

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

stammen er aktiveret protein C. Forskerne hævder, at mortaliteten reduceres, men metodologiske problemer og forskernes finansielle tilknytning til producenten får mange til at betragte resultatet med skepsis [7].

Talrige patofysiologisk velmotiverede ventilationsmetoder har været anvendt gennem årene uden effekt på dødeligheden. Også nitrogenoxidinhaltation og surfaktant har vist sig at være virkningsløse i praksis. Den lungebeskyttende ventilation med begrænsede, lave indblæsningstryk og tidalvolumina, som p.t. anvendes ved akut lungesvigt [8], er måske en undtagelse. En bivirkning ved denne ventilationsmåde er hyperkapnien – tilstanden, som for *Ibsen* var indgangsporten til den intensive terapi.

### Rettidig omhu

Når man ser tilbage på historien, må det synes naivt fortsat at håbe på, at man med en enkeltstående ny intervention vil kunne ændre prognosen for fremtidens kritisk syge. Og dog – kun hvis man glemmer at tænke på *tiden* som en »intervention«, er dette rigtigt. To af de senere års største succeser har som forudsætning haft rettidig omhu. Hypotermibehandling af genoplivede, bevidstløse hjertestoppatienter og traume-modtagelse bygger begge på ekspedit handling. Der er ingen tvivl om, at også prognosen for kritisk syge sepsispatienter vil bedres, hvis den gængse intensive terapi anvendes, før organerne svigter [9, 10]. Belært af historien må vi udvikle syste-

mer, som gør det muligt at blæse i Gjallerhornet før Ragnarok, altså for organismens forsvarssystemer er gået grassat i en sådan grad, at kun naturen bestemmer det endelige forløb.

Korrespondance: *Preben G. Berthelsen*, L.E. Bruunsvej 40, DK-2920 Charlottenlund. E-mail: p.g.berthelsen@dadlnet.dk

Antaget: 16. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1190-5.
- Berthelsen PG, Trubuhovich RV. On the origin of critical care units: a clarification. *Anesthesiology* 2005;103:1317.
- Berthelsen PG. Hvem-Hvad-Hvor-og-Hvornår i Dansk Anæstesiologi. i: Torsten Lang-Jensen, red. Forandring og Stabilitet. Odense: Odense Universitetsforlag, 1999:29-56.
- Berthelsen PG. Anæstesiens 150-årige historie i Danmark. i: Torsten Lang-Jensen, red. Forandring og Stabilitet. Odense: Odense Universitetsforlag, 1999:9-28.
- Nielsen EM. Om respiratorbehandling af respirationspareser ved poliomyelitis anterior acuta. *Ugeskr Læger* 1946;108:1341-8.
- Ibsen B, Kvittingen TD. Arbejdet på en anæsthesiologisk observationsafdeling. *Nordisk Med* 1958;60:1349-55.
- Gårdlund B. Activated protein C (Xigris) treatment of sepsis: a drug in trouble. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:907-10.
- The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S et al. Prospective controlled trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality. *Crit Care Med* 2004;32:916-21.

## Forskning i kritisk sygdom

Overlæge Anders Perner, overlæge Lars Heslet, professor Anders Larsson, professor Palle Toft & professor Else K. Tønnesen

Rigshospitalet, Abdominalcentret, Intensiv Terapiklinik 4131, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Anæsthesisektor Nordjylland, Odense Universitetshospital, Anæsthesiologisk-intensiv Afdeling, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Anæsthesiologisk-intensiv Afdeling

På intensivafdelingerne behandles kritisk syge patienter, og dødeligheden er derfor væsentlig højere end på andre afdelinger. Derfor er det absolut nødvendigt, at vi konstant forbedrer vore behandlingsmetoder og tilegner os ny viden.

