer efter ADP, reducerer behovet for EBP (RR 0,64 – 95 % CI 0,49-0,84, p = 0,001), men ikke for PDPH: (RR 0,82 - 95 % CI 0,67-1,01, p= 0,06). Metaanalyse 2013 (292). Det kan også være indiceret at anlægge spinalkateter af anden årsag. Anlæggelse af spinalkateter eliminerer risikoen for ny durapunktur, ligesom det giver mulighed for såvel fødselsanalgesi som anæstesi til kejsersnit (72,293). Anlæggelse af spinalkateter kan derfor være specielt indiceret i tilfælde, hvor det forventes at være vanskeligt at anlægge epiduralkateter i et andet mellemrum. Anvendelse af et epiduralkateter anlagt efter ADP indebærer også en risiko for transport af farmaka gennem perforationen og øget virkning eller til og med total spinal (294,295). I et studie af Russels fra 2012 var den samlede risiko for komplikationer 3 gange større ved anlæggelse af nyt epiduralkateter end ved anlæggelse af spinalkateter (72). Tilstedeværelse af et spinalkateter indebærer dog i sig selv en risiko for infektion og fejladministration. Administration af epidurale doser i et spinalkateter vil forårsage respirationsdepression og/eller total spinal anæstesi. Det er derfor uhyre vigtigt, at et spinalkateter mærkes tydeligt, så fejltagelser undgås. Det er også et krav, at såvel patient, jordemoder og øvrigt vagthavende personale informeres. Optimalt vil det være, at dedikere al medicinindgift i spinalkateteret til en navngiven person.

MEDICINSK PROFYLAKSE:

Et Cochrane review fra 2013 konkluderer at cosyntropin (296) og epidural Morfin (297) reducerer risikoen for PDPH efter ADP (298). Evidensen er dog ikke robust, idet konklusionerne hver for sig kun er baseret på et enkelt studie.

Effekten af ACTH i depotformulering (Synacten depot) er utilstrækkelig og anbefales ikke (299). Spinal morfin reducerer ikke forekomsten af PDPH efter spinal anæstesi til kejsersnit (300). Epidural morfin er forbundet med høj risiko for PONV (44 %) og usikkerhed med hensyn til hvor meget morfin der transporteres spinalt gennem perforationen i dura (301).

Der er utilstrækkelig evidens for at anbefale profylaktisk EBP ved ADP (302).

SENGELEJE OG VÆSKE

Sengeleje eller ekstra væsketilførsel, ud over normohydrering, reducerer ikke risikoen for PDPH efter durapunktur (303).

BEHANDLING AF PDPH

EBP er førstevalg ved behandling af moderat og svær PDPH, men der mangler fortsat studier for afklaring af differentieret optimal timing og volumen i forhold til PDPH sværhedsgrad og årsag (spinal eller accidentel durapunktur ved epidural). EBP er kontraindiceret ved bakteriæmi.

Epidural blood patch med allogent blod er meddelt kasuistisk (304,305). Behandlingen må betegnes som eksperimentel.

Epidural injektion/infusion af isoton saltvand kan anvendes når EBP er kontraindiceret eller uønsket af religiøse årsager. Der er god effekt så længe den epidurale infusion pågår, men recidivfrekvensen er høj. (306,307). Der mangler dosis-respons studier både hvad angår bolus dosis, infusionshastighed og varigheden af den epidurale infusion ligesom der mangler placebokontrollerede studier.

Epidural hydroxyethyl stivelse og dextran har været anvendt i tilfælde, hvor EBP har været kontraindiceret (308,309). Der findes ingen kontrollerede studier med epidural hydroxyethyl stivelse og dextran til behandling af PDPH. Behandlingen må betegnes som eksperimentel.

Der er ingen kurativ medicinsk behandling. Symptomatisk behandling med perorale analgetika kan anvendes i tiden indtil spontan helbredelse.

Differentialdiagnostiske overvejelser er vigtige i hele forløbet (274,281,310).

EPIDURAL BLOOD-PATCH

Successrate: EBP er en effektiv behandling af PDPH (311-313). Den initiale successrate er ca. 90 % uafhængig af om PDPH er opstået efter epidural, CSE eller spinal anæstesi. Risikoen for tilbagefald er 31 % efter epidural, 7 % efter CSE og 5 % efter spinal anæstesi (314).

Volumen: Det optimale volumen er ukendt. De fleste anbefalinger varierer mellem 10 og 20 ml. Det seneste studie sammenlignede 15, 20 og 30 ml autologt blod og fandt ingen signifikant forskel. Anbefalingen blev at indgive 20 ml, men at afbryde injektionen hvis patienten oplevede smerter i ryg eller ben under injektionen (315).

Niveau: EBP skal foretages på niveau med durapunkturen eller kaudalt herfor, idet MRI efter EBP viser, at blodet hovedsagelig spreder sig kranielt for indstiksstedet (316,317).

Timing: Retrospektive studier viser højere successrate, når EBP foretages mere end 48 timer efter PDPH debut. Dette kan dog skyldes, at svær PDPH foranlediger tidligere EBP. Der er behov for prospektive randomiserede studier til afklaring af optimal timing (314).

Lejring: Et studie fandt bedre effekt ved horisontalt lejring i 2 timer sammenlignet med horisontal lejring i 30 minutter efter EBP (318).

KOMPLIKATIONER TIL EBP

Rygsmarter er den hyppigste komplikation: Ca. 85 % af patienterne får rygsmarter i tiden efter en epidural blood-patch. Rygsmarterne er som regel lette, debuterer efter 14-42 timer og svinder spontant efter 3-5 dage (315). Kortvarig bradykardi og lette rygsmarter under injektionen forekommer ligeledes hyppigt (319,320).

Risikoen for alvorlige komplikationer er ukendt. I et nordisk survey med 780 EBP blev der ikke rapporteret alvorlige komplikationer (321). Andre rapporter angiver henholdsvis 0 alvorlige komplikationer efter 121 og 1 efter 151 EBP (314,315).

Kasuistisk rapporterede komplikationer omfatter: Pneumocephalus, lumbovertebralt syndrom, rygsmarter med rodaffektion, kranienerveparese, hæmatom (epiduralt, subduralt og subarachnoidalt), paraparese, inficeret EBP, meningismus og kramper. Over 95 % af patienterne med svære komplikationer kommer sig uden varige mén. (322).

Intrathecal injektion: Intrathecal injektion af autologt blod kan medføre svære tiltagende rygsmarter og radikulære symptomer. Symptomerne opstår efter et frit interval og kan vare flere måneder (323). I værste fald følges det af arachnoidit med kronisk smertetilstand til følge (324).

Epidural analgesi/anæstesi efter tidligere EBP: Ardannelse i epiduralrummet efter EPB kan i enkeltstående tilfælde hæmme udbredningen af epidural analgesi/anæstesi (325). I de fleste tilfælde er der dog god effekt af epidural anæstesi efter tidligere ADP og EBP (326).

MEDICINSK BEHANDLING AF PDPH

Et Cochrane review fra 2011 konkluderer at koffein og gabapentin har effekt i behandlingen af PDPH (298). Evidensen vurderes dog for utilstrækkelig til en generel anbefaling af behandling med koffein (327). Desuden sænker koffein krampetærsklen og er mistænkt for at kunne være en af de udløsende faktorer til PRES (328,329). Gabapentin 300 mg x 3 peroralt er i 2 studier fra samme center fundet signifikant bedre end henholdsvis placebo og Cafergot® (ergotamin og koffein) til reduktion af PDPH efter spinal anæstesi (330,331). Effekten på det ammede barn er dog endnu ikke klarlagt, og gabapentin kan indtil videre kun anbefales til patienter, der ikke ammer (332).

8. GENEREL ANÆSTESI

LF og CKA

REKOMMANDATION

GENERELT

- Generel anæstesi til sectio er en specialistopgave, som bør reserveres til de situationer, hvor regional anæstesi er ikke er mulig, er kontraindiceret, eller har svigtet.
- Før indledning af anæstesi bør der foretages en luftvejsvurdering og formuleres en plan for håndtering af evt. vanskelig luftvej.

PRÆMEDICIN

- Se afsnit om aspirationsprofylakse.

LEJRING

- Undgå aortokaval kompression: Rygleje med 10° kipning mod venstre eller 15° kile under højre hoft. **1A**

AKUT INDLEDNING

Aftal plan med teamet for håndtering af luftvej. Se algoritmen for vanskelig luftvej ved sectio.

1. Optimer intubationsforhold

- Sniffing position, Justér operationsleje. **2B**

2. Præoxygener

Skal altid foretages. To alternativer:

- Præoxygenering med 100 % ilt i 3-5 minutter med tætsluttende maske. **2A**
- 8 dybe vejrtrækninger med ilt flow 10 L/min i løbet af 60 sekunder med tætsluttende maske. **2A**

3. Inducer

- Anæstesimiddelmiddel
 - Gives når patienten er afdækket og operatøren er klar til at starte.
 - Følgende kan anvendes
 - Tiopental (Tiomebumal®, Pentothal®) 5 - 7 mg/kg IV. **2A**
 - Propofol 2,5 - 3 mg/kg IV. **2B**
 - Ved hæmodynamisk påvirkning f eks blødningsshock: S-ketamin 1 mg/kg IV. **1A**

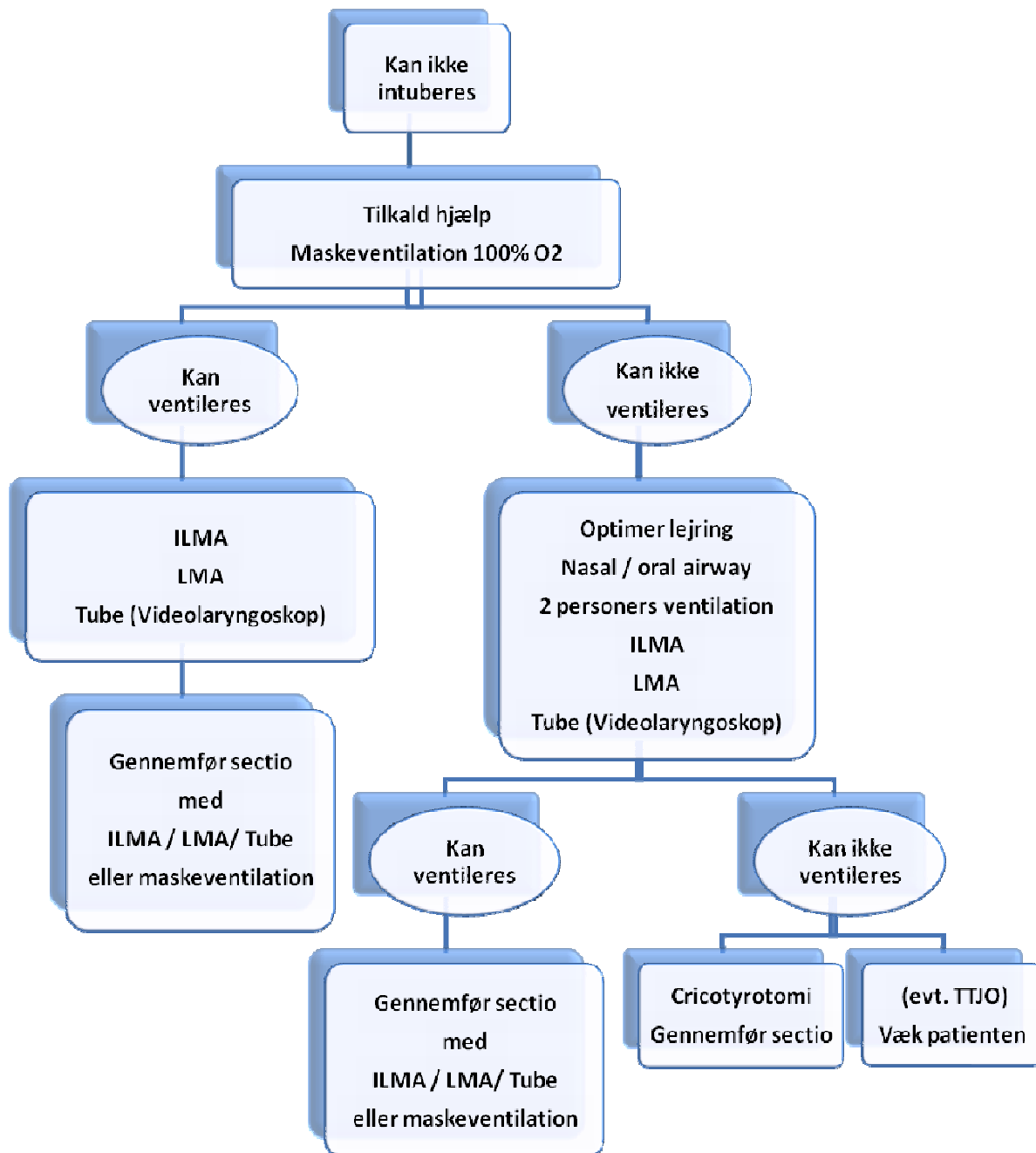
- Opioid
 - Anvendes ikke rutinemæssigt, før barnet er født og navlesnoen afklemmt.
 - Anvendes, når refleks-hypertension under intubation kan indebære en risiko, f.eks. ved præeklampsi, øget intrakranielt tryk, hjertesygdom. **2B**
 - Følgende opioider kan anvendes:
 - Remifentanil 1 mikrogram/kg IV. **2A**
 - Alfentanil 1-2 mg IV (15-30 mikrogram/kg). **2A**
 - Pædiater orienteres, hvis der gives opioid før barnet er født.

- Muskelrelaksantia
 - Gives umiddelbart efter sovemiddel
 - Følgende muskelrelaxantia kan anvendes:
 - Suxamethon 1,0 - 1,5 mg/kg IV. **1B**
 - Rocuronium (Esmeron®) 0,9 mg/kg IV (Sugammadex IV (16 mg/kg) haves klar til behov for hurtig revertering). **1B**

- Intubation
 - Intubation foretages af mest erfarne intubatører og med bedst mulige velkendt udstyr (laryngoskop, videolaryngoskop)
 - Intubation med 6,0 - 7,0 mm cuffed endotrakeal tube. Tubens placering sikres ved kapnografi og stetoskopi
 - Ved intubationsvanskeligheder følges algoritmen for vanskelig luftvej ved sectio

VANSKELIG LUFTVEJSALGORITME VED SECTIO

- Hurtig erkendelse af vanskelig intubation er vigtig.
- Der bør maksimalt gøres 3 intubationsforsøg før algoritmen påbegyndes.
- Det overordnede princip er, at moderens liv går forud for barnets.



VEDLIGEHOELDELSE

- Før barnet er født:
 - Ventilation med 50 - 100 % ilt (100 % ilt ved tegn på asfyksi hos fostret). **1A**
 - Normoventilation (ET CO₂ ≈ 4,0 kPa). **1A**
 - Inhalationsanæstesi med 1,0-1,5 MAC sevofluran. **1A**
 - TIVA når inhalationsanæstesi er kontraindiceret (se nedenfor). **1A**
- Efter at barnet er født og navlesnoeren afklemmt:
 - Fentanyl 2-4 mikrogram/kg IV eller sufentanil 0,25-0,5 mikrogram/kg IV. **1B**
 - Inhalations-anæstesi reduceres til 0,5 - 1,0 MAC. **1A**
 - Ilt koncentration kan reduceres til 30 - 50 %. **2B**
 - Syntocinon efter afdelingens retningslinjer – Se afsnit om atoniprofylakse
 - Muskelrelaksantia er normalt ikke nødvendig. Hvis der er behov
 - Rocuronium 0,15 mg/kg IV til vedligehold eller
 - Mivacurium 0,1 – 0,25 mg/kg IV til vedligehold
 - Evt. revertering med robinul/neostigmin eller sugammadex.
 - Ventrikeltømning ved mistanke om fyldt ventrikel. **3B**
 - Skift til TIVA ved uterin atoni trods reduktion af inhalationsanæstesimidlet til 0,5 MAC og gentagen syntocinon. **1B**
 - Undgå hypothermi. **1B**
 - Ekstuber, når den gravide er vågen og efter revertering af et eventuelt neuromuskulært blok. **1B**
 - PONV profylakse med 5-HT₃ antagonist. **1A**
 - Evt TAP blok efter kirurgi til postoperativ smertebehandling specielt ved kendte svære bivirkninger af opioid (se afsnit). **1B**

TIVA

- Indikation.
 - Hvor inhalationsanæstesi er kontraindiceret. **1A**
 - Uterin atoni. **1A**
- Alternativer.

- Propofol /Remifentanyl
- S-Ketamin (fordel i tilfælde af blødningsshock)
 - Induktionsdosis 1 mg/kg.
 - Vedligeholdelsesdosis 25-75 mikrogram/kg/min.
 - Anvendes ketamin, bør der gives et benzodiazepin f eks midazolam (Dormicum®) 1 - 2 mg IV, efter barnet er født.

DEN ADIPØSE SECTIOPATIENT

- Lejres på skråkile før intubation. **1B**
- Udstyr til håndtering af vanskelig luftvej på stuen. **1A**
- Induceres med
 - Thiopental 5 mg/kg aktuel vægt. **1B**
 - Propofol 2,5 – 3 mg/kg IBW + 40 %. **1B**
- Relakseres med
 - Suxamethonium 1,0 – 1,5 mg/kg aktuel vægt. **1B**
 - Rocuronium (Esmeron®) 1 mg/kg IV (Sugammadex IV (16 mg/kg) haves klar til behov for hurtig revertering). **1B**

BAGGRUND

GENERELT

Et systematisk review og metaanalyse kunne vise at generel anæstesi er associeret med større blødning sammenlignet med neuraxial anæstesi, men at transfusionsraten ikke er højere ved generel anæstesi (45). Det større blodtab ved GA er af usikker klinisk relevans.

LEJRING

Venstredrejet rygleje (333). Se afsnit om hypotensionprofylakse og behandling.

TEKNIK

Normalt anbefales at anvende “rapid sequence induction” RSI, ved generel anæstesi til gravide med begrundelsen, at gravide kvinder har høj risiko for aspiration af ventrikellindhold til lungerne i forbindelse med generel anæstesi, og RSI vil reducere risikoen for aspiration (334).

Der findes ingen sammenlignende studier af disse interventioner, ej heller outcome-baserede studier (2).

PRÆMEDICIN

Se afsnittet om aspirationsprofylakse.

PRÆOXYGENERING

Pga. de fysiologiske ændringer, der gradvist indtræder under graviditeten, bliver gravide kvinder hurtigere hypoksiske, hyperkapniske og acidotiske ved apnø (335-337). Derfor skal gravide kvinder altid præoxygeneres.