Forskning i kritisk sygdom har haft vanskelige vilkår af mange forskellige grunde. Dette illustreres bedst af de seneste

20 års sepsisforskning, hvor innovative lægemidler er afprøvet i 24 randomiserede studier med inklusion af over 17.000 patienter [1]. I flertallet af disse studier fandt man, at den nye behandling ingen effekt havde på dødeligheden, mens man i enkelte studier endda påviste, at der var forøget mortalitet [1]. Blot et af de 24 studier viste forbedret overlevelse ved anvendelsen af det nye lægemiddel, nemlig studiet af aktiveret protein C til patienter med svær sepsis [2]. Selv om dette studie er blevet kritiseret, blev det på mange måder et vendepunkt for forskning i kritisk sygdom, da det genetablerede troen på, at der kan udvikles nye lægemidler til kritisk syge patienter. Samtidig er der blevet gennemført store lægeinitierede studier, hvor en ændret tilgang til etablerede behandlingsprincipper i intensiv terapi blev afprøvet [3, 4, 5, 6, 7]. Samlet har resultaterne muliggjort udformningen af kliniske retningslinjer for behandlingen af patienter med svær sepsis som led i Surviving Sepsis Campaign [8]. Kampagnen er et globalt, tværfagligt initiativ, som skal synliggøre sepsis og udforme kliniske retningslinjer og redskaber til implementering af disse



Figur 1. Anvendelse af ny avanceret teknologi forudsætter klinisk validering og afprøvning.

med det overordnede mål at reducere dødeligheden af sepsis med 25%. Dette er et fremskridt for intensiv terapi og har givet håb om, at vi i tiltagende grad kan behandle vores patienter efter principperne om evidensbaseret medicin. Håbet understøttes af, at kliniske forskere inden for intensiv medicin nu i stigende grad går sammen i store forskningsnetværk, hvorved gennemførelse af store kliniske interventionsstudier bliver mulig.

Forskning i kritisk sygdom er forbundet med mange udfordringer, hvoraf en del deles af andre specialer, mens andre er specifikke problemer for intensiv terapi. Formålet med denne statusartikel er at diskutere disse udfordringer og pege på mulige løsninger.

### Patofysiologiske udfordringer

Kritisk syge patienter har ofte et hurtigt sygdomsforløb, der resulterer i multiorganpåvirkning. Komorbiditet og forudgående kirurgisk eller medicinsk behandling gør denne patientgruppe meget heterogen. Dette vanskeliggør kliniske studier af kritisk syge patienter og etableringen af eksperimentelle modeller af kritisk sygdom. Studierne af nye behandlinger af sepsis er et godt eksempel. I flertallet af de ovennævnte sepsisstudier var resultaterne fra prækliniske dyreforsøg lovende, mens de efterfølgende studier med mennesker faldt negativt ud. Det er således stadig uvist, hvilke modeller – om nogen – der er prædiktive for udfaldet af interventionsstudier ved kritisk sygdom. Modellerne er dog grundlaget for beskrivelsen af patofysiologien ved kritisk sygdom, hvilket vi også i Danmark har bidraget til [9, 10, 11]. Sammen med resultaterne fra observationsstudier og mindre interventionsstudier af patienter udgør de det eneste rationale for en del af behandlingerne på intensivafdelingerne. Der er dog flere eksempler på, at interventionsstudier med klinisk relevante effektmål kan gennemføres i selv komplekse kliniske situationer som f.eks. resuscitation af patienter med

septisk shock [5]. Det må derfor være et fælles mål, at så mange behandlinger som muligt efterprøves i sådanne studier, hvilket vi i Danmark kan bidrage til gennem Scandinavian Critical Care Trial Group. Denne gruppe er stiftet med støtte fra Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine for at facilitere klinisk forskning i intensiv terapi i Norden. Det er dog ikke alle kliniske tilstande, som kan passes ind i store kliniske interventionsstudier. For disse må det accepteres, at velgennemførte, prospektive observationsstudier og interventionsstudier med patofysiologiske effektmål fortsat udgør den bedste evidens (Fig. 1).