Baraka et al. fandt, at præoxygenering med 8 dybe vejrtrækninger på 60 sekunder resulterede i en langsommere desaturation under efterfølgende apnø, end den traditionelle metode (338). Derfor hævder nogen, at 8 dybe vejrtrækninger/60 sekunder bør fortrækkes hos gravide kvinder (339).

OPIOID INDEN INDLEDNING

Alle opioider passerer hurtigt placenta-barrieren og kan medføre respirationsdepression hos den nyfødte (155,340-345). Derfor bør man normalt afvente med opiat, til efter barnet er født. I situationer, hvor hæmodynamisk instabilitet i forbindelse med intubation kan udgøre en fare for moderen, kan det være indiceret. Remifentanil har, p g a den ultrakorte virkning, været anvendt med godt resultat i flere tilfælde hos højrisiko obstetriske patienter, (HELLP syndrom, hjertesygdomme og intrakranielle tumorer) (346-348). Remifentanil er at foretrække p g a den ultrakorte virkning og dermed nedsatte risiko for neonatal respirationsdepression (343,349). Alfentanil har også været anvendt til obstetriske højrisikopatienter for at opnå hæmodynamisk stabilitet under sectio (342,350).

Trods den korte virkningsvarighed, kan anvendelse af alfentanil og remifentanil, før barnet er født, medføre respiratorisk påvirkning af barnet og behov for kortvarig respiratorisk støtte. Normalt har man ikke behøvet at give antagonist (351-353).

INDUKTION

Propofol anvendes i stigende grad som induktionsmiddel til generel anæstesi (354). Den største ulempe ved propofol er vanskeligheden ved at vedligeholde en tilstrækkelig anæstesidybde efter induktionen, uden at der opstår neonatale bivirkninger (355,356).

Dosis for thiopental til sectio er højere end for andre indgreb. Thiopental i dosis 4 - 5mg/kg til sectio har vist sig at medføre awareness hos op mod 50 % (357,358). Store doser thiopental (> 8 mg/kg) giver anledning til signifikant neonatal depression (359,360). Derfor anbefales en dosering mellem 5 og 7 mg/kg, hvor risikoen for awareness hos moderen og signifikant neonatal depression er mindst.

S-ketamin er dobbelt så potent som racemisk ketamin (361). S-ketamin påvirker cognitive funktioner mindre og har hurtigere recovery af psykomotoriske færdigheder end racemisk ketamin (362,363). Wanna et al. viste, at en dosis på 1 mg/kg er et acceptabelt, alternativt indledningsmiddel til sectio (364). Ketamin giver dog let øget blodtryk og HR, hvilket på den anden side kan være en fordel hos patienter med lavt blodtryk.

Awareness er hyppigere med propofol, når doser <2,4 mg/kg anvendes (354). Hvis man øger dosen til 2,8 mg/kg, vil det påvirke barnet (355,356).

INTUBATION

Relaxation

Suxamethon passerer pga. den lave lipidopløselighed placenta i så ringe grad, at det kun er ved doser over 300 mg at kan man påvise det i vena umbilicalisblod.(365). Gentagne doser kan derfor ikke anbefales, og i så fald bør dosis aldrig overstige 300 mg.

For gravide kvinder med homozygotisk atypisk pseudocholinesterase mangel er der rapporteret neonatal apnø, når suxamethon anvendes (366). Rocuronium kan erstatte suxamethon, når sugammadex haves i beredskab. Magorian et al.

(367) viste at højdosis rocuronium (0,9 - 1,2 mg/kg) giver paralyse med en hastighed sammenligneligt med suxamethons, men med en øget virkningsvarighed. Lee et al. har vist signifikant hurtigere revertering af dyb neuromuskulær blokade med esmeron (1,2 mg/kg) reverteret med sugammadex (16 mg/kg) sammenlignet med spontan revertering efter suxamethon (1 mg/kg) (368). Sharp og Levy konkluderer i et review, at esmeron-sugammadex i fremtiden vil erstatte suxamethon ved akut indledning (369).

Tube-størrelse

Gravide har ødematøse luftveje og høj risiko for blødning i luftvejene, specielt epistaxis (370-373). Derfor bør tubens størrelse være mindre end hos ikke-gravide kvinder. Man anbefaler størrelse 6,0 - 7,0 mm. (334).

VANSKELIG LUFTVEJSALGORITME VED SECTIO

Incidensen af "vanskelig intubation" i den gravide population er rapporteret til at ligge mellem 0,45 og 5,7 procent af intubationer hos gravide (39,125,374-377). Derfor er det vigtigt, at man lejrer den gravide således, at de bedst mulige intubationsforhold opnås (378).

Incidensen af "failed intubation" i den gravide population er omkring 0,4 % (374,376,379,380), og dermed op til 10 gange større end i den ikke-gravide population (377). Der ses stadig enkelte materielle dødsfald på grund af failed intubation (27). Derfor anbefales, at hver afdeling udarbejder en "failed intubation drill" (2,34). Ved failed intubation anbefales det ofte at overveje at vække patienten (381,382), hvilket dog ikke altid er et acceptabelt alternativ ved kejsersnit. Den "Failed intubation drill" som præsenteres her er kun et forslag. Hver afdeling bør udarbejde en lignende, som passer til de lokale forhold (organisation og erfaring) (2).

Man bør altid vurdere luftvej / intubationsforhold, og optimere intubationsforholdene, før man indleder generel anæstesi hos en gravid kvinde (383).

Derudover anbefales, at man har forskelligt udstyr til vanskelig intubation umiddelbart tilgængeligt på operationsstuen (191,384).

Det anbefales, at man hurtigt erkender, at intubation er umulig og maximalt forsøger 3 gange før algoritmen påbegyndes (384). Det primære mål i håndteringen af "failed intubation" er at sikre den materielle oxygenation. Dette har højere prioritet end for eksempel risikoen for regurgitation. Hypoxi dræber hurtigt, mens aspiration kun er en risiko.

Der er flere undersøgelser og kasuistikker, hvor man anvender larynxmaske (LMA) til gravide (385-387). I en serie med 1067 kvinder, som fik foretaget elektivt sectio anvendtes LMA i stedet for intubation. Der blev etableret en effektiv luftvej hos 99 % i første forsøg. 7 % krævede intubation på et eller andet tidspunkt. Der var ingen episoder med hypoxi, aspiration, regurgitation eller larynxspasme (385). Som alternativ til klassisk larynxmaske kan det overvejes at anvende Proseal larynxmaske eller ILMA (med intubationsmulighed), efter man har fået styr på oxygenation og ventilation, men det er vigtigt, at man har erfaring med disse instrumenter fra det daglige arbejde.

DEN ADIPØSE SECTIOPATIEN

For sectiopatienten med et prægraviditets BMI >35 gælder særlig agtpågivenhed, idet vanskelig intubation og hurtig desaturation forekommer hyppigere i denne patientpopulation. Samtidig er frekvensen af akut sectio væsentlig højere blandt de overvægtige gravide. For normalvægtige nullipara er sectiofrekvensen (akut sectio efter intenderet vaginal fødsel) 21,8 %, mens det tilsvarende tal for kvinder med BMI > 40 er 42,8 % (388).

Vigtigheden af en tidligt anlagt, velfungerende fødepidural kan derfor ikke understreges kraftigt nok.

Det anbefales, at der på enhver sectiostue, findes særligt udstyr til håndtering af den overvægtige patient, såsom lejringsudstyr, intubationsudstyr (kortskaftet laryngoskop, videolaryngoskop) og evt. UL til IV adgang.

Svær overvægt ændrer distributionen af og responset på anæstesi midler.

Et større blodvolumen, et højere cardiac output og en større muskelmasse, gør at induktionsdosis med såvel thiopental, som propofol skal øges, se under induktion.

For suxamethon gælder, at svært overvægtige har øget aktivitet af pseudocholinesterase, men da graviditet i sig selv medfører lettere nedsat aktivitet af pseudocholinesterase, er doseringen af suxamethon den samme for overvægtige som for normalvægtige: 1,0-1,5 mg/kg (389). Svært adipøse reverteres signifikant hurtigere fra neuromuskulær blokade (TOF 1-2) med sugammadex 2 mg/kg ved dosering ud fra Ideal body weight + 40 % sammenlignet med ideal body weight + 20 % (390).

VEDLIGEHOJDELSE

ILT KONCENTRATION

Hvad der er den optimale iltkoncentration til gravide kvinder under generel anæstesi, er ikke klart. Ngan Kee et al. viste, at når man øger iltkoncentrationen hos gravide kvinder under general anæstesi til elektivt sectio, øgedes den føtale oxygenering (391). Piggot et al. fandt, at nyfødte, hvor moderen havde fået 100 % ilt under akut sectio, havde mindre behov for iltbehandling og overtryksventilation, end de, hvis mødre havde fået 50 % ilt (392). Derfor bør man anvende højere iltkoncentrationer, når der er tegn på føtal asfyksi.

Modstanden mod at anvende høje iltkoncentrationer begrundes traditionelt i risikoen for awareness i takt med at man mindsker tilførslen af N₂O. Katekolamin-niveauet hos moderen vil øges og dermed forårsage vasokonstriktion.

Derfor er det vigtigt, at når man anvender høj iltkoncentration, skal man kompensere med øget inhalations anæstesi til tilsvarende MAC værdi (393).

INHALATIONANÆSTESI

Sevofluran har en farmakologisk profil, som medfører flere fordele. Sevofluran har lav blood:gas opløselighed og er ikke luftvejsirriterende. Derfor har sevofluran hurtigt anslag og er velegnet til inhalationsindledning. Der er flere kasuistikker, hvor man har indledt anæstesi til sectio hos gravide med luftvejsproblemer, og hos gravide, hvor det var umuligt at få IV adgang.

Chin anvendte BIS® monitor og viste at awareness kunne undgås ved med en kombination af 50 % N₂O og 0,75 MAC sevofluran (slut-tidal koncentration på 1,3 – 1,5 %) (394,395).

Flere steder i Danmark har man afskaffet N₂O. Derfor bør dosen for sevofluran øges til 1 MAC.

Sectio er et indgreb som normalt starter umiddelbart efter intubation. Man har ikke tid til equilibrering, derfor er det nødvendigt at anvende koncentrationseffekten, d.v.s. en høj koncentration i starten, ofte 6 – 8 % i 1 - 2 minutter. Alternativt kan man bruge "bevidsthedsmåling" som måske vil være påkrævet i nær fremtid, for at undgå såvel awareness som for dyb anæstesi.

Alle inhalationsanæstetika relaxerer uterinmuskulaturen. (43,396,397). Munson et al. sammenlignede enfluran, isofluran og halothan. De viste, at disse tre gasser fremkaldte samme grad af nedsat kontraktilitet i isoleret uterinmuskulatur, og at graden var dosisafhængig. Ved 0,5 MAC var uterinkontraktiliteten nedsat til omtrent 80 % af udgangsværdien, 60 % ved 1,0 MAC og 20 – 40 % ved 1,5 MAC (397). Man har ikke påvist forskelle i blodtab ved sammenligning af isofluran, enfluran og halothan. (398,399). Sevofluran er blevet sammenlignet med isofluran og spinal anæstesi (400). I disse var der ikke forskel på blodtabet grupperne imellem. Konklusionen var, at der ikke er betydende forskelle mellem sevofluran og isofluran til vedligeholdelse af generel anæstesi til sectio.

TIVA

TIVA anbefales ikke som førstevalg til sectio. Propofol, remifentanil og ketamin passerer placenta hurtigt (343,401-403), og kan påvirke barnet (353,401,404).

Propofol kan reducere uterintonus i in vitro, men propofolkoncentrationen, som kræves for signifikant at kunne reducere tonus, er meget højere end de klinisk relevante (405).

Ketamin i kliniske doser kan fremkalde uterus kontraktioner i den tidlige graviditet, men har ingen effekt sidst i graviditeten (406).


Som nævnt tidligere relaxerer inhalationsanæstetika uterinmuskulaturen, selv i kliniske doser. I tilfælde af svær uterin atoni, bør man derfor skifte til intravenøs anæstesi.

VENTRIKEL SONDE

Flere undersøgelser viser, at op mod 50 % af aspiration til lungerne af ventrikellindhold sker ved extubation og postoperativt. En rapport fra UK 1989 viste, at der var 7 dødsfald pga. aspiration (407). I 3 af dem, skete aspirationen ved afslutningen af proceduren og efter ekstubationen. En fransk national spørgeskemaundersøgelse rapporterede 1,4 tilfælde af aspiration per 10.000 patienter. I halvdelen af tilfældene skete aspirationen postoperativt (408). Derfor anbefales, at man tømmer ventriklen med en sonde før ekstubationen (408).

I en undersøgelse, hvor alle gravide kvinder havde fået standard tre-stofs-aspirations profylakse (ranitidin, metoclopramid og natrium citrat) havde 43 % mavesaftsvolumen over 50 ml og 4 % havde pH under 2,5 (409). Der var kun 25 kvinder i den elektive undergruppe, 2 af dem havde volumen over 50 ml, men ingen havde pH under 3,5.

Konklusionen var, at der, på trods af antacidaprofylakse, fortsat er et betydeligt antal sectiopatienter, som har øget risiko for aspirationspneumonitis. Tømning af ventriklen under anæstesi er relativt enkelt og atraumatisk, og bør overvejes ved mistanke om fyldt ventrikel.



9. FASTE OG ASPIRATIONSPROFYLAKSE VED SECTIO

UB og LMP

REKOMMANDATION

FASTE EFTER INDTAGELSE AF FAST FØDE

- Den gravide må spise indtil 6 timer før anæstesen. **1A**

FASTE EFTER INDTAGELSE AF VÆSKE

- Den gravide må drikke klar væske indtil senest 2 timer før starten af anæstesen. **1A**
- Vand, juice (uden frugtkød), kaffe/te (uden mælk, men gerne med sukker), saftvand eller sportsdrik kan alle anbefales. **2A**
- Senest 2 timer før anæstesen må kvinden indtage 1 glas, eller 300 ml, af de tilladte drikke efter eget valg. **1A**
- Ved længerevarende faste som følge af udsat operation bør kvinden tilbydes yderligere væske, gerne i form af en kulhydratrig, isotonisk sportsdrik, senest 2 timer før anæstesen. **2A**

Aspirationsprofylakse Elektivt sectio

- Aftenen før operationen: Ranitidin 150 mg per os. **2A**
- På operationsdagen, 2 timer før: Ranitidin 150 mg per os. **2A**
- På operationslejet ved GA: Natriumcitrat 0,3 M, 30 ml per os. **2A**

Akut sectio grad 1

- Regional anæstesi: Ingen profylakse. **2B**
- Generel anæstesi: Natriumcitrat 0,3 M, 30 ml pr os. **2A**

Akut sectio grad 2

- Regional anæstesi: Ingen profylakse. **2B**
- Generel anæstesi: Natriumcitrat 0,3 M, 30 ml pr os **2A**

Akut sectio grad 3

- Regional og generel anæstesi: Ranitidin 50 mg langsomt IV senest 30 min før. **2B**
- Generel anæstesi: Desuden Natriumcitrat 0,3 M, 30 ml pr os. **2A**

FASTE OG ASPIRATIONSPROFYLAKSE POST PARTUM

- Ved kirurgiske indgreb post partum (PP) behandles kvinden som gravid ved terminen indtil 24 timer PP. **1A**

- Efter 24 timer post partum betragtes patienten risikomæssigt som værende ikke-gravid, medmindre smerter, blødning og opioidbehandling indikerer, at patienten behandles som akut. **1A**
- Efter generel anæstesi skal man overveje tømning af eventuelt fyldt ventrikel med orogastrisk sonde. **1C**

BAGGRUND

GRAVIDITETS BETINGEDE RISICI FOR ASPIRATION

Efter 20. gestationsuge er der en øget anæstesisrisiko på grund af følgende graviditetsbetingede forhold:

Intubation er vanskeligere hos gravide (410). Risikoen for vanskelig intubation/fejlintubation hos gravide er rapporteret at være så høj som 1:224 (39).

Gastro-esofageal refluks er almindeligt forekommende hos gravide som følge af et øget intra-gastrisk tryk og en, formentlig progesteron-induceret, relaksation af den af nedre esofageale sphincter (411-414).

Øget indhold af syre i ventriklen som følge af øget gastrinproduktion (415).

Ventrikeltømningen forsinkes af fødsel (straks fødslen går i gang) og af smerter og morfika (416-418).

Ventrikeltømningen er normaliseret 24 timer post partum (417), medmindre der er givet morfika efterfølgende, eller andre forhold spiller ind.

Bolus administration af epidural eller intrathecal opioid under fødsel hæmmer yderligere ventriklens tømning. Epidural infusion af lavdosis lokalanæstesi tilsat opioid (fentanyl) forårsager dog ikke en yderligere forsinkelse af ventrikeltømningen ved fentanyl doser < 100 mikrogram (419,420).

Risikoen for maternel død på grund af aspiration ved elektivt sectio i regional eller generel anæstesi hos en fastende patient, der har fået profylakse med H₂-antagonist, må anses for at være minimal (421). Alligevel forekommer dødsfald i forbindelse med generel anæstesi stadig på grund af fejlintubation og aspiration af ventrikelindhold til lungerne (34).

Øget brug af spinal og epidural anæstesi frem for generel anæstesi til sectio har formentlig medvirket til at reducere anæstesisrisikoen og mødredødeligheden globalt.

VENTRIKELTØMNING OG FASTE

Hos voksne og raske patienter til elektive operationer tillades og tilrådes oral indtagelse af klar væske op til 2 timer før induktion af anæstesen, da dette ikke øger volumen eller aciditet af ventrikelsekretet (422).

Graviditet i sig selv forlænger ikke ventrikeltømningen. Dette er påvist i en række undersøgelser omfattende paracetamol absorption, ultralyd og tomografi (423-425).

Hos raske, gravide ved termin er der endvidere påvist hurtigere ventrikeltømning efter indtagelse af 300 ml vand, efter en nats faste, sammenlignet med indtagelse af kun 50 ml vand (426). Undersøgelsen omfattede dog kun få og ikke adipøse patienter. Adipøse gravide har heller ikke nedsat ventrikeltømningshastighed, men en større risiko for hiatushernie.

Den normale ventrikeltømningshastighed betyder, at raske gravide sædvanligvis kan underlægges de samme retningslinjer med hensyn til faste som andre patienter.

Ventrikeltømning inden ekstubation bør overvejes hos patienter i generel anæstesi ved mistanke om fyldt ventrikel (409).

Udover det fysiske ubehag i forbindelse med tørst og faste har flere studier påvist negative metaboliske virkninger af faste. I en undersøgelse af raske kvinder med vaginal fødsel fandt man en gunstig effekt af indtagelse af isotonisk sportsdrik sammenlignet med vand. På trods af relativt ringe kalorieindtagelse forhindrede sportsdrik en stigning i ketonstoffer og frie fede syrer (427).

Indtagelse af et let måltid under vaginal fødsel har en lignende gunstig effekt på de metaboliske parametre, men der er en 10 % øget forekomst af opkastninger og øget ventrikelvolumen efter fødeindtagelse sammenlignet med kun væske (428).

Der er ikke påvist negative effekter af de metaboliske ændringer efter faste på fødselsforløbet eller på det nyfødte barn (427,428).

FARMAKOLOGISK ASPIRATIONSPROFYLAKSE

Aspirationsprofylakse anbefales alene på et teoretisk grundlag, da det på grund af den sjældne forekomst ikke er muligt at påvise en effekt på morbiditet eller mortalitet.

BLOKADE AF SYREPRODUKTIONEN

Det er dokumenteret, at histamin-2 receptor antagonisten ranitidin og protonpumpe antagonisten omeprazol begge reducerer aciditet og volumen af ventrikelsekretet (429,430). Studier hos obstetriske patienter konkluderer forskelligt med hensyn til hvilket middel, der er bedst af de to. To sammenlignende, randomiserede undersøgelser fra 1990 og 1992 af omeprazol og ranitidin hos henholdsvis 65 kvinder til elektivt sectio og 80 kvinder til akut sectio fandt begge at omeprazol var superiort med hensyn til at mindske volumen og øge pH af ventrikelsekret (429,430). I en anden samtidig undersøgelse af 162 sectiokvinder, randomiseret til enten ranitidin + natriumcitrat, omeprazol + natriumcitrat eller omeprazol alene, fandt man at kombinationen af ranitidin og natriumcitrat var den mest cost-effektive profylakse med hensyn til at reducere ventrikelvolumen og øge pH over 2.5 (431). Dette understøttes i en senere placebo-kontrolleret undersøgelse af enkeltdoser af ranitidin, famotidin og omeprazol hos 160 sectiopatienter, hvor man fandt at ranitidin og famotidin medførte lavest volumen og højest pH (432). Også i en metaanalyse af 9 studier, der sammenlignede ranitidin og protonpumpeinhibitorer (PPI) hos operationspatienter generelt, var konklusionen at ranitidin var bedre end PPI med hensyn til at mindske ventrikelvolumen og øge pH (433).

I to Cochrane reviews fra henholdsvis 2010 og 2014, der begge handler om forebyggelse af aspirationspneumoni ved sectio konkluderer man: Ved brug af kun et enkelt middel er et antacidum (Natriumcitrat) bedst, en H2 antagonist næst bedst og en protonblokker på tredjepladsen. Man anbefaler at anvende både Natriumcitrat og H2 blokker (434). NICE Guidelines anbefaler at man anvender enten H2 blokker eller protonpumpehæmmer som profylakse ved sectio (2).

Behandling med ranitidin øger pH i ventriklen 30 minutter efter IV administration og 90 minutter efter oral indtagelse (429,430,435). H-2 blokkere er derfor ikke tilstrækkeligt hurtigtvirkende ved sectio grad 1 og 2.

ANTACIDA

Det er dokumenteret, at 30 ml af 0,3 M natriumcitrat kan neutralisere syren i ventrikelsekretet indenfor 5 minutter med en varighed af effekten i 40-60 minutter (436-438). I en undersøgelse, der omfattede både akutte og elektive sectiopatienter fandt man imidlertid ventrikelsekret med pH < 3 hos 17 % af kvinderne, selvom de havde indtaget 30 ml 0,3 M natriumcitrat (439).

Ifølge dyreeksperimentelle undersøgelser forårsager pulmonal aspiration af Natriumcitrat reversible histologiske lungepåvirkninger i modsætning til andre uopløselige antacida (aluminiumhydroxid), der forårsager mere udtalte skader (440).

10. UTERIN ATONIPROFYLAKSE

SHH og CKA

REKOMMANDATION:

- Det anbefales at administrere farmakologisk atoniprofylakse umiddelbart efter barnets fødsel. **1B**
- Oxytocin (Syntocinon®) anbefales som førstevalgspræparat. **1A**
- Det anbefales at administrationshastigheden af oxytocin IV ikke overstiger 1 IE/minut. **1B**
- Afhængigt af komorbiditet og risikofaktorer for PPH anbefales det at individualisere regimet for administration af oxytocin (opstartsdosering: 0-5 IE, vedligeholdelsesdosering: 0-10 IE/time og varighed af vedligeholdelsesdosering: 0-5 timer). **1C**
- Ved forsæt atoni, trods administration af oxytocin, foreslås det at supplere med et uterotonikum, som ikke virker via oxytocinreceptorer. **2C**
- Det anbefales at undlade administration af methylergometrin (Methergin®) til patienter med præeklampsi, hypertension og iskæmisk hjertesygdom, pulmonal hypertension, migræne, perifer karsygdom og porphyri. **1C**
- Det anbefales at undlade administration af carboprost (Prostinfenem®) til patienter med astma, kardiale shunter, single ventrikel og pulmonal hypertension, samt nøje at overveje indikation og risiko for bivirkninger til patienter med øvrige hjerte- og/eller lungesygdomme. **1C**

BAGGRUND:

Profylaktisk administration af et uterotonikum umiddelbart efter barnets fødsel reducerer risikoen for PPH efter vaginal forløsning (441,442).

Oxytocin er førstevalgspræparat, idet den profylaktiske effekt af methylergometrin, misoprostol, og carboprost er ikke bedre og har flere bivirkninger end oxytocin (441).

IV eller intramyometrielt administration? Oxytocin har ved kejsersnit i en vis udstrækning været administreret intramyometrielt. Teoretisk kan der være en fordel ved at kombinere en lokal og universel effekt via blodbanen. Koncentrationen af gap-junctions stiger hen mod terminen og en lokal kontraktion udløst af en høj oxytocin koncentration vil via disse hurtigt sprede sig til hele uterus (443). Dokumentation for intramyometrielt administration er sparsom. En mindre blindet RCT rapporterede sammenlignelig effekt af 5 IE oxytocin IV bolus og 20 IE intramyometrielt. Det maksimale blodtryksfald, som i begge grupper sås efter 1 minut, var størst i den intramyometrielle gruppe (444). En større ikke blindet RCT af utilstrækkelig kvalitet konkluderede at 5 IE oxytocin administreret intramyometrielt før placentas forløsning (oxytocin fortyndet til en koncentration på 0,5 IE/ml og administreret med 2,5 IE i hvert uterinhjørne) var mere effektivt og gav anledning til mindre blodtryksfald end 20 IE oxytocin administreret via intravenøs infusion (uvist over hvor lang tid) (445). Der savnes således dosis-effekt studier med hæmodynamisk monitorering, optimal koncentration i injektionsvæsken, unifokal eller multifokal injektion og tidspunkt for injektion i relation til placentas fjernelse.

Oxytocinanalogen carbetocin (Pabal®) med længere halveringstid i plasma (30-50 minutter) vs. oxytocin (4-5 min) (446,447) udgør et muligt alternativ. Sammenlignet med oxytocin bolus på 5 IE reducerer carbetocin bolus på 100 mikrogram behovet for yderligere uterotonika (448-450) og i et enkelt studie tillige behovet for blodtransfusion (449). Ved IV administration over 1 minut har carbetocin i den rekommanderede dosis på 100 mikrogram samme hæmodynamiske bivirkningsprofil som oxytocin 5 IE. Der mangler studier over effekt og bivirkningsprofil ved mindre

doser og ved lavere injektionshastighed af carbetocin (451) og sammenlignende studier med vedligeholdelse med oxytocininfusion.

Vedligeholdelse af den uterotone effekt kan også opnås ved IV infusion efter en initial bolus. Kontinuerlig infusion med 7,5-10 IE/time i 4 timer efter en initial bolus på 5 IE reducerer behovet for ekstra administration af uterotonikum (452,453). Incidensen af større blødning (> 1000 ml) derimod fandtes kun reduceret i et studie (452), medens et andet studie ikke fandt nogen forskel (453). Tillæg af vedligeholdelses infusion af oxytocin 7,5 IE/time efter bolus injektion påvirker ikke hæmodynamikken hos patienter uden komorbiditet (454).

Vedligeholdelsesbehandling kan også foretages med misoprostol eller metylergometrin

Tillæg af misoprostol til oxytocin ved kejsersnit er mere effektivt med hensyn til blødning end oxytocin alene (455). Misoprostol 400 mikrogram sublingualt (456-458) eller 400 mikrogram rectalt (459) mindsker såvel blødning, fald i hæmoglobin som behov for ekstra administration af uterotonika. Misoprostol 800 mikrogram rectalt er marginalt bedre end oxytocin infusion 6 IE over 30 minutter efterfulgt af 2,5 IE/time i 8 timer med hensyn til blødning og behov for ekstra uterotonika (460).

Forekomsten af større postoperativ blødning pga. atoni efter kejsersnit (NNT 50) fandtes reduceret efter supplement med ergometrin 0,5 mg IM i tillæg til 5 IE syntocinon (461). Behovet for ekstra uterotonika fandtes ligeledes reduceret efter supplement med 0,25 mg ergometrin IV under kejsersnit, dog uden reduktion af det peroperative blodtab (462).

OXYTOCIN BIVIRKNINGER

Oxytocin er kraftigt kardilaterende og bolusindgift er forbundet med flushing, kvalme, blodtryksfald, takykardi, øget hjerteminutvolumen, øget venøst tilbageløb, øget tryk i pulmonalis kar, brystsmerter, kardial iskæmi og forlænget QT interval på EKG (463-468). Nogle patienter med svær præeklampsi reagerer modsat raske gravide med et fald i SV og CO efter oxytocin (469). I sjældne tilfælde er bivirkningerne fatale (470-472). Co-administration af phenylephrin kan modvirke, men ikke helt forhindre de hæmodynamiske bivirkninger (473). Den tidligere rutine med hurtig injektion af oxytocin bolus er nu forladt, idet bivirkningerne ved langsom injektion/infusion af bolusdosis med max 1 IE/minut er færre uden at blødningsrisikoen er øget (474,475). Vedligeholdelse med oxytocininfusion efter initial bolus påvirker ikke hæmodynamikken sammenlignet med bolus administration alene (454).

OXYTOCIN DOSERINGSREGIME

Det optimale dosisregime for oxytocin ved kejsersnit er endnu ikke fastlagt og der er stor global forskel på rekommandationerne fra de videnskabelige selskaber (476).

Dosis-effekt forholdet er afhængig af om der er stimuleret med oxytocin under fødslen. Der kan være behov for øget dosis når der foreligger risikofaktorer for PPH. Dosis-bivirkningsforholdet påvirkes af evt. komorbiditet. Lokale faktorer kan også have indflydelse på valg af regime. En hyppig kvalificeret observation og prompte behandling af atoni efter sectio vil således kunne mindske intensiteten af farmakologisk postoperativ atoni profylakse.

Patienterne kan afhængig af dosis behov og tolerance inddeles i 3 hovedgrupper.

- 1) Elektivt kejsersnit i neuraxial anæstesi. Raske gravide uden risikofaktorer for PPH.
- 2) Kejsersnit på fødende og kejsersnit på patienter med risikofaktorer for PPH.
- 3) Kejsersnit på patienter med betydende hjertesygdom eller pulmonal hypertension.

Ad 1):

De fleste doserings studier er udført på denne gruppe af stærkt selekterede raske og uden risikofaktorer for PPH patienter, som ved terminen gennemgår elektivt kejsersnit i spinal, epidural eller kombineret spinal/epidural anæstesi (452,453,477-481).

I alle ovennævnte studier er der efter bolus fortsat med kontinuerlig oxytocin infusion 2,4-10 IE/time i op til 4 timer. ED90 for kontinuerlig intravenøs oxytocin infusion uden forudgående bolus er 17,4 IE/time (95 % CI, 9-25,8) (482). Der mangler studier på ED90 for kontinuerlig infusion efter forudgående bolus og på hvor hurtigt en høj initial infusionshastighed kan reduceres uden tab af effekt.

Bolus er ikke påkrævet hos alle patienter, hvilket illustreres af nedenstående studier. Uden initial bolus, men efter opstart af vedligeholdelsesinfusion 4,8 IE/time var tonus i uterus adækvat hos 10 ud af 15 patienter 2 minutter efter barnets fødsel (483). Uden vedligeholdelsesinfusion er behovet for IV bolus større. Således var der i et andet studie kun 2 ud af 25 patienter, der ikke havde behov for supplerende bolus injektion (484).

Bolusdoser mellem 0,5 og 3 IE oxytocin har samme effekt på tonus og blødning som bolus doser mellem 5 og 20 IE (485-487), hvilket bekræftes af at oxytocin ED90 for en bolus dosis efter barnets fødsel kun er 0,35 IE (95 % CI, 0,18-0,52) med en responsrate på 100 % (95 % CI, 92,2-100) efter 1 IE (488).

Ud fra ovennævnte studier vil det optimale regime omfatte en bolus injektion i intervallet 0-3 IE med max. injektionshastighed på 1 IE/min efterfulgt af IV infusion i intervallet 2,4-25 IE/time i 1-4 timer.

Ad 2:

Igangsætning og stimulation med oxytocin under fødslen fører til nedregulering af oxytocinreceptorerne og er forbundet med større risiko for PPH (489-492). Oxytocin ED90 på 2,99 IE (95 % CI, 2,32-3,67) for en bolus efter barnets fødsel ved kejsersnit pga. manglende fremgang og oxytocin stimulation er da også væsentligt højere end ved elektivt kejsersnit (493).

Effekten af methylergometrin og prostaglandiner påvirkes ikke af forudgående oxytocinstimulation (494,495).

Udover langvarig fødsel med oxytocin stimulation er der en lang række faktorer, som kan øge risikoen for atoni og PPH:

- Kejsersnit under fødsel, specielt ved langvarig fødsel, dystoci og forudgående stimulation med oxytocin (496-498)
- Sectio i generel anæstesi med potente inhalationsanæstetika (45,499)
- Overdistenderet uterus: Macrosomi, flerfoldsgraviditet, polyhydramnios (500-502)
- Abruptio placenta (503)
- Placenta prævia, accreta, percreta (504,505)
- Obesitas (506,507)
- Diabetes mellitus (443,508)
- Chorioamnionitis (509-511)
- Præeklampsi (512)

- Atoni eller post-partum blødning ved tidligere forløsning
- AK behandling, trombocytopeni, koagulationsforstyrrelser

Højdosis oxytocin infusion med 80 IE over de første 30 minutter reducerer behovet for ekstra uterotonika sammenlignet med oxytocin infusion 10 IE over de første 30 minutter efter fødslen, i begge tilfælde efterfulgt af 20 IE infunderet over de følgende 8 timer. Kun 2 % af patienterne i højdosis gruppen mod 9 % af patienterne i lavdosiss gruppen havde behov for ekstra uterotonicum i form af methylergometrin eller carboprost (513).

Ved højdosis oxytocininfusion de første 30 minutter efter fødslen ved kejsersnit på patienter med mindst 1 risikofaktor (40 IE oxytocin givet over 30 minutter efterfulgt af 20 IE infunderet over de følgende 8 timer) er en initial oxytocinbolus på 5 IE overflødig. Den estimerede blødning var ens i de to grupper men 6% af patienterne i bolusgruppen mod 8 % af patienterne i placebogruppen blev behandlet med supplerende methylergometrin eller prostaglandin (514).

Ad. 3:

Anæstesi til hjertesygge og patienter med pulmonal hypertension ligger udenfor rammerne for denne vejledning, men omtales kort pga. de potentielt svære hæmodynamiske bivirkninger (515-517).

Selv så små doser som 0,5 IE oxytocin givet som initial bolus injektion, kan udløse svært blodtryksfald og takykardi og kardialt svigt hos hjertesygge.

Pinder angiver at hæmodynamikken ikke påvirkes hos hjertesygge hvis initial bolus injektion undlades og der startes direkte med oxytocin vedligeholdelsesinfusion 10 IE/ time (518). Langesæter anbefaler refrakte doser på 0,1 IE oxytocin (519). Uterus massage, kontinuerlig oxytocin infusion 2,5 IE/time (i alt gives 10IE over 4 timer) ved behov suppleret med refrakte doser oxytocin 0,1 IE (evt. successivt stigende fra 0,1-0,5 IE) med minutters mellemrum indtil tilfredsstillende tonus, tolereres af de fleste. Supplerende læsning i oversigtsartikler vedrørende anæstesi til hjertesygge gravide (520-523).

TRE EKSEMPLER PÅ DOSERINGSANVISNINGER FRA REVIEWS OG GUIDELINES:

Stephens,L.C. & Bruessel,T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section 2012 (524):

- Elektivt kejsersnit: Oxytocin bolus 0,3-1,0 IE followed by continuous IV infusion 5-10 IE/h
- Kejsersnit ved igangværende fødsel: Oxytocin bolus 3,0 IE followed by continuous IV infusion 5-10 IE/h

Balki,M. & Tsen,L. Oxytocin protocols for cesarean delivery 2014 (476):

- (1) 3 IU oxytocin IV dose over 30 seconds
- (2) 3-minute intervals before additional oxytocin dosing
- (3) 3 total doses (initial load+2 rescue doses)
- (4) 3 IU/h oxytocin infusion for maintenance (30 IU/L at 100 mL/h)
- (5) 3 pharmacologic options if the 3 doses of oxytocin are ineffective Methylergometrin 0,2 mg IM/IV over 1 minut, Carboprost 0,25 mg IV/IM, Misoprostol 0,6 mg sublingualt eller 0,8 mg rectal

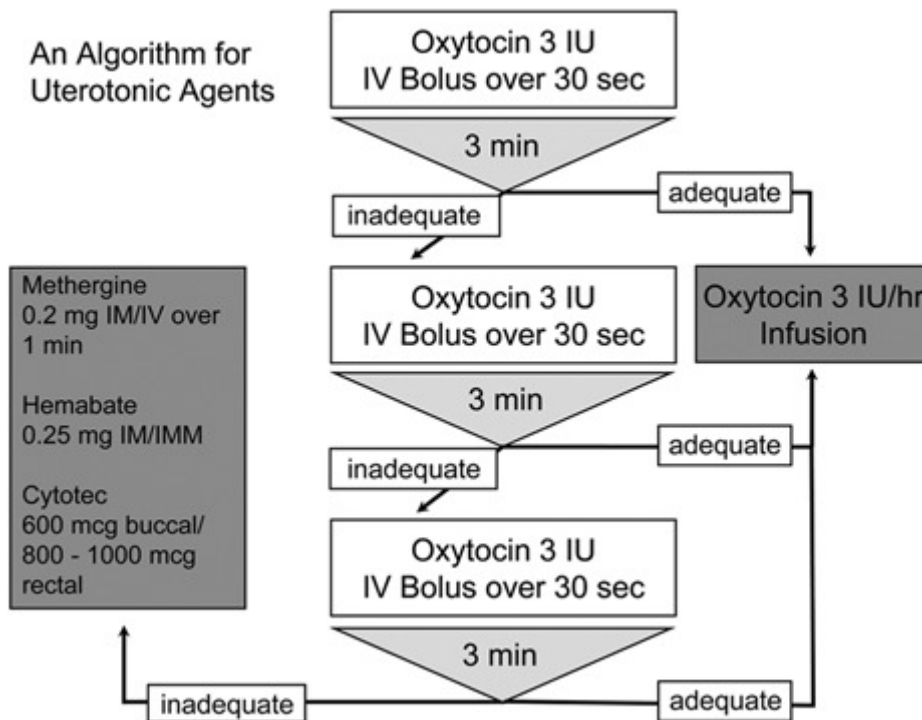


Figure: Algoritme for uterotonika ved kejsersnit

Leduc,D et al. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. 2009 (525).