En ny mulighed kan blive »skræddersyet« patientbehandling vejledt af genotype og forskelle i det fænotypiske respons på kritisk sygdom. Forskning i disse molekylærbiologiske aspekter hos kritisk syge patienter forudsætter systematisk opsamling af DNA, RNA og proteiner i biobanker sammenkoblet med systematiske kliniske databaser. I Danmark har lovgivningen allerede faciliteret denne nye forskningsudvikling. Hvis de kliniske databaser sammenkobles med de veludbyggede danske registersystemer (Det Centrale Personregister, Dødsårsagsregisteret, Receptregisteret osv.) kan væsentlige spørgsmål om overlevelse og livskvalitet efter intensiv terapi besvares. Klinisk epidemiologisk forskning har således potentialet til at sætte dansk forskning i kritisk sygdom på verdenskortet, ligesom det er sket inden for andre fagområder.

### Etiske udfordringer

Det er en etisk udfordring at inkludere bevidsthedspåvirkede patienter i videnskabelige projekter, en udfordring som også findes i andre specialer som neurologi, neurokirurgi og infektionsmedicin. Der har været megen debat om inklusion af akut inhabile patienter, efter at EU-direktivet om god klinisk praksis blev implementeret i Danmark. Initialt blev reglerne for samtykke indskrevet relativt ukritisk i dansk lov, således at det reelt ikke var muligt at gennemføre akutte interventionsstudier af bevidsthedspåvirkede patienter. Komitéloven er efterfølgende blevet ændret to gange, senest i april 2006. Nu kan studier af akut inhabile patienter gennemføres efter stedfortrædende samtykke fra en enhed bestående af to læger, der skal være uafhængige af forskningsprojektet. Hvordan dette kommer til at fungere i praksis vides endnu ikke, men det er oplagt, at samtykke i de allermest akutte situationer, som f.eks. ved hjertestop, kan blive vanskelig at opnå.

Det er dog fortsat et problem, at EU-direktivet stiller krav om, at den enkelte patient skal have direkte gavn af inklusion

#### Faktaboks

Forskning i kritisk sygdom har muliggjort udformningen af evidensbaserede kliniske retningslinjer og derved forbedret behandlingen af patienterne

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

i forskningsprojektet, hvilket også blev skrevet ind i dansk lovgivning. Dette krav er i direkte modstrid med grundtanken i langt de fleste forskningsprojekter og skaber et dilemma. Hvis man kunne være sikker på, at den enkelte patient ville få gavn af afprøvningen, vil gennemførelsen af studiet være overflødig og måske endda uetisk.

Der eksisterer kun begrænset viden om kritisk syges og deres pårørendes holdning til at indgå i forskningsprojekter. Man har dog fundet, at selv dødeligt syge cancerpatienter er positivt indstillet over for lægemiddelforskning [12]. Der er således sandsynligt, at også intensivpatienter er indstillet på, at den fremtidige behandling forbedres gennem forskning. Det må prioriteres højt at tilvejebringe detaljeret viden om dette helt centrale emne i forskning i kritisk sygdom.

### Forskningspolitiske og økonomiske udfordringer

En del af de forskningspolitiske udfordringer, som vi står over for, deles af andre forskere. I særdeleshed er den øgede bureaukratisering af klinisk forskning et tiltagende problem. Derudover mangler intensiv terapi befolkningens og politikernes bevågenhed. Svær sepsis er den hyppigste dødsårsag på intensivafdelingerne, og sepsis udgør et sundhedsmæssigt problem på niveau med akut myokardieinfarkt og flere af de store cancersygdomme [13]. Men kendskabet til tilstanden er ringe i befolkningen og blandt politikere, hvorfor en national »sepsisplan« nok vil være utænklig. Der forestår derfor en stor opgave i at oplyse og uddanne offentligheden og vores kollegaer i konsekvenser af kritisk sygdom og de nye muligheder i intensiv terapi.

Generelt er det vanskeligt at finansiere forskning i intensiv terapi. Der findes ingen relevante eller interesserede patientforeninger, og vores