- Carbetocin, 100 mikrogram given as an IV bolus over 1 minute, should be used instead of continuous oxytocin infusion in elective Caesarean section for the prevention of PPH and to decrease the need for therapeutic uterotonics.

11. POSTOPERATIV SMERTEBEHANDLING EFTER SECTIO

UB og LF

REKOMMANDATION

Til den postoperative smertebehandling anbefales multimodal smertebehandling kombineret med hurtig mobilisering.

- 1. postoperative døgn: Opioid + NSAID + paracetamol **1A**
- 2.- 3. postoperative døgn: NSAID + paracetamol **2B**

OPIOIDBEHANDLING

- Der er altid behov for opioidbehandling i det første døgn **1A**
- Opioid kan gives
 - intrathecalt eller epiduralt i forbindelse med anæstesi **1A**
 - parenteralt under og efter operationen **1A**
 - peroralt efter operationen **1A**

SECTIO I SPINAL ANÆSTESI MED OPIOID

- Bupivacain tilsat fentanyl 10 mikrogram eller sufentanil 2,5 mikrogram anbefales til intraoperativ analgesi, men giver kun kortvarig postoperativ analgesi **1A**
- Det anbefales at give supplerende smertebehandling med NSAID og paracetamol, se nedenfor. **1A**

SPINAL ANÆSTESI UDEN OPIOID

- IV morfin 10 mg eller tabl. morfin/oxycodon 10-20 mg gives straks efter operationens afslutning og herefter gives/tages tabl. morfin eller oxycodon 5 mg hver 3. time i de første 12 timer postoperativt. **1A**
- TAP blok kan anvendes som led i multimodal smertebehandling efter sectio udført i spinal anæstesi, når spinalen ikke er tilsat langtidsvirkende opioid. **1A**
- IV PCA:
 - morfin, 1 mg per bolus, 8-10 min lockout, +/- dosisbegrænsning **1A**
 - fentanyl: 25 mikrogram per bolus, 8-10 min lockout, +/- dosisbegrænsning, **1A**
 - med baggrundsinfusion 1 mikrogram/kg/time. **1B**
- Det anbefales at give supplerende smertebehandling med paracetamol og NSAID, se nedenfor

SECTIO I EPIDURAL ANÆSTESI

- Epidural fentanyl 100 mikrogram eller sufentanil 20 mikrogram til intraoperativ smertebehandling hvis ikke patienten har haft en fødeepidural kørende op til operationen. **1A**
- PCEA: Bupivacain 0,0625-0,08 % (eller ropivacain 0,1 %) tilsat fentanyl 2 mikrogram/ml eller sufentanil 0,5 mikrogram/ml til patienter med særligt behov for effektiv smertebehandling. **1A**

SECTIO I GENEREL ANÆSTESI

- Som efter sectio i spinal uden opioid

NSAID OG PARACETAMOL: SUPPLERENDE ANALGESI UANSET ANÆSTESIFORM

- Supp. naproxen 500 mg rectalt ved operationens afslutning. **1A**
- Tabl. naproxen 500 mg x 2 i det første postoperative døgn. **1A**
- Tabl. ibuprofen 400 mg x 3 i 2.-3. postoperative døgn. **1B**
- Naproxen og ibuprofen er kontraindicerede ved svær hypertension, svær præeklamsi, trombocytopeni ($< 100 \times 10^9/l$), koagulopati, pågående blødning, uterus atoni, hjertheinsufficiens (NYHA II-IV) og svær nyre- eller leverinsufficiens.
- Paracetamol 1 g x 4 eller paracetamol retard 2 g x 2 i 1.-3. postoperative døgn. **2B**

TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOK (TAP)

- TAP blok kan anvendes som led i multimodal smertebehandling efter sectio udført i spinal anæstesi når spinalen ikke er tilsat langtidsvirkende opioid. **1A**
- TAP blok kan anvendes som led i multimodal smertebehandling når sectio udføres i GA. **1B**
- TAP blok kan postoperativt anvendes som rescue blok ved stærke smerter efter sectio. **2C**
- TAP bør anlægges ultralydsvejledt som posteriort blok (i triangle of petite). **1C**
- Som lokalanæstetika bør anvendes ropivacain pga lavere toksicitet. **2C**
- Dosering bør holdes indenfor 2,5mg/kg for ropivacain. **2C**

SÅRKATETER

- Postoperativ smertebehandling med lokalanæstesi igennem et sårkateter anbefales ikke (526). **1A**

PONV PROFYLAKSE OG BEHANDLING

- Opioidbehandling uanset administrationsmåde og dosis bør altid ledsages af PONV profylakse med ondansetron 4 mg givet ved operationens afslutning. **1A**

BEHANDLING AF KLØE

- Ondansetron anbefales ikke som profylakse mod kløe forårsaget af intrasinalt opioid. **1A**

- Ondansetron 4 mg IV anbefales til behandling af kløe forårsaget af intraspinal morfin. **1C**
- Naloxone 0,04 mg IV anbefales ved kløe eller tilbagefald (527). **2A**

BAGGRUND

INTRATHECAL ANALGESI

UDEN OPIOID

Ved spinal anæstesi med hyperbar bupivacain 9.3 -15 mg uden opioidtilsætning er der behov for at supplere med analgetika intraoperativt hos 24 % (efter intrathecal opioid hos 4 %), og mediantiden indtil behov for postoperativ analgesi er 2 timer (1- 4 timer) (103).

Morfin eller oxycodon bør gives straks ved operationens afslutning og før spinal anæstesen er aftaget, enten IV eller per os.

I en sammenlignende undersøgelse af 93 kvinder, der fik enten IV-PCA med morfin eller peroral oxycodon efter sectio i spinal anæstesi med bupivacain + fentanyl, fandt man bedre smertestillende effekt og færre bivirkninger af oxycodon. Forfatterne konkluderer, at den perorale opioidbehandling bør initieres ved operationens afslutning (528).

SPINAL MORFIN

Spinal indgift af 0,1 mg morfin sammen med lokalanæstesen giver god analgesi i op til 24 timer og reducerer (men fjerner ikke) behovet for supplerende analgesi. I en dosis-responsundersøgelse fra 1999 fandt man at morfindoser over 75 mikrogram ikke øgede den analgetiske effekt, men øgede forekomsten af bivirkninger (529). I et enkelt studie har man fundet, at morfindosis kan reduceres til 0,025 mg ved samtidig systemisk behandling med NSAID (530)

I en nylig undersøgelse af intrathecal morfin 0,1 mg og 0,2 mg hos i alt 241 sectiokvinder fandt man en bedre analgetisk effekt af 0,2 mg, men denne dosis gav også de fleste bivirkninger (531). Efter en intrathecal morfindosis på 0,1 mg kan kløe forventes hos 43 %, kvalme hos 10 % og opkastning hos 12 % (103). Urinretention er en velkendt bivirkning til intraspinal og epidural morfin (532). Der foreligger desværre ikke mange studier hos sectiopatienter, hvor man har set på hyppigheden af urinretention efter IT opioid. I studier af andre kirurgiske patienter har man i en nylig metaanalyse sammenlignet IT anæstesi med og uden opioidtilsætning, og man fandt, at IT morfin øger risikoen for urinretention (NNH 6.5), risikoen for kvalme (NNH 9.9), risikoen for opkastning (NNH 10) og risikoen for kløe (NNH 4.4). Desværre indgik der ikke studier af sectiopatienter i analysen (533).

SPINAL FENTANYL

Spinal tilsætning af fentanyl i doser > 6.25 mikrogram forlænger tiden til behov for postoperativ analgesi. Effektiviteten er dosisafhængig og varierer mellem 2 -13 timer (mediantid 4 timer) efter doser mellem 6.25 -60 mikrogram (103). Kløe forekommer med dosisafhængig hyppighed på næsten 50 % (41-57 %), medens forekomsten af intraoperativ kvalme og opkastninger derimod er reduceret sammenlignet med placebo og med IV fentanyl (111,534). Kun ved doser > 40 mikrogram er der vist reduktion af behovet for supplerende analgetika i det første postoperative døgn (535).

SPINAL SUFENTANIL

Spinal tilsætning af sufentanil 2,5-20 mikrogram kan forlænge tiden til første postoperative analgesi i op til 6 timer. Der er ingen effekt på det totale analgetikaforbrug fra 6-24 timer postoperativt (103). Forekomsten af kløe er dosisafhængig, og forekommer hos 35-90 % efter sufentanil doser på henholdsvis 2,5 mikrogram og 5 mikrogram (111).

EPIDURAL ANALGESI

Epidural analgesi er mere effektiv end de øvrige metoder til postoperativ smertelindring (536,537). Hvis analgesien består af både lokalanæstesi og opioid kan høj grad af smertefrihed opnås med færre bivirkninger end ved ren opioid analgesi (538).

Epidural analgesi anbefales til patienter med ekstrem fedme og ved lidelse/tilstand, der indicerer en særlig effektiv postoperativ smertelindring.

ENKELT-BOLUS

Enkelt-bolus indgift til længerevarende analgesi har kun relevans for morfin. De øvrige tilgængelige opioider har for kort virkningsvarighed, jævnfør afsnittet om spinal analgesi.

BOLUS EPIDURAL MORFIN

I et nyligt studie af 87 sectiopatienter fandt man ligeværdig effekt mht. smertelindring og smertescore af 1,5 mg epidural morfin sammenlignet med 3 mg epidural morfin, men der var øget forekomst af kløe, kvalme og opkastninger hos kvinder der fik 3 mg (539). Epidural indgift af 1.5 mg morfin medfører tilfredsstillende analgesi i op til 18 timer uden risiko for respirationsdepression (540).

Epidural morfin øger imidlertid risikoen for urinretention sammenlignet med både PCEA med ropivacain-fentanyl og IM petidin. I en undersøgelse af virkningen af den postoperative analgesi på urinretention hos sectiokvinder fandt man en forekomst af urinretention hos 33 % efter analgesi med epidural morfin, 15 % efter PCEA med ropivacain-fentanyl og 16,7 % efter IM petidin (541).

Urinretention med risiko for re-kateriseringer og forlænget indlæggelse kan forhindre det fast-track regime med hurtig mobilisering og udskrivelse, som i dag tilstræbes på de fleste danske fødeafdelinger.

BOLUS EPIDURAL FENTANYL

Den optimale dosis af epidural fentanyl er 100 mikrogram, der giver tilfredsstillende analgesi af 2 timers varighed (542).

BOLUS EPIDURAL SUFENTANIL

Den optimale dosis af epidural sufentanil er ved en dosis-response undersøgelse vist at være 20 mikrogram. Den analgetiske potens sammenlignet med fentanyl er i samme undersøgelse fundet at være 5:1 (542). Effekten og virkningsvarigheden er som for fentanyl, 2 timer, og bivirkningerne de samme.

PATIENTKONTROLLERET EPIDURAL ANALGESI (PCEA)

PCEA kan anbefales ved brug af lipofile opioider (fentanyl, sufentanil (537) eller ved brug af en kombination af lokalanæstesi + opioid + evt. adrenalin.

Kombinationsbehandling med lokalanæstesi og opioid + evt. adrenalin er mest effektiv og reducerer opioidforbrug og bivirkninger (538).

KONTINUERLIG EPIDURAL ANALGESI

Epidural infusion (+/- PCEA) medfører den mest effektive postoperative analgesi, men øger alle bivirkninger (537).

INTRAVENØS PATIENT KONTROLLERET ANALGESI (IV-PCA)

Ved manglende mulighed for intrathecal eller epidural analgesi vil der altid være behov for parenteralt opioid, og dette kan gives som IV-PCA.

IV-PCA giver sammenlignet med intermitterende intravenøse, intramuskulære eller subcutane injektioner en bedre effekt og større patienttilfredshed (543,544).

IV-PCA MORFIN

Morfin er det bedst undersøgte opioid til IV-PCA og anbefales i PCA-doser på 1-1.5 mg med lockout interval på 5-10 min uden dosis begrænsning (545-547).

IV-PCA FENTANYL

Relativt få studier har anvendt fentanyl til IV-PCA. Bolus doserne er typisk 20-25 mikrogram med 5-10 min lockout. Patienttilfredsheden er som ved PCA med morfin og bivirkningerne de samme. På grund af behov for flere interventioner under behandling med fentanyl, anbefales morfin i et studium frem for fentanyl (546).

TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOK (TAP)

TAP blok giver god analgesi, øget patienttilfredshed og reducerer behovet for opioid i de første 24-48 timer efter sectio udført i spinal når spinalen ikke er tilsat langtidsvirkende opioid (548-553).

Der er ikke vist additiv effekt af intrathecal langtidsvirkende opioid og TAP blok (552,554,555). Enkelte studier har dog vist en bedre smertelindring umiddelbart postoperativt og et mindre behov for supplerende smertebehandling når intrathecal morfin/lokanæstetika kombineres med TAP. Denne forskel kan ikke genfindes efter 24 timer (556,557).

Intrathecal morfin er TAP blokket overlegent som led i multimodal postoperativ smertebehandling efter sectio men giver flere bivirkninger (hudkløe, kvalme, opkastninger og sedation) (552,558,559).

TAP blok reducerer behovet for opioid i de første 24 timer efter sectio i GA (560,561).

Case reports har vist god effekt af TAP blok som led i behandling af stærke postoperative smerter hos 3 sectiokvinder, der ikke var sufficient dækket af intrathecal morfin og IV morfin (562).

Det anbefales at anvende ultralyd (UL) frem for blind teknik (dobbeltpop) ved anlæggelse af TAP blok. En undersøgelse har vist, at kun i 23,6 % af tilfældene ved den blinde teknik var nålespidsen placeret korrekt. Hos 18 % var nålespidsen placeret i peritoneum og hos 36,1 % i m. obliquus interna (563).

TAP blok anlagt med posterior teknik (triangle of petite) reducerer smerter i hvile og ved bevægelse og reducerer morfinbehovet i op til 48 timer i forhold til kontrolgruppen. Ved TAP blok anlagt med lateral teknik (axillær linjen) kan effekten ikke genfindes (564).

Den kardiovaskulære toksicitet af ropivacain angives at være lavere sammenlignet med ækvipotente doser af de øvrige lokalanæstetika (565). Maksimal dosis for ropivacain er i et review fra 2004 angivet til 2,5 mg/kg (565). Der findes ingen studier der undersøger effekten af TAP blok afhængig af volumen, koncentration og total dosis af lokalanæstetika og et review fra 2012 har ikke kunne udlede konklusioner herom (566). Studier af effekten af TAP blok til postoperativ smertebehandling anvender primært ropivacain i koncentrationer på 0,375 % til 0,5 % enten som fast volumen (2x20 ml) eller beregnet afhængig af vægt 2,5 – 3,0 mg/kg titreret op til 40 ml (550,551,553-557,559,562). Et studie har beskrevet lette tegn på neurotoksicitet hos 3 ud af 30 kvinder ved TAP blok (ropivacain 2,5 mg/kg titreret op til 40 ml) efter sectio (564).

SÅRKATETER

I en dobbeltblindet, placebokontrolleret og randomiseret undersøgelse fra 2012 har man sammenlignet effekten på postoperative smerter og bivirkninger af henholdsvis intrathecal morfin og sårkateter med infusion af ropivacain hos 66 kvinder, der fik foretaget sectio i kombineret spinal-epidural anæstesi. Den smertestillende effekt blev målt over 48 timer ved smertescoring og forbrug af IVPCA med oxycodon. Man fandt ingen effekt af sårkateter med ropivacain bedømt ved smertescores og forbrug oxycodon. Derimod fandt man i gruppen der fik intrathecal morfin et 46 % reduceret forbrug af oxycodon (526).

NSAID OG PARACETAMOL

NSAID bør straks efter sectio indgå som supplement til opioidbehandlingen, såfremt der ikke er kontraindikationer herimod. NSAID forårsager en opioidbesparelse på 35 %. Indomethacin, naproxen og diclofenac er alle vist at have denne effekt, dog er diclofenac det mest undersøgte (567,568).

Diclofenac givet rektalt straks ved operationens afslutning mindsker forbruget af andre analgetika (569).

Af de traditionelle NSAID midler har naproxen imidlertid den laveste kardiovaskulære risiko (AMI, stroke eller vaskulær død) ifølge metaanalyser (570,571). I lighed med de selektive COX-2 hæmmere er højdosis behandling med ibuprofen og diclofenac fundet at have en moderat øget risiko for kardiovaskulære "events", medens højdosis behandling med naproxen ikke er forbundet med øget risiko herfor.

Af hensyn til barnet bør ibuprofen være det foretrukne NSAID efter 1. døgn, da det udskilles i ekstremt lave koncentrationer har en ringe udskillelse i brystmælk og en kort halveringstid (572). For at minimere den materielle kardiovaskulære risiko bør døgndosis ikke overstige 1200 mg (571).

Paracetamol anvendes ofte som led i den multimodale postoperative smertebehandling til supplement af opioid, NSAID og eventuelt lokalanæstesi.

Hos NSAID-intolerante patienter kan paracetamol erstatte NSAID. NNT for 1g paracetamol peroralt er 4-5, vurderet på tandkirurgiske studier.

Paracetamol synes at have en additiv eller synergistisk effekt ved kombinationsbehandling med NSAID, men der foreligger ikke data der tillader generelle rekommandationer herfor.

PONV PROFYLAKSE OG BEHANDLING

Kvalme og opkastninger optræder hyppigt som bivirkning til opioidbehandling efter sectio, uanset administrationsmåde. Hos postoperative patienter generelt er hyppigheden af kvalme-opkastning 50 % under IV-PCA med morfin uden kvalmeprofylakse (573).

Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting fra 2014 omhandler operationspatienter generelt (574). Som i to foregående guidelines fra 2003 og 2007 anbefales ondansetron 4mg,

dexamethason 4 mg og droperidol 0,625-1,25 mg som ligeværdige alternativer til PONV profylakse. Ondansetron er fundet ligeværdigt sammenlignet med dolasetron, granisetron og tropisetron, men ondansetron er det mest velundersøgte og anses derfor for at være "the golden standard" af 5-HT₃ antagonisterne.

Der findes god evidens for at "time" administrationen af de forskellige stoffer for at opnå den bedste effekt (574). Det anbefales således at give dexamethason ved starten af anæstesen, medens droperidol og ondansetron bør gives ved slutningen af operationen (575-577). Hos sectiopatienter bør dexamethason dog ikke gives før barnet er født.

Dexamethason kan forebygge kvalme og opkastning i doser helt ned til 2,5-5 mg (577,578). Ved anvendelse af doser på 8-10 mg er NNT 4. Der er ikke rapporteret bivirkninger ved anvendelse af en enkelt dosis af dexamethason, men konsekvensen for de nyfødte ved indføring af rutinemæssig profylaktisk behandling er ikke tilstrækkeligt afklaret.

NNT for ondansetron er 7 eller 5 for doser på henholdsvis 4 og 8 mg (579).

Droperidol er fundet effektivt i doser på 0,625 mg-1,25 mg. Droperidol 0,625 mg har en NNT på 5 (580). Bivirkningen er sedation.

Droperidol, ondansetron og dexamethason anses for ligeværdige til profylakse mod PONV. Ved kombination af stofferne er effekten additiv, uanset hvordan de kombineres (578,579).

Kombinationsbehandling med ondansetron og dexamethason er formentlig den mest effektive profylakse mod PONV (579,581).

Et Cochrane review fra 2006 finder 8 forskellige behandlinger lige effektive: Droperidol, metoclopramid, ondansetron, tropisetron, dolasetron, dexamethason, cyclizine og granisetron. Også dette review finder additiv effekt af de forskellige behandlinger. Effekten af de enkelte behandlinger er 28 % (582).

Metroclopramid anbefales ikke længere til PONV på grund af bivirkninger (574).

Hos sectiopatienter er der i randomiserede, kontrollerede studier påvist profylaktisk effekt mod kvalme og opkastning med henholdsvis metoclopramid, propofol, droperidol, ondansetron, granisetron, cyclizine og dexamethason (583-591). Metoclopramid og droperidol har mest effekt på intraoperativ kvalme-opkastning, medens ondansetron, granisetron og dexamethason forebygger kvalme og opkastning intraoperativt og 24 timer postoperativt (585,590).

Kombinationsbehandling med dexamethason (8 mg) og granisetron (3 mg) er fundet at være mere effektiv mod både intra- og postoperativ kvalme-opkastning end granisetron alene hos sectiopatienter i spinal anæstesi (586).

I en placebo-kontrolleret undersøgelse af dexamethason 10 mg som profylakse mod PONV ved sectio i spinal anæstesi med morfin fandt man en signifikant reduktion af både opkastning og kvalme i dexamethason gruppen. Dexamethason havde desuden en analgetisk effekt i det postoperative forløb (592).

BEHANDLING AF OPIOID-INDUCERET KLØE

Det er velkendt, at intrathecal opioid-tilsætning til lokalanæstesen er forbundet med en risiko på 60-100 % for kløe hos obstetriske patienter. Varigheden af kløe er væsentlige kortere for de lipofile opioider fentanyl og sufentanil end for morfin, jævnfør stoffernes intrathecale virkningsvarighed (593).

Ondansetron, der er en 5-HT₃ antagonist, er i flere placebo-kontrollerede studier vist at kunne behandle kløe efter sectio i spinal anæstesi, hvor der er givet intrathecal morfin. I et studie fra 2000 sammenlignede man effekten af ondansetron 4 mg med placebo hos i alt 80 sectiokvinder, der havde fået moderat eller svær kløe efter spinal anæstesi med morfin. Ondansetron kunne reducere kløen hos 80 % af kvinderne medens placebo havde effekt hos 36 %. Der var desuden sjældnere behov for at gentage behandling hos de kvinder, der havde fået ondansetron (594). I et senere studie har den samme gruppe tillige påvist profylaktisk effekt af ondansetron mod morfin-induceret kløe. Man sammenlignede effekten af henholdsvis 4 og 8 mg ondansetron og nalbuphine 4 mg med placebo hos i alt 240 sectiokvinder, der havde

fået intrathecal morfin. Man fandt at såvel nalbuphine som ondansetron havde signifikant nedsættende effekt både på incidensen og sværhedsgraden af morfininduceret kløe. Der var ingen forskel på effekten af 4 og 8 mg ondansetron (595). I en nyere undersøgelse af en anden gruppe, publiceret i 2014, har man ikke genfundet denne effekt af ondansetron, hverken som profylakse eller til behandling af kløe. Undersøgelsen var planlagt til at omfatte i alt 180 kvinder til sectio i spinal anæstesi med tilsætning af morfin 250 mikrogram og fentanyl 25 mikrogram. Kvinderne blev randomiseret til tre grupper, hvor den ene fik ondansetron 8 mg som profylakse mod kløe, den anden fik ondansetron 8 mg som behandling ved kløe, og den tredje fik placebo ved behandlingskrævende kløe. Der blev ikke fundet nogen effekt af ondansetron, hverken som profylakse eller til behandling, og undersøgelsen blev afbrudt efter 82 patienter på baggrund af resultatet af en interrimanalyse (596).

Ligesom morfin forårsager også fentanyl og sufentanil kløe efter intrathecal indgift. Incidencen af kløe er, ligesom de øvrige opioid-inducerede bivirkninger, dosisafhængig (597,598).

12. LITTERATURLISTE

1. Colov NP et al. Fosterovervågning under fødslen ved hjælp af STAN. DSOG Sandbjerg Guidelines 2008:
2. NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. Caesarean Section: Clinical Guideline, April 2004. 26-4-2004. London, RCOG Press.
3. DSOG Guideline. Akut sectio - Klassifikation, melding og organisation. www.dsog.dk. 2009.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG committee opinion No. 433: optimal goals for anesthesia care in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2009; **113**: 1197-1199.
5. Leung TY et al. Timing of caesarean section according to urgency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; **27**: 251-267.
6. Kayani SI et al. Pregnancy outcome in severe placental abruption. *BJOG* 2003; **110**: 679-683.
7. Leung AS et al. Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 945-950.
8. MacKenzie IZ et al. Prospective 12 month study of 30 minute decision to delivery intervals for "emergency" caesarean section. *BMJ* 2001; **322**: 1334-1335.
9. Tuffnell DJ et al. Interval between decision and delivery by caesarean section-are current standards achievable? Observational case series. *BMJ* 2001; **322**: 1330-1333.
10. Kamoshita E et al. Effect of the interval between onset of sustained fetal bradycardia and cesarean delivery on long-term neonatal neurologic prognosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; **111**: 23-27.
11. Leung TY et al. Urgent cesarean delivery for fetal bradycardia. *Obstet Gynecol* 2009; **114**: 1023-1028.
12. Weiner E et al. The effect of a program to shorten the decision-to-delivery interval for emergent cesarean section on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **210**: 224-226.
13. Luttkus AK et al. Fetal scalp pH and ST analysis of the fetal ECG as an adjunct to CTG. A multi-center, observational study. *J Perinat Med* 2004; **32**: 486-494.
14. Faro MD et al. Transneuronal degeneration in brains of monkeys asphyxiated at birth. *Exp Neurol* 1969; **24**: 38-53.
15. Ross MG et al. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 1-9.
16. Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 957-959.
17. Amer-Wahlin I et al. ST analysis of fetal electrocardiography in labor. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; **16**: 29-35.
18. Amer-Wahlin I et al. Swedish randomized controlled trial of cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram revisited: analysis of data according to standard versus modified intention-to-treat principle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; **90**: 990-996.
19. Salmelin A et al. Fetal monitoring with computerized ST analysis during labor: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; **92**: 28-39.
20. Becker JH et al. ST analysis of the fetal electrocardiogram in intrapartum fetal monitoring: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 145-154.
21. Schuit E et al. Effectiveness of electronic fetal monitoring with additional ST analysis in vertex singleton pregnancies at >36 weeks of gestation: an individual participant data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 187-187.
22. Lucas DN et al. Urgency of caesarean section: a new classification. *J R Soc Med* 2000; **93**: 346-350.
23. RCOG. Classification of urgency of caesarean section - A continuum of risk. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Good Practice No. 11. 2010.

24. Kan RK et al. General anesthesia for cesarean section in a Singapore maternity hospital: a retrospective survey. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 221-226.
25. Lipman S et al. The demise of general anesthesia in obstetrics revisited: prescription for a cure. *Int J Obstet Anesth* 2005; **14**: 2-4.
26. Shibli KU et al. A survey of anaesthetic techniques used for caesarean section in the UK in 1997. *Int J Obstet Anesth* 2000; **9**: 160-167.
27. Why Mothers die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 2000-2002. RCOG Press 2004:
28. Kinsella SM. Obstetric services. In: Raising the standard. A compendium of audit recipes for continuous quality improvement in anaesthesia. London: Royal College of Anaesthetists, 2000:
29. DASAIM. Målsætning for det anæstesiologiske speciale i Danmark 2012. www.dasaim.dk 2012:
30. Russell I. F. Technique of anaesthesia for caesarean section. Raising the standard. [6.8]. 2000. The Royal College of Anaesthetists, London.
31. Bucklin BA et al. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. *Anesthesiology* 2005; **103**: 645-653.
32. Jenkins JG et al. Anaesthesia for Caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002. *Anaesthesia* 2003; **58**: 1114-1118.
33. Hawkins JL et al. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 69-74.
34. CMACE. Lewis G. ed. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; **118 Suppl 1**: 1-203.
35. Kinsella SM et al. Rapid sequence spinal anaesthesia for category-1 urgency caesarean section: a case series. *Anaesthesia* 2010; **65**: 664-669.
36. Kathirgamanathan A et al. Speed of spinal vs general anaesthesia for category-1 caesarean section: a simulation and clinical observation-based study. *Anaesthesia* 2013; **68**: 753-759.
37. Why Mothers die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. RCOG Press 2001:
38. Johnson RV et al. Training in obstetric general anaesthesia: a vanishing art? *Anaesthesia* 2000; **55**: 179-183.
39. Quinn AC et al. Failed tracheal intubation in obstetric anaesthesia: 2 yr national case-control study in the UK. *Br J Anaesth* 2013; **110**: 74-80.
40. Paech MJ et al. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008; **17**: 298-303.
41. Robins K et al. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009; **109**: 886-890.
42. Ashpole KJ et al. Litigation in obstetric general anaesthesia: an analysis of claims against the NHS in England 1995-2007. *Anaesthesia* 2010; **65**: 529-530.
43. Turner RJ et al. The effects of sevoflurane on isolated gravid human myometrium. *Anaesth Intensive Care* 2002; **30**: 591-596.
44. Yildiz K et al. Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; **49**: 1355-1359.
45. Heesen M et al. Is general anaesthesia for caesarean section associated with postpartum haemorrhage? Systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; **57**: 1092-1102.
46. Bryanton J et al. Predictors of women's perceptions of the childbirth experience. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008; **37**: 24-34.
47. Cain RL, Jr. et al. Effects of the father's presence or absence during a cesarean delivery. *Birth* 1984; **11**: 10-15.
48. Albani A et al. [The effect on breastfeeding rate of regional anesthesia technique for cesarean and vaginal childbirth]. *Minerva Anestesiol* 1999; **65**: 625-630.

49. Lie B et al. Effect of epidural vs. general anesthesia on breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; **67**: 207-209.
50. ACOG. Thromboembolism in pregnancy. Practice bulletin number 123. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 718-729.
51. Rodgers A et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; **321**: 1493-
52. Kainu JP et al. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth* 2010; **19**: 4-9.
53. Nikolajsen L et al. Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 111-116.
54. Creeley C et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Br J Anaesth* 2013; **110 Suppl 1**: i29-i38.
55. Creeley CE et al. Isoflurane-induced Apoptosis of Neurons and Oligodendrocytes in the Fetal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology* 2013:
56. Hoppe J et al. Complete failure of spinal anaesthesia in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 2007; **16**: 250-255.
57. Sng BL et al. An observational prospective cohort study of incidence and characteristics of failed spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2009; **18**: 237-241.
58. Szypula K et al. Litigation related to regional anaesthesia: an analysis of claims against the NHS in England 1995-2007. *Anaesthesia* 2010; **65**: 443-452.
59. Fox GS et al. Acid-base studies in elective caesarean sections during epidural and general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1971; **18**: 60-71.
60. James FM et al. A comparison of general anesthesia and lumbar epidural analgesia for elective cesarean section. *Anesth Analg* 1977; **56**: 228-235.
61. Reynolds F et al. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2005; **60**: 636-653.
62. DASAIM. Rekommandation for overvågning efter anæstesi. www.dasaim.dk 2012:
63. DASAIM. Rekommandation for anæstesi. www.dasaim.dk 2012:
64. DASAIM. Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin's rekommandation for udarbejdelse af udskrivningskriterier fra anæstesiafdeling til kirurgisk stamafdeling efter anæstesi i Danmark. Version 5.0. www.dasaim.dk 2012:
65. Breivik H et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; **54**: 16-41.
66. Choi PT et al. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth* 2003; **50**: 460-469.
67. Smith EA et al. A comparison of 25 G and 27 G Whitacre needles for caesarean section. *Anaesthesia* 1994; **49**: 859-862.
68. Lesser P et al. An evaluation of a 30-gauge needle for spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia* 1990; **45**: 767-768.
69. Jaitly VK et al. Postdural puncture headache. *Anaesthesia* 1998; **53**: 410-411.
70. Landau R et al. Complications with 25-gauge and 27-gauge Whitacre needles during combined spinal-epidural analgesia in labor. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 168-171.
71. Angle P et al. Second stage pushing correlates with headache after unintentional dural puncture in parturients. *Can J Anaesth* 1999; **46**: 861-866.
72. Russell IF. A prospective controlled study of continuous spinal analgesia versus repeat epidural analgesia after accidental dural puncture in labour. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 7-16.
73. Scavone BM et al. Efficacy of a prophylactic epidural blood patch in preventing post dural puncture headache in parturients after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology* 2004; **101**: 1422-1427.

74. Westbrook JL et al. Comparison of the force required for dural puncture with different spinal needles and subsequent leakage of cerebrospinal fluid [see comments]. *Anesth Analg* 1994; **79**: 769-772.
75. Charuluxananan S et al. Comparison of 25 and 27 gauge needle in spinal anesthesia learning curve for anesthesia residency training. *J Med Assoc Thai* 2005; **88**: 1569-1573.
76. Iannuzzi M et al. Deformation of the 27-gauge, 3.5 inch Whitacre spinal needle: macroscopic and microscopic findings. *Minerva Anestesiol* 2007; **73**: 525-527.
77. Lonnee H et al. Removal of a fractured spinal needle fragment six months after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2014; **23**: 95-96.
78. Reynolds F. Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2001; **56**: 238-247.
79. Saifuddin A et al. The variation of position of the conus medullaris in an adult population. A magnetic resonance imaging study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; **23**: 1452-1456.
80. Broadbent CR et al. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace. *Anaesthesia* 2000; **55**: 1122-1126.
81. Chakraverty R et al. Which spinal levels are identified by palpation of the iliac crests and the posterior superior iliac spines? *J Anat* 2007; **210**: 232-236.
82. Margarido CB et al. The intercrystal line determined by palpation is not a reliable anatomical landmark for neuraxial anesthesia. *Can J Anaesth* 2011; **58**: 262-266.
83. Halpern SH et al. The use of ultrasound for lumbar spinous process identification: A pilot study. *Can J Anaesth* 2010; **57**: 817-822.
84. Bogod D. Keeping in the Reynolds zone. *Int J Obstet Anesth* 2014; **23**: 201-203.
85. Kallidaikurichi Srinivasan K et al. Spinal anaesthesia for caesarean section: an ultrasound comparison of two different landmark techniques. *Int J Obstet Anesth* 2014; **23**: 206-212.
86. Norris MC. Height, weight, and the spread of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesth Analg* 1988; **67**: 555-558.
87. Norris MC. Patient variables and the subarachnoid spread of hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesthesiology* 1990; **72**: 478-482.
88. Harten JM et al. Effects of a height and weight adjusted dose of local anaesthetic for spinal anaesthesia for elective Caesarean section. *Anaesthesia* 2005; **60**: 348-353.
89. Subedi A et al. The effect of height and weight adjusted dose of intrathecal hyperbaric bupivacaine for elective caesarean section. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2011; **51**: 1-6.
90. Carvalho B et al. ED(50) and ED(95) of intrathecal bupivacaine in morbidly obese patients undergoing cesarean delivery. *Anesthesiology* 2011; **114**: 529-535.
91. Inglis A et al. Maternal position during induction of spinal anaesthesia for caesarean section. A comparison of right lateral and sitting positions. *Anaesthesia* 1995; **50**: 363-365.
92. Law AC et al. The effect of right versus left lateral decubitus positions on induction of spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1795-1799.
93. Hallworth SP et al. The effect of posture and baricity on the spread of intrathecal bupivacaine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1159-1165.
94. Rucklidge MW et al. A comparison of the lateral, Oxford and sitting positions for performing combined spinal-epidural anaesthesia for elective Caesarean section. *Anaesthesia* 2005; **60**: 535-540.
95. El-Hakeem EE et al. Effects of sitting up for five minutes versus immediately lying down after spinal anesthesia for Cesarean delivery on fluid and ephedrine requirement; a randomized trial. *Can J Anaesth* 2011; **58**: 1083-1089.
96. Casati A et al. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; **19**: 247-268.

97. Sia AT et al. Use of hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**: CD005143-
98. Pedersen H et al. Incidence of visceral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; **69**: 46-49.
99. Kiran S et al. A comparative study of three different doses of 0.5% hyperbaric bupivacaine for spinal anaesthesia in elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2002; **11**: 185-189.
100. Choi DH et al. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; **25**: 240-245.
101. Arzola C et al. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 308-318.
102. Roofthoof E et al. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section to prevent spinal-induced hypotension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; **21**: 259-262.
103. Dahl JB et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; **91**: 1919-1927.
104. Meyer RA et al. Study of equivalence: spinal bupivacaine 15 mg versus bupivacaine 12 mg with fentanyl 15 mug for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 17-23.
105. Ben David B et al. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; **25**: 235-239.
106. Shende D et al. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesthesia* 1998; **53**: 706-710.
107. Carvalho B et al. The ED50 and ED95 of intrathecal isobaric bupivacaine with opioids for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2005; **103**: 606-612.
108. Ginosar Y et al. ED50 and ED95 of intrathecal hyperbaric bupivacaine coadministered with opioids for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2004; **100**: 676-682.
109. Demiraran Y et al. Intrathecal sufentanil (1.5 microg) added to hyperbaric bupivacaine (0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *J Anesth* 2006; **20**: 274-278.
110. Girgin NK et al. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth* 2008; **20**: 180-185.
111. Dahlgren G et al. Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1997; **85**: 1288-1293.
112. Karaman S et al. The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 285-291.
113. Turhanoglu S et al. Is there an advantage in using low-dose intrathecal bupivacaine for cesarean section? *J Anesth* 2009; **23**: 353-357.
114. Bryson GL et al. Small dose spinal bupivacaine for Cesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. *Can J Anaesth* 2007; **54**: 531-537.
115. Unlugenc H et al. A double-blind comparison of intrathecal S(+) ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for Caesarean delivery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 1018-1024.
116. Unlugenc H et al. Comparison of intrathecal magnesium, fentanyl, or placebo combined with bupivacaine 0.5% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; **53**: 346-353.
117. Roelants F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; **19**: 233-237.
118. Russell IF. Assessing the block for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 83-85.
119. Russell IF. A comparison of cold, pinprick and touch for assessing the level of spinal block at

- caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 146-152.
120. Russell IF. Levels of anaesthesia and intraoperative pain at caesarean section under regional block. *Int J Obstet Anesth* 1995; **4**: 71-77.
 121. Saravanan S et al. Minimum dose of intrathecal diamorphine required to prevent intraoperative supplementation of spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 368-372.
 122. Pan PH et al. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 227-233.
 123. Garry M et al. Failure of regional blockade for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2002; **11**: 9-12.
 124. Moore P. Epidural top-ups for category I/II emergency caesarean section should be given only in the operating theatre. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 257-259.
 125. Djabatey EA et al. Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. *Anaesthesia* 2009; **64**: 1168-1171.
 126. Mhyre JM et al. The unanticipated difficult intubation in obstetrics. *Anesth Analg* 2011; **112**: 648-652.
 127. Dadarkar P et al. Spinal anesthesia for cesarean section following inadequate labor epidural analgesia: a retrospective audit. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 239-243.
 128. Gupta A et al. Spinal anaesthesia for caesarean section following epidural analgesia in labour: A relative contraindication. *Int J Obstet Anesth* 1994; **3**: 153-156.
 129. Gupta A. Spinal anesthesia after failed epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1996; **82**: 214-215.
 130. Kinsella SM. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia* 2008; **63**: 822-832.
 131. Bauer ME et al. Risk factors for failed conversion of labor epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia: a systematic review and meta-analysis of observational trials. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 294-309.
 132. Lucas DN et al. Extending low-dose epidural analgesia for emergency Caesarean section. A comparison of three solutions. *Anaesthesia* 1999; **54**: 1173-1177.
 133. Goring-Morris J et al. A randomised comparison of 0.5% bupivacaine with a lidocaine/epinephrine/fentanyl mixture for epidural top-up for emergency caesarean section after "low dose" epidural for labour. *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**: 109-114.
 134. Tortosa JC et al. Efficacy of augmentation of epidural analgesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 532-535.
 135. Hillyard SG et al. Extending epidural analgesia for emergency Caesarean section: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 668-678.
 136. Lam DT et al. Extension of epidural blockade in labour for emergency Caesarean section using 2% lidocaine with epinephrine and fentanyl, with or without alkalinisation. *Anaesthesia* 2001; **56**: 790-794.
 137. Iwama H et al. Back skin movement also causes "walking" epidural catheter. *J Clin Anesth* 1999; **11**: 140-141.
 138. Hamza J et al. Parturient's posture during epidural puncture affects the distance from skin to epidural space. *J Clin Anesth* 1995; **7**: 1-4.
 139. Hamilton CL et al. Changes in the position of epidural catheters associated with patient movement. *Anesthesiology* 1997; **86**: 778-784.
 140. Feldman HS et al. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991; **73**: 373-384.
 141. Zink W et al. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; **21**: 645-650.
 142. Bachmann-Mennenga B et al. Efficacy of sufentanil addition to ropivacaine epidural anaesthesia for Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; **49**: 532-537.
 143. Bjornestad E et al. Epidural ropivacaine 7.5 mg/ml for elective Caesarean section: a double-

- blind comparison of efficacy and tolerability with bupivacaine 5 mg/ml. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; **43**: 603-608.
144. Christelis N et al. A comparison of epidural ropivacaine 0.75% and bupivacaine 0.5% with fentanyl for elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2005; **14**: 212-218.
 145. Irestedt L et al. Ropivacaine 7.5 mg/ml for elective caesarean section. A clinical and pharmacokinetic comparison of 150 mg and 187.5 mg. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; **41**: 1149-1156.
 146. Kampe S et al. Epidural block with ropivacaine and bupivacaine for elective caesarean section: maternal cardiovascular parameters, comfort and neonatal well-being. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 7-12.
 147. Camorcia M. Testing the epidural catheter. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; **22**: 336-340.
 148. Gardner IC et al. Obstetric epidural test doses: a survey of UK practice. *Int J Obstet Anesth* 2005; **14**: 96-103.
 149. Guay J. The epidural test dose: a review. *Anesth Analg* 2006; **102**: 921-929.
 150. Camorcia M et al. Standard lidocaine test dose: isn't it too mush. *Eur J Anaesth* 2004; **21S**: 154-155.
 151. Camorcia M et al. Estimation of the minimum motor blocking potency ratio for intrathecal bupivacaine and lidocaine. *Int J Obstet Anesth* 2008; **17**: 223-227.
 152. Colonna-Romano P et al. Epidural test dose and intravascular injection in obstetrics: sensitivity, specificity, and lowest effective dose. *Anesth Analg* 1992; **75**: 372-376.
 153. Helbo-Hansen HS et al. Maternal effects of adding epidural fentanyl to 0.5% bupivacaine for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1993; **2**: 21-26.
 154. King MJ et al. Epidural fentanyl and 0.5% bupivacaine for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1990; **45**: 285-288.
 155. Helbo-Hansen HS et al. Neonatal effects of adding epidural fentanyl to 0.5% bupivacaine for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1993; **2**: 27-33.
 156. Vertommen JD et al. Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery. *J Clin Anesth* 1991; **3**: 371-376.
 157. Leo S et al. A randomized comparison of low doses of hyperbaric bupivacaine in combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009; **109**: 1600-1605.
 158. Tyagi A et al. Epidural volume extension: a review. *Anaesth Intensive Care* 2012; **40**: 604-613.
 159. DSTH. Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum. – Risikovurdering, profylakse og behandling. Retningslinje udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. 2014.
 160. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006; **105**: 381-393.
 161. Ruppen W et al. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; **105**: 394-399.
 162. Cook TM et al. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009; **102**: 179-190.
 163. Pitkanen MT et al. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; **57**: 553-564.
 164. Gemmell L. Infection control in anaesthesia. Guideline. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2008; **63**: 1027-1036.
 165. Horlocker TT. Practice advisory for the prevention, diagnosis, and management of infectious complications associated with neuraxial techniques: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on infectious complications associated with neuraxial techniques. *Anesthesiology* 2010; **112**: 530-545.

166. Jochum D et al. Asepsis in regional anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2010; **48**: 35-44.
167. Hepner DL. Gloved and masked--will gowns be next? The role of asepsis during neuraxial instrumentation. *Anesthesiology* 2006; **105**: 241-243.
168. Bogod D. The sting in the tail: antiseptics and the neuraxis revisited. *Anaesthesia* 2012; **67**: 1305-1309.
169. Killeen T et al. Severe adhesive arachnoiditis resulting in progressive paraplegia following obstetric spinal anaesthesia: a case report and review. *Anaesthesia* 2012; **67**: 1386-1394.
170. Ngan-Kee WD et al. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 469-474.
171. Klohr S et al. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; **54**: 909-921.
172. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2012; **114**: 377-390.
173. Malin GL et al. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; **340**: c1471-
174. Lyons G et al. Epidural is an outmoded form of regional anaesthesia for elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1995; **4**: 34-39.
175. Rocke DA et al. Volume preloading, spinal hypotension and caesarean section. *Br J Anaesth* 1995; **75**: 257-259.
176. Lapins E. Hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 226-
177. Hawthorne L et al. Cardiac arrest complicating spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1997; **6**: 126-129.
178. Ebner H et al. Influence of postspinal hypotension on the fetal electrocardiogram. *Am J Obstet Gynecol* 1960; **80**: 569-572.
179. Corke BC et al. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982; **37**: 658-662.
180. Roberts SW et al. Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 79-83.
181. Robson SC et al. Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1992; **68**: 54-59.
182. Mathru M et al. Intravenous albumin administration for prevention of spinal hypotension during cesarean section. *Anesth Analg* 1980; **59**: 655-658.
183. Marx GF et al. Biochemical status and clinical condition of mother and infant at cesarean section. *Anesth Analg* 1969; **48**: 986-994.
184. Kinsella SM et al. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; **83**: 774-788.
185. Dyer RA et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009; **111**: 753-765.
186. Langesaeter E et al. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008; **109**: 856-863.
187. Kinsella SM et al. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth* 2001; **86**: 859-868.
188. Crystal GJ et al. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg* 2012; **114**: 520-532.
189. Assali NS et al. Studies on autonomic blockade. I. Comparison between the effects of tetraethylammonium chloride (TEAC) and high

- selective spinal anesthesia on blood pressure of normal and toxemic pregnancy. *J Clin Invest* 1950; **29**: 1354-1366.
190. Sharwood-Smith G et al. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 2009; **102**: 291-294.
 191. American Society of Anesthesiologists (ASA). Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; **106**: 843-863.
 192. Kauppila A et al. Decreased intervillous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 1980; **55**: 203-205.
 193. Crawford JS et al. Time and lateral tilt at Caesarean section. *Br J Anaesth* 1972; **44**: 477-484.
 194. Ansari I et al. Tilt caesarean section. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; **77**: 713-721.
 195. Ellington C et al. The effect of lateral tilt on maternal and fetal hemodynamic variables. *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 201-203.
 196. Hartley H et al. Effect of lateral versus supine wedged position on development of spinal blockade and hypotension. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 182-188.
 197. Rees SG et al. Maternal cardiovascular consequences of positioning after spinal anaesthesia for Caesarean section: left 15 degree table tilt vs. left lateral. *Anaesthesia* 2002; **57**: 15-20.
 198. Brock-Utne JG et al. Advantages of left over right lateral tilt for caesarean section. *S Afr Med J* 1978; **54**: 489-492.
 199. Buley RJ et al. Right versus left lateral tilt for Caesarean section. *Br J Anaesth* 1977; **49**: 1009-1015.
 200. Ueland K et al. Maternal cardiovascular dynamics. I. Caesarean section under subarachnoid block anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1968; **100**: 42-54.
 201. Miyabe M et al. The effect of head-down tilt position on arterial blood pressure after spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth* 1997; **22**: 239-242.
 202. Kennedy W-FJ et al. Cardiovascular and respiratory effects of subarachnoid block in the presence of acute blood loss. *Anesthesiology* 1968; **29**: 29-35.
 203. Morgan PJ et al. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; **92**: 997-1005.
 204. Mercier FJ. Fluid loading for cesarean delivery under spinal anesthesia: have we studied all the options? *Anesth Analg* 2011; **113**: 677-680.
 205. Berg EM et al. Serious complications with dextran-70 despite hapten prophylaxis. Is it best avoided prior to delivery? *Anaesthesia* 1991; **46**: 1033-1035.
 206. Ring J et al. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; **1**: 466-469.
 207. Barbier P et al. Fetal risks with dextrans during delivery. *Drug Saf* 1992; **7**: 71-73.
 208. Vercauteren MP et al. Anaphylactoid reaction to hydroxyethylstarch during cesarean delivery in a patient with HELLP syndrome. *Anesth Analg* 2003; **96**: 859-61,table.
 209. McDonald S et al. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; **113**: 803-810.
 210. Dyer RA et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004; **32**: 351-357.
 211. Banerjee A et al. Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010; **57**: 24-31.
 212. Ngan-Kee WD et al. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology* 2005; **103**: 744-750.
 213. Loubert C. Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia:

- continuing professional development. *Can J Anaesth* 2012; **59**: 604-619.
214. Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; **25**: 286-291.
 215. Emmett RS et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002251-
 216. Bhagwanjee S et al. Prevention of hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section by wrapping of the legs. *Br J Anaesth* 1990; **65**: 819-822.
 217. James FM et al. The use of inflatable boots to prevent hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anesth Analg* 1973; **52**: 246-251.
 218. Jorgensen J et al. Kompressionsstrømper som profylakse mod hypotension ved sectio i spinalanaestesi. [Compression stockings as prevention of hypotension in Cesarean section during spinal anaesthesia]. *Ugeskr Laeger* 1996; **158**: 1526-1529.
 219. Rout CC et al. Leg elevation and wrapping in the prevention of hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1993; **48**: 304-308.
 220. Sood PK et al. Thromboembolic deterrent stockings fail to prevent hypotension associated with spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1996; **5**: 172-175.
 221. Sutherland PD et al. The use of thromboembolic deterrent stockings and a sequential compression device to prevent spinal hypotension during caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 97-102.
 222. Goudie TA et al. Lower limb compression using inflatable splints to prevent hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; **32**: 541-544.
 223. van Bogaert LJ. Prevention of post-spinal hypotension at elective cesarean section by wrapping of the lower limbs. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; **61**: 233-238.
 224. Adsumelli RS et al. Sequential compression device with thigh-high sleeves supports mean arterial pressure during Caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 695-698.
 225. Veaser M et al. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; **56**: 810-816.
 226. Ngan-Kee WD et al. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Anesth Analg* 2004; **98**: 815-821.
 227. Mercier FJ et al. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Anesthesiology* 2001; **95**: 668-674.
 228. Stewart A et al. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective caesarean delivery under spinal anaesthesia. *Anesth Analg* 2010; **111**: 1230-1237.
 229. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008; **108**: 735-748.
 230. Shoukas AA. Overall systems analysis of the carotid sinus baroreceptor reflex control of the circulation. *Anesthesiology* 1993; **79**: 1402-1412.
 231. Saravanan S et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth* 2006; **96**: 95-99.
 232. Thomas DG et al. Comparison of the time to peak pressor effect of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: S4 Abstract O02-
 233. Morishita H et al. The vascular changes after ephedrine tachyphylaxis. *J Pharm Pharmacol* 1975; **27**: 574-579.
 234. Johnson JW et al. The etiology of fetal acidosis as determined by umbilical cord acid-base studies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**: 274-280.

235. Gournay VA et al. Effect of beta-adrenergic stimulation on oxygen metabolism in the fetal lamb. *Pediatr Res* 1999; **45**: 432-436.
236. Cooper DW et al. Retrospective study of association between choice of vasopressor given during spinal anaesthesia for high-risk caesarean delivery and fetal pH. *Int J Obstet Anesth* 2010; **19**: 44-49.
237. Ngan Kee WD et al. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective Caesarean section*. *Anaesthesia* 2008; **63**: 1319-1326.
238. Cooper DW et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002; **97**: 1582-1590.
239. Ngan Kee WD et al. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg* 2008; **107**: 1295-1302.
240. Allen TK et al. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010; **111**: 1221-1229.
241. Tanaka M et al. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009; **18**: 125-130.
242. George RB et al. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010; **110**: 154-158.
243. Lee A et al. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004; **98**: 483-90,table.
244. Clyburn P. Spinal anaesthesia for Caesarean section: time for re-appraisal? *Anaesthesia* 2005; **60**: 633-635.
245. Cooper DW et al. Impact of changing from ephedrine to phenylephrine as the first-line vasopressor during urgent caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**: 339-340.
246. Clark VA et al. Ephedrine requirements are reduced during spinal anaesthesia for caesarean section in preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2005; **14**: 9-13.
247. Dyer RA et al. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology* 2008; **108**: 802-811.
248. Aya AG et al. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005; **101**: 869-75,table.
249. Langesaeter E et al. Regional anaesthesia for a Caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; **54**: 46-54.
250. Chamchad D et al. Prophylactic glycopyrrolate prevents bradycardia after spinal anesthesia for Cesarean section: a randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective trial with heart rate variability correlation. *J Clin Anesth* 2011; **23**: 361-366.
251. Ngan Kee WD et al. Haemodynamic effects of glycopyrrolate pre-treatment before phenylephrine infusion during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2013; **22**: 179-187.
252. Quiney NF et al. The effect of pretreatment with glycopyrrolate on emetic and hypotensive problems during caesarean section conducted under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2005; **4**: 66-67.
253. Rucklidge MW et al. Glycopyrronium and hypotension following combined spinal-epidural anaesthesia for elective Caesarean section in women with relative bradycardia. *Anaesthesia* 2002; **57**: 4-8.
254. Ure D et al. Glycopyrrolate reduces nausea during spinal anaesthesia for caesarean section without affecting neonatal outcome. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 277-279.

255. Yentis SM et al. The effect of prophylactic glycopyrrolate on maternal haemodynamics following spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2000; **9**: 156-159.
256. Newell CP et al. Case report: spontaneous coronary artery dissection during elective caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2011; **66**: 615-619.
257. Zdanowicz JA et al. "Broken heart" after cesarean delivery. Case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 687-694.
258. Mirakhur RK et al. Effects of intravenous administration of glycopyrrolate and atropine in anaesthetised patients. *Anaesthesia* 1981; **36**: 277-281.
259. Proakis AG et al. Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood--brain and placental barriers in anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1978; **48**: 339-344.
260. Abboud T et al. Fetal and maternal cardiovascular effects of atropine and glycopyrrolate. *Anesth Analg* 1983; **62**: 426-430.
261. IHS. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; **24 Suppl 1**: 9-160.
262. Yentis SM et al. Epidural blood patch for atypical headache following obstetric epidural analgesia. *Anaesthesia* 1997; **52**: 62-64.
263. Lomax S et al. Unusually early onset of postdural puncture headache after spinal anaesthesia using a 27G Whittacre needle. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 707-708.
264. Lybecker H et al. Postdural puncture headache (PDPH): onset, duration, severity, and associated symptoms. An analysis of 75 consecutive patients with PDPH. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; **39**: 605-612.
265. Gomez-Rios MA et al. Pneumocephalus after inadvertent dural puncture during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 2013; **118**: 444-
266. Nafiu OO et al. Pneumocephalus with headache complicating labour epidural analgesia: should we still be using air? *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**: 237-239.
267. Zeidan A et al. Does postdural puncture headache left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literature. *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**: 50-58.
268. Wang LP et al. Auditory function after spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1993; **18**: 162-165.
269. Wang LP et al. Central nervous side effects after lumbar puncture. A review of the possible pathogenesis of the syndrome of postdural puncture headache and associated symptoms. *Dan Med Bull* 1997; **44**: 79-81.
270. Fang JY et al. Trigeminal nerve and facial nerve palsy after combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section. *J Clin Anesth* 2010; **22**: 56-58.
271. Ho CM et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with vasospasm in a postpartum woman after postdural puncture headache following spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2007; **105**: 770-772.
272. Shearer VE et al. Puerperal seizures after postdural puncture headache. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 255-260.
273. Webb CA et al. Unintentional dural puncture with a Tuohy needle increases risk of chronic headache. *Anesth Analg* 2012; **115**: 124-132.
274. Lockhart EM et al. Intracranial venous thrombosis in the parturient. *Anesthesiology* 2007; **107**: 652-658.
275. Wittmann M et al. Sinus venous thrombosis: a differential diagnosis of postpartum headache. *Arch Gynecol Obstet* 2012; **285**: 93-97.
276. Tessnow AH et al. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 2010; **340**: 402-406.
277. Pedraza r et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A Review. *Crit Care & Shock* 2009; **12**: 135-143.
278. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Handb Clin Neurol* 2014; **121**: 1725-1741.
279. Goldszmidt E et al. The incidence and etiology of postpartum headaches: a prospective cohort study. *Can J Anaesth* 2005; **52**: 971-977.

280. Lim SY et al. Postpartum headache: diagnostic considerations. *Pract Neurol* 2013; meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2013; **22**: 26-30.
281. Stella CL et al. Postpartum headache: is your work-up complete? *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 318-7.
282. Bradbury CL et al. Prevention of post-dural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; **57**: 417-430.
283. Chan TM et al. Postpartum headaches: summary report of the National Obstetric Anaesthetic Database (NOAD) 1999. *Int J Obstet Anesth* 2003; **12**: 107-112.
284. Huffnagle SL et al. The influence of epidural needle bevel orientation on spread of sensory blockade in the laboring parturient. *Anesth Analg* 1998; **87**: 326-330.
285. Norris MC et al. Needle bevel direction and headache after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology* 1989; **70**: 729-731.
286. Moore DC. Rotating the epidural needle: a caution--where is the clinical proof? *Anesth Analg* 1994; **79**: 810-
287. Segal S et al. A Retrospective Effectiveness Study of Loss of Resistance to Air or Saline for Identification of the Epidural Space. *Anesth Analg* 2009;
288. Heesen M et al. Can the incidence of accidental dural puncture in laboring women be reduced? A systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2013; **79**: 1187-1197.
289. Schier R et al. Epidural space identification: a meta-analysis of complications after air versus liquid as the medium for loss of resistance. *Anesth Analg* 2009; **109**: 2012-2021.
290. Segal S et al. A Retrospective Effectiveness Study of Loss of Resistance to Air or Saline for Identification of the Epidural Space. *Anesth Analg* 2009;
291. Aida S et al. Headache after attempted epidural block: the role of intrathecal air. *Anesthesiology* 1998; **88**: 76-81.
292. Heesen M et al. Insertion of an intrathecal catheter following accidental dural puncture: a
293. Rutter SV et al. Management of accidental dural puncture in labour with intrathecal catheters: an analysis of 10 years' experience. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 177-181.
294. Hodgkinson R. Total spinal block after epidural injection into an interspace adjacent to an inadvertent dural perforation. *Anesthesiology* 1981; **55**: 593-595.
295. Rutter SV et al. Management of accidental dural puncture in labour with intrathecal catheters: an analysis of 10 years' experience. *Int J Obstet Anesth* 2001; **10**: 177-181.
296. Hakim SM. Cosyntropin for prophylaxis against postdural puncture headache after accidental dural puncture. *Anesthesiology* 2010; **113**: 413-420.
297. Al-metwalli RR. Epidural morphine injections for prevention of post dural puncture headache. *Anaesthesia* 2008; **63**: 847-850.
298. Basurto O, X et al. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2**: CD001792-
299. Rucklidge MW et al. Synacthen Depot for the treatment of postdural puncture headache. *Anaesthesia* 2004; **59**: 138-141.
300. Abboud TK et al. Effect of subarachnoid morphine on the incidence of spinal headache. *Reg Anesth* 1992; **17**: 34-36.
301. Gaiser RR. Postdural puncture headache: a headache for the patient and a headache for the anesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; **26**: 296-303.
302. Agerson AN et al. Prophylactic epidural blood patch after unintentional dural puncture for the prevention of postdural puncture headache in parturients. *Anesth Analg* 2012; **115**: 133-136.
303. Arevalo-Rodriguez I et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **7**: CD009199-
304. Cesur M et al. Epidural blood patch with allogeneic blood for post-dural puncture

- headache. *Int J Obstet Anesth* 2005; **14**: 261-262.
305. Trentman TL et al. Allogeneic epidural blood patch in the setting of persistent spinal headache and disseminated coccidioidomycosis. *Pain Physician* 2009; **12**: 639-643.
306. Bart AJ et al. Comparison of epidural saline placement and epidural blood placement in the treatment of post-lumbar-puncture headache. *Anesthesiology* 1978; **48**: 221-223.
307. Kakinohana M et al. Epidural injection with saline for treatment of postspinal headache: comparison with epidural blood patch. *J Anesth* 2001; **15**: 185-187.
308. Delecki A et al. Injection of bacteraemic blood during epidural blood patching for P. *Int J Obstet Anesth* 2003; **12**: 57-58.
309. Vassal O et al. Epidural injection of hydroxyethyl starch in the management of postdural puncture headache. *Int J Obstet Anesth* 2013; **22**: 153-155.
310. Thew M et al. Management of postdural puncture headache in the obstetric patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; **21**: 288-292.
311. Sandesc D et al. Conventional treatment or epidural blood patch for the treatment of different etiologies of post dural puncture headache. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; **56**: 265-269.
312. Seebacher J et al. Epidural blood patch in the treatment of post dural puncture headache: a double blind study. *Headache* 1989; **29**: 630-632.
313. van KF et al. Epidural blood patch in post dural puncture headache: a randomised, observer-blind, controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 553-558.
314. Kokki M et al. The influence of timing on the effectiveness of epidural blood patches in parturients. *Int J Obstet Anesth* 2013; **22**: 303-309.
315. Paech MJ et al. The volume of blood for epidural blood patch in obstetrics: a randomized, blinded clinical trial. *Anesth Analg* 2011; **113**: 126-133.
316. Beards SC et al. Magnetic resonance imaging of extradural blood patches: appearances from 30 min to 18 h [see comments]. *Br J Anaesth* 1993; **71**: 182-188.
317. Vakharia SB et al. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid leak and tamponade effect of blood patch in postdural puncture headache. *Anesth Analg* 1997; **84**: 585-590.
318. Martin R et al. Duration of decubitus position after epidural blood patch. *Can J Anaesth* 1994; **41**: 23-25.
319. Andrews PJD et al. Transient bradycardia associated with extradural blood patch after inadvertent dural puncture in parturients. *Br J Anaesth* 1992; **69**: 401-403.
320. Chen LK et al. Effective epidural blood patch volumes for postdural puncture headache in Taiwanese women. *J Formos Med Assoc* 2007; **106**: 134-140.
321. Darvish B et al. Management of accidental dural puncture and post-dural puncture headache after labour: a Nordic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; **55**: 46-53.
322. Diaz JH et al. Correlation of Adverse Neurological Outcomes with Increasing Volumes and Delayed Administration of Autologous Epidural Blood Patches for Postdural Puncture Headaches. *Pain Practice* 2005; **5**: 216-222.
323. Kalina P et al. Intrathecal injection of epidural blood patch: a case report and review of the literature. *Emerg Radiol* 2004; **11**: 56-59.
324. Aldrete JA et al. Intrathecal hematoma and arachnoiditis after prophylactic blood patch through a catheter [letter]. *Anesth Analg* 1997; **84**: 233-234.
325. Collier CB. Blood patches may cause scarring in the epidural space: two case reports. *Int J Obstet Anesth* 2011; **20**: 347-351.
326. Hebl JR et al. Epidural anesthesia and analgesia are not impaired after dural puncture with or without epidural blood patch. *Anesth Analg* 1999; **89**: 390-394.
327. Halker RB et al. Caffeine for the prevention and treatment of postdural puncture headache:

- debunking the myth. *Neurologist* 2007; **13**: 323-327.
328. Ortiz GA et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after intravenous caffeine for post-lumbar puncture headaches. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; **30**: 586-587.
329. Paech M. Unexpected postpartum seizures associated with post-dural puncture headache treated with caffeine. *Int J Obstet Anesth* 1996; **5**: 43-46.
330. Erol DD. The effect of oral gabapentin on postdural puncture headache. *Acute Pain* 2006; **8**: 169-173.
331. Erol DD. The analgesic and antiemetic efficacy of gabapentin or ergotamine/caffeine for the treatment of postdural puncture headache. *Adv Med Sci* 2011; **56**: 25-29.
332. Wagner Y et al. Gabapentin in the treatment of post-dural puncture headache: a case series. *Anaesth Intensive Care* 2012; **40**: 714-718.
333. Lee SWY. Haemodynamic effects from aorticaval compression at different angles of lateral tilt in non-labouring term pregnant women. *Br J Anaesth* 2012; **109**: 950-956.
334. Chestnut D. H. *Obstetric anesthesia*. 3rd. 2004. Elsevier Mosby.
335. Alaily AB et al. Pulmonary ventilation in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; **85**: 518-524.
336. Hagerdal M et al. Minute ventilation and oxygen consumption during labor with epidural analgesia. *Anesthesiology* 1983; **59**: 425-427.
337. Russell IF et al. Closing volume in normal pregnancy. *Br J Anaesth* 1981; **53**: 1043-1047.
338. Baraka AS et al. Preoxygenation: comparison of maximal breathing and tidal volume breathing techniques. *Anesthesiology* 1999; **91**: 612-616.
339. Benumof JL. Preoxygenation: best method for both efficacy and efficiency. *Anesthesiology* 1999; **91**: 603-605.
340. Cooper J et al. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 929-931.
341. Gepts E et al. Pharmacokinetics and placental transfer of intravenous and epidural alfentanil in parturient women. *Anesth Analg* 1986; **65**: 1155-1160.
342. Gin T et al. Alfentanil given immediately before the induction of anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; **90**: 1167-1172.
343. Kan RE et al. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; **88**: 1467-1474.
344. Loftus JR et al. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology* 1995; **83**: 300-308.
345. Zakowski MI et al. Uptake and distribution of bupivacaine and morphine after intrathecal administration in parturients: effects of epinephrine. *Anesth Analg* 1992; **74**: 664-669.
346. Imarengiaye C et al. Goal oriented general anesthesia for Cesarean section in a parturient with a large intracranial epidermoid cyst. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 884-889.
347. Orme RM et al. General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 183-187.
348. Richa F et al. General anesthesia with remifentanyl for Cesarean section in a patient with HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; **49**: 418-420.
349. Heesen M et al. Maternal and foetal effects of remifentanyl for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; **57**: 29-36.
350. Ashton WB et al. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. *Br J Anaesth* 1991; **67**: 741-747.
351. Carvalho B et al. Neonatal chest wall rigidity following the use of remifentanyl for cesarean delivery in a patient with autoimmune hepatitis and thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 53-56.

352. Dann WL et al. Maternal and neonatal responses to alfentanil administered before induction of general anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1987; **59**: 1392-1396.
353. Van de Velde M et al. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanil-based technique. *Int J Obstet Anesth* 2004; **13**: 153-158.
354. Celleno D et al. Which induction drug for caesarean section? A comparison of thiopental sodium, propofol, and midazolam. *J Clin Anesth* 1993; **5**: 284-288.
355. Capogna G et al. Propofol and thiopentone for caesarean section revisited: maternal effects and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth* 1991; **1**: 19-23.
356. Celleno D et al. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1989; **62**: 649-654.
357. Gaitini L et al. Awareness detection during caesarean section under general anaesthesia using EEG spectrum analysis. *Can J Anaesth* 1995; **42**: 377-381.
358. Schwender D et al. Mid-latency auditory evoked potentials and wakefulness during caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 1995; **12**: 171-179.
359. Finster M et al. Plasma thiopental concentrations in the newborn following delivery under thiopental--nitrous oxide anaesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1966; **95**: 621-629.
360. Kosaka Y et al. Intravenous thiobarbiturate anaesthesia for caesarean section. *Anesthesiology* 1969; **31**: 489-506.
361. White PF et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; **52**: 231-239.
362. Pfenninger EG et al. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002; **96**: 357-366.
363. White PF et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985; **57**: 197-203.
364. Wanna O et al. A comparison of propofol and ketamine as induction agents for caesarean section. *J Med Assoc Thai* 2004; **87**: 774-779.
365. Kvisselgaard N et al. Investigation of placental thresholds to succinylcholine. *Anesthesiology* 1961; **22**: 7-10.
366. Baraka A et al. Response of the newborn to succinylcholine injection in homozygotic atypical mothers. *Anesthesiology* 1975; **43**: 115-116.
367. Magorian T et al. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anaesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; **79**: 913-918.
368. Lee C et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; **110**: 1020-1025.
369. Sharp LM et al. Rapid sequence induction in obstetrics revisited. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; **22**: 357-361.
370. Leontic EA. Respiratory disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1977; **61**: 111-128.
371. Boutonnet M et al. Mallampati class changes during pregnancy, labour, and after delivery: can these be predicted? *Br J Anaesth* 2010; **104**: 67-70.
372. Izci B et al. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J* 2006; **27**: 321-327.
373. Kodali BS et al. Airway changes during labor and delivery. *Anesthesiology* 2008; **108**: 357-362.
374. McDonnell NJ et al. Difficult and failed intubation in obstetric anaesthesia: an observational study of airway management and complications associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008; **17**: 292-297.
375. McKeen DM et al. Difficult and failed intubation: Incident rates and maternal, obstetrical, and anesthetic predictors. *Can J Anaesth* 2011; **58**: 514-524.

376. Rahman K et al. Failed tracheal intubation in obstetrics: no more frequent but still managed badly. *Anaesthesia* 2005; **60**: 168-171.
377. Samssoon GL et al. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia* 1987; **42**: 487-490.
378. Lebowitz PW et al. Shoulder and head elevation improves laryngoscopic view for tracheal intubation in nonobese as well as obese individuals. *J Clin Anesth* 2012; **24**: 104-108.
379. Barnardo PD et al. Failed tracheal intubation in obstetrics: a 6-year review in a UK region. *Anaesthesia* 2000; **55**: 690-694.
380. Hawthorne L et al. Failed intubation revisited: 17-yr experience in a teaching maternity unit. *Br J Anaesth* 1996; **76**: 680-684.
381. American Society of Anesthesiologists (ASA). Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2003; **98**: 1269-1277.
382. Henderson JJ et al. Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. *Anaesthesia* 2004; **59**: 675-694.
383. Harmer M. Difficult and failed intubation in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 1997; **6**: 25-31.
384. Thwaites AJ et al. Rapid sequence induction: a questionnaire survey of its routine conduct and continued management during a failed intubation. *Anaesthesia* 1999; **54**: 376-381.
385. Ezri T et al. Peripartum general anesthesia without tracheal intubation: incidence of aspiration pneumonia. *Anaesthesia* 2000; **55**: 421-426.
386. Han TH et al. The laryngeal mask airway is effective (and probably safe) in selected healthy parturients for elective Cesarean section: a prospective study of 1067 cases. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 1117-1121.
387. Keller C et al. Failed obstetric tracheal intubation and postoperative respiratory support with the ProSeal laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 2004; **98**: 1467-70,table.
388. Kominiarek MA et al. The maternal body mass index: a strong association with delivery route. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**: 264-267.
389. Soens MA et al. Obstetric anesthesia for the obese and morbidly obese patient: an ounce of prevention is worth more than a pound of treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; **52**: 6-19.
390. Van LP et al. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2011; **66**: 721-725.
391. Ngan-Kee WD et al. Randomized, double-blind comparison of different inspired oxygen fractions during general anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2002; **89**: 556-561.
392. Piggott SE et al. Isoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen for caesarean section. *Br J Anaesth* 1990; **65**: 325-329.
393. Bogod DG et al. Maximum FIO₂ during caesarean section. *Br J Anaesth* 1988; **61**: 255-262.
394. Chin KJ et al. A BIS-guided study of sevoflurane requirements for adequate depth of anaesthesia in Caesarean section. *Anaesthesia* 2004; **59**: 1064-1068.
395. Chin KJ et al. Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004; **98**: 1140-4,table.
396. Munson ES et al. Enflurane, isoflurane, and halothane and isolated human uterine muscle. *Anesthesiology* 1977; **46**: 11-14.
397. Naftalin NJ et al. The effects of halothane on pregnant and nonpregnant human myometrium. *Anesthesiology* 1977; **46**: 15-19.
398. Abboud TK et al. Isoflurane or halothane for cesarean section: comparative maternal and neonatal effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; **33**: 578-581.
399. Coleman AJ et al. Enflurane anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1975; **43**: 354-357.

400. Gambling DR et al. Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995; **81**: 90-95.
401. Ellingson A et al. Transplacental passage of ketamine after intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; **21**: 41-44.
402. Hall JE et al. Blood loss during first trimester termination of pregnancy: comparison of two anaesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 172-174.
403. Sanchez-Alcaraz A et al. Placental transfer and neonatal effects of propofol in caesarean section. *J Clin Pharm Ther* 1998; **23**: 19-23.
404. Baraka A et al. Maternal awareness and neonatal outcome after ketamine induction of anaesthesia for Caesarean section. *Can J Anaesth* 1990; **37**: 641-644.
405. Shin YK et al. The effect of propofol on isolated human pregnant uterine muscle. *Anesthesiology* 1998; **89**: 105-109.
406. Oats JN et al. Effects of ketamine on the pregnant uterus. *Br J Anaesth* 1979; **51**: 1163-1166.
407. Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales 1982-84. HMSO 1989.
408. Tiret L et al. Complications associated with anaesthesia--a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J* 1986; **33**: 336-344.
409. Rhodes A et al. An argument for orogastric tubes during caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1996; **5**: 156-159.
410. Davies JM et al. Difficult intubation in the parturient. *Can J Anaesth* 1989; **36**: 668-674.
411. Hart DM. Heartburn in pregnancy. *J Int Med Res* 1978; **6 Suppl 1**: 1-5.
412. Hey VM et al. Gastro-oesophageal reflux in late pregnancy. *Anaesthesia* 1977; **32**: 372-377.
413. Van Thiel DH et al. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976; **71**: 232-234.
414. Van Thiel DH et al. Heartburn of pregnancy. *Gastroenterology* 1977; **72**: 666-668.
415. Attia RR et al. Maternal fetal and placental gastrin concentrations. *Anaesthesia* 1982; **37**: 18-21.
416. Nimmo WS et al. Narcotic analgesics and delayed gastric emptying during labour. *Lancet* 1975; **1**: 890-893.
417. Whitehead EM et al. An evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. *Anaesthesia* 1993; **48**: 53-57.
418. Wilson J. Gastric emptying in labour: some recent findings and their clinical significance. *J Int Med Res* 1978; **6 Suppl 1**: 54-62.
419. Porter JS et al. The influence of epidural administration of fentanyl infusion on gastric emptying in labour. *Anaesthesia* 1997; **52**: 1151-1156.
420. Zimmermann DL et al. Adding fentanyl 0.0002% to epidural bupivacaine 0.125% does not delay gastric emptying in laboring parturients. *Anesth Analg* 1996; **82**: 612-616.
421. Reports on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales/United Kingdom 1952-1999 (Series of 16 triennial reports). HMSO 2006: **London**: 1957-2001.
422. Soreide E et al. Statistical aspects in studies of preoperative fluid intake and gastric content. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; **39**: 738-743.
423. Carp H et al. Ultrasound examination of the stomach contents of parturients. *Anesth Analg* 1992; **74**: 683-687.
424. Macfie AG et al. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991; **67**: 54-57.
425. Sandhar BK et al. Peripartum changes in gastric emptying. *Anaesthesia* 1992; **47**: 196-198.
426. Wong CA et al. Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1395-1400.
427. Kubli M et al. An evaluation of isotonic "sport drinks" during labor. *Anesth Analg* 2002; **94**: 404-8,table.

428. Scrutton MJ et al. Eating in labour. A randomised controlled trial assessing the risks and benefits. *Anaesthesia* 1999; **54**: 329-334.
429. Rocke DA et al. Intravenous administration of the proton pump inhibitor omeprazole reduces the risk of acid aspiration at emergency cesarean section. *Anesth Analg* 1994; **78**: 1093-1098.
430. Rout CC et al. Intravenous ranitidine reduces the risk of acid aspiration of gastric contents at emergency cesarean section. *Anesth Analg* 1993; **76**: 156-161.
431. Yau G et al. A comparison of omeprazole and ranitidine for prophylaxis against aspiration pneumonitis in emergency caesarean section. *Anaesthesia* 1992; **47**: 101-104.
432. Lin CJ et al. Prophylaxis against acid aspiration in regional anesthesia for elective cesarean section: a comparison between oral single-dose ranitidine, famotidine and omeprazole assessed with fiberoptic gastric aspiration. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996; **34**: 179-184.
433. Clark K et al. The effect of ranitidine versus proton pump inhibitors on gastric secretions: a meta-analysis of randomised control trials. *Anaesthesia* 2009; **64**: 652-657.
434. Paranjothy S et al. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2**: CD004943-
435. Jacobs BR et al. Time required for oral ranitidine to decrease gastric fluid acidity. *Anesth Analg* 1991; **73**: 787-789.
436. Gibbs CP et al. The effectiveness of sodium citrate as an antacid. *Anesthesiology* 1982; **57**: 44-46.
437. Lahiri SK et al. Single-dose antacid therapy for the prevention of Mendelson's syndrome. *Br J Anaesth* 1973; **45**: 1143-1146.
438. Viegas OJ et al. Duration of action of sodium citrate as an antacid. *Anesth Analg* 1982; **61**: 624-
439. Gillett GB et al. Prophylaxis against acid aspiration syndrome in obstetric practice. *Anesthesiology* 1984; **60**: 525-
440. Gibbs CP et al. Antacid pulmonary aspiration in the dog. *Anesthesiology* 1979; **51**: 380-385.
441. Westhoff G et al. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**:
442. Prendiville W et al. The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; **95**: 3-16.
443. Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993; **264**: C1-18.
444. Dennehy KC et al. Oxytocin injection after caesarean delivery: intravenous or intramyometrial? *Can J Anaesth* 1998; **45**: 635-639.
445. Mangla D et al. Prophylactic intramyometrial oxytocin before placenta delivery during cesarean section prevents postpartum hemorrhage: a prospective randomized study of 150 women. *J South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* 2012; **4**: 93-96.
446. Ryden G et al. Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1969; **61**: 425-431.
447. Sweeney G et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Curr Ther Research* 1990; **47**: 528-539.
448. Attilakos G et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010; **117**: 929-936.
449. Holleboom CA et al. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet* 2013; **287**: 1111-1117.
450. Su LL et al. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4**: CD005457-
451. Rosseland LA et al. Changes in blood pressure and cardiac output during Cesarean delivery: the

- effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology* 2013; **119**: 541-551.
452. Gungorduk K et al. Use of additional oxytocin to reduce blood loss at elective caesarean section: A randomised control trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; **50**: 36-39.
453. Sheehan SR et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. *BMJ* 2011; **343**: d4661-
454. McLeod G et al. Maternal haemodynamics at elective caesarean section: a randomised comparison of oxytocin 5-unit bolus and placebo infusion with oxytocin 5-unit bolus and 30-unit infusion. *Int J Obstet Anesth* 2010; **19**: 155-160.
455. Conde-Agudelo A et al. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**: 40e1-40e17.
456. Chalermprapa V. Efficacy of Sublingual Misoprostol in Prevention of Postpartum Hemorrhage in Cesarean Section: A Randomized Double-blinded, Placebo-Controlled Trial. *Region 4-5 Medical Journal* 2010; **29**: 325-335.
457. El Tahan MR et al. Effects of preoperative sublingual misoprostol on uterine tone during isoflurane anesthesia for cesarean section. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; **62**: 625-635.
458. Sood AK et al. Sublingual misoprostol to reduce blood loss at cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol India* 2012; **62**: 162-167.
459. Elsedek MS. Impact of preoperative rectal misoprostol on blood loss during and after elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; **118**: 149-152.
460. Chaudhuri P et al. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; **109**: 25-29.
461. Lourens R et al. Ergometrine given during caesarean section and incidence of delayed postpartum haemorrhage due to uterine atony. *J Obstet Gynaecol* 2007; **27**: 795-797.
462. Balki M et al. Oxytocin-ergometrine co-administration does not reduce blood loss at caesarean delivery for labour arrest. *BJOG* 2008; **115**: 579-584.
463. Langesaeter E et al. Hemodynamic effects of oxytocin during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; **95**: 46-47.
464. Langesaeter E et al. Haemodynamic effects of repeated doses of oxytocin during Caesarean delivery in healthy parturients. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 260-262.
465. Langesaeter E et al. Haemodynamic effects of oxytocin in women with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2011; **20**: 26-29.
466. Rosseland LA et al. Changes in blood pressure and cardiac output during Cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology* 2013; **119**: 541-551.
467. Charbit B et al. QT interval prolongation after oxytocin bolus during surgical induced abortion. *Clin Pharmacol Ther* 2004; **76**: 359-364.
468. Svanstrom MC et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 683-689.
469. Langesaeter E et al. Haemodynamic effects of oxytocin in women with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2011; **20**: 26-29.
470. Why Mothers die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2001:
471. Robinson M et al. Congenital aortic stenosis in pregnancy. Ventricular fibrillation induced by oxytocin. *JAMA* 1967; **200**: 378-381.
472. Yentis SM et al. Caesarean section in the presence of aortic stenosis. *Anaesthesia* 1998; **53**: 606-607.
473. Dyer RA et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the

- coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009; **111**: 753-765.
474. Thomas JS et al. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 116-119.
475. Bhattacharya S et al. Oxytocin administration during cesarean delivery: Randomized controlled trial to compare intravenous bolus with intravenous infusion regimen. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; **29**: 32-35.
476. Balki M et al. Oxytocin protocols for cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin* 2014; **52**: 48-66.
477. Butwick AJ et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010; **104**: 338-343.
478. Carvalho JC et al. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1005-1010.
479. George RB et al. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2010; **57**: 578-582.
480. Sarna MC et al. Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg* 1997; **84**: 753-756.
481. Sartain JB et al. Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; **101**: 822-826.
482. George RB et al. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2010; **57**: 578-582.
483. Butwick AJ et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010; **104**: 338-343.
484. Rosseland LA et al. Changes in blood pressure and cardiac output during Cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology* 2013; **119**: 541-551.
485. Butwick AJ et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010; **104**: 338-343.
486. Sarna MC et al. Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg* 1997; **84**: 753-756.
487. Sartain JB et al. Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; **101**: 822-826.
488. Carvalho JC et al. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1005-1010.
489. Grotegut CA et al. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**: 56-56.
490. Robinson C et al. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**: 497-502.
491. Phaneuf S et al. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil* 2000; **120**: 91-97.
492. Balki M et al. Oxytocin pretreatment attenuates oxytocin-induced contractions in human myometrium in vitro. *Anesthesiology* 2013; **119**: 552-561.
493. Balki M et al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006; **107**: 45-50.
494. Balki M et al. Oxytocin pretreatment of pregnant rat myometrium reduces the efficacy of oxytocin but not of ergonovine maleate or prostaglandin F₂ alpha. *Reprod Sci* 2010; **17**: 269-277.
495. Balki M et al. Contractile efficacy of various prostaglandins in pregnant rat myometrium pretreated with oxytocin. *Reprod Sci* 2012; **19**: 968-975.
496. Combs CA et al. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 77-82.
497. Rouse DJ et al. The MFMU Cesarean Registry: uterine atony after primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 1056-1060.

498. Grotegut CA et al. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**: 56-56.
499. Combs CA et al. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 77-82.
500. Stotland NE et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; **87**: 220-226.
501. Stones RW et al. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **48**: 15-18.
502. Rouse DJ et al. The MFMU Cesarean Registry: uterine atony after primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 1056-1060.
503. Stones RW et al. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **48**: 15-18.
504. Stones RW et al. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **48**: 15-18.
505. Rouse DJ et al. Blood transfusion and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006; **108**: 891-897.
506. Stones RW et al. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **48**: 15-18.
507. Zhang J et al. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG* 2007; **114**: 343-348.
508. Al-Qahtani S et al. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. *Diabetologia* 2012; **55**: 489-498.
509. Combs CA et al. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 77-82.
510. Rouse DJ et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 211-216.
511. Rouse DJ et al. The MFMU Cesarean Registry: uterine atony after primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 1056-1060.
512. Combs CA et al. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 77-82.
513. Munn MB et al. Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; **98**: 386-390.
514. King KJ et al. Five unit bolus oxytocin at cesarean delivery in women at risk of atony: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; **111**: 1460-1466.
515. Why Mothers die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2001:
516. Robinson M et al. Congenital aortic stenosis in pregnancy. Ventricular fibrillation induced by oxytocin. *JAMA* 1967; **200**: 378-381.
517. Yentis SM et al. Caesarean section in the presence of aortic stenosis. *Anaesthesia* 1998; **53**: 606-607.
518. Pinder AJ et al. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002; **11**: 156-159.
519. Langesaeter E et al. Regional anaesthesia for a Caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; **54**: 46-54.
520. Tamhane P et al. Oxytocin in parturients with cardiac disease. *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**: 332-333.
521. Dob DP et al. Practical management of the parturient with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**: 137-144.
522. Dob DP et al. A functional understanding of moderate to complex congenital heart disease and the impact of pregnancy. Part I: the transposition complexes. *Int J Obstet Anesth* 2010; **19**: 298-305.
523. Naguib MA et al. A functional understanding of moderate to complex congenital heart disease and the impact of pregnancy. Part II: tetralogy of Fallot, Eisenmenger's syndrome and the Fontan operation. *Int J Obstet Anesth* 2010; **19**: 306-312.

524. Stephens LC et al. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2012; **40**: 247-252.
525. Leduc D et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31**: 980-993.
526. Kainu JP et al. Continuous wound infusion with ropivacaine fails to provide adequate analgesia after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 119-124.
527. Siddik-Sayyid SM et al. Ondansetron is as effective as diphenhydramine for treatment of morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; **54**: 764-769.
528. Davis KM et al. Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 967-971.
529. Palmer CM et al. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology* 1999; **90**: 437-444.
530. Cardoso MM et al. Small doses of intrathecal morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1998; **86**: 538-541.
531. Wong JY et al. Intrathecal morphine 100 and 200 mug for post-cesarean delivery analgesia: a trade-off between analgesic efficacy and side effects. *Int J Obstet Anesth* 2013; **22**: 36-41.
532. Pertek JP et al. [Effects of anesthesia on postoperative micturition and urinary retention]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; **14**: 340-351.
533. Popping DM et al. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2012; **153**: 784-793.
534. Siddik-Sayyid SM et al. Intrathecal versus intravenous fentanyl for supplementation of subarachnoid block during cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002; **95**: 209-13,table.
535. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992; **74**: 653-657.
536. Duale C et al. Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 690-694.
537. Wu CL et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; **103**: 1079-1088.
538. Cohen S et al. Bupivacaine 0.01% and/or epinephrine 0.5 microg/ml improve epidural fentanyl analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1998; **89**: 1354-1361.
539. Singh SI et al. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized noninferiority trial. *Anesth Analg* 2013; **117**: 677-685.
540. Palmer CM et al. Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth Analg* 2000; **90**: 887-891.
541. Liang CC et al. Effects of postoperative analgesia on postpartum urinary retention in women undergoing cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; **36**: 991-995.
542. Grass JA et al. A randomized, double-blind, dose-response comparison of epidural fentanyl versus sufentanil analgesia after cesarean section. *Anesth Analg* 1997; **85**: 365-371.
543. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; **101**: S44-S61.
544. Walder B et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**: 795-804.
545. Cooper DW et al. Patient-controlled epidural fentanyl following spinal fentanyl at Caesarean section. *Anaesthesia* 2002; **57**: 266-270.
546. Howell PR et al. Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth* 1995; **42**: 41-45.

547. Ngan-Kee WD et al. Randomised double-blind comparison of morphine vs. a morphine-alfentanil combination for patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1999; **54**: 629-633.
548. Abdallah FW et al. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012; **109**: 679-687.
549. Baaj JM et al. Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block for postcesarean section delivery analgesia--a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Middle East J Anesthesiol* 2010; **20**: 821-826.
550. Belavy D et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 726-730.
551. McDonnell JG et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008; **106**: 186-191.
552. Mishriky BM et al. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012; **59**: 766-778.
553. Sharkey A et al. Role of transversus abdominis plane block after caesarean delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; **26**: 268-272.
554. Costello JF et al. The transversus abdominis plane block, when used as part of a multimodal regimen inclusive of intrathecal morphine, does not improve analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2009; **34**: 586-589.
555. McMorrow RC et al. Comparison of transversus abdominis plane block vs spinal morphine for pain relief after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 706-712.
556. Lee AJ et al. Ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane blocks in conjunction with intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 2013; **25**: 475-482.
557. Onishi Y et al. Transversus abdominis plane block provides postoperative analgesic effects after cesarean section: additional analgesia to epidural morphine alone. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; **39**: 1397-1405.
558. Kanazi GE et al. The analgesic efficacy of subarachnoid morphine in comparison with ultrasound-guided transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010; **111**: 475-481.
559. Loane H et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal morphine with transversus abdominis plane block for post-cesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 112-118.
560. Eslamian L et al. Transversus abdominis plane block reduces postoperative pain intensity and analgesic consumption in elective cesarean delivery under general anaesthesia. *J Anesth* 2012; **26**: 334-338.
561. Tan TT et al. A randomised trial of the analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block after caesarean delivery under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2012; **29**: 88-94.
562. Mirza F et al. Transversus abdominis plane blocks for rescue analgesia following Cesarean delivery: a case series. *Can J Anaesth* 2013; **60**: 299-303.
563. McDermott G et al. Should we stop doing blind transversus abdominis plane blocks? *Br J Anaesth* 2012; **108**: 499-502.
564. Abdallah FW et al. Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; **111**: 721-735.
565. Lagan G. et al. Review of local anaesthetic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care* 15[4], 247-254. 1-10-2004.
566. Abdallah FW et al. Transversus abdominis plane block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2012; **37**: 193-209.
567. Dennis AR et al. Analgesia after caesarean section. The use of rectal diclofenac as an adjunct to spinal morphine. *Anaesthesia* 1995; **50**: 297-299.

568. Yang T et al. Comparison of 0.25 mg and 0.1 mg intrathecal morphine for analgesia after Cesarean section. *Can J Anaesth* 1999; **46**: 856-860.
569. Lim NL et al. Single dose diclofenac suppository reduces post-Cesarean PCEA requirements. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 383-386.
570. Kearney PM et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; **332**: 1302-1308.
571. McGettigan P et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; **296**: 1633-1644.
572. Weibert RT et al. Lack of ibuprofen secretion into human milk. *Clin Pharm* 1982; **1**: 457-458.
573. Tramer MR et al. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999; **88**: 1354-1361.
574. Gan TJ et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; **118**: 85-113.
575. Henzi I et al. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000; **47**: 537-551.
576. Sun R et al. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 1997; **84**: 331-336.
577. Wang JJ et al. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000; **91**: 136-139.
578. Apfel CC et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2441-2451.
579. Liu K et al. The effect of dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg* 1999; **89**: 1316-1318.
580. Gan TJ et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; **97**: 62-71,table.
581. Henzi I et al. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; **90**: 186-194.
582. Carlisle JB et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; **Issue 3**. **Art. No.: CD004125. DOI: 10.1002/14651858.CD004125.pub2.:**
583. Abouleish EI et al. Ondansetron versus placebo for the control of nausea and vomiting during Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; **54**: 479-482.
584. Fujii Y et al. Prevention of nausea and vomiting with granisetron, droperidol and metoclopramide during and after spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; **42**: 921-925.
585. Fujii Y et al. Granisetron/dexamethasone combination for reducing nausea and vomiting during and after spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1999; **88**: 1346-1350.
586. Lussos SA et al. The antiemetic efficacy and safety of prophylactic metoclopramide for elective cesarean delivery during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1992; **17**: 126-130.
587. Nortcliffe SA et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for Caesarean section: comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. *Br J Anaesth* 2003; **90**: 665-670.
588. Numazaki M et al. Subhypnotic dose of propofol for the prevention of nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2000; **28**: 262-265.
589. Pan PH et al. Intraoperative antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron versus droperidol for cesarean section patients under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1996; **83**: 982-986.

590. Pan PH et al. Comparing the efficacy of prophylactic metoclopramide, ondansetron, and placebo in cesarean section patients given epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 2001; **13**: 430-435.
591. Tzeng JI et al. Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Caesarean section analgesia: comparison of droperidol and saline. *Br J Anaesth* 2000; **85**: 865-868.
592. Cardoso MM et al. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; **30**: 102-105.
593. Kumar K et al. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; **29**: 303-307.
594. Charuluxananan S et al. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; **25**: 535-539.
595. Charuluxananan S et al. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003; **96**: 1789-1793.
596. Kung AT et al. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. *Int J Obstet Anesth* 2014; **23**: 222-226.
597. Braga AF et al. Sufentanil added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**: 631-635.
598. Gurkan Y et al. Prophylactic ondansetron reduces the incidence of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *Anesth Analg* 2002; **95**: 1763-1766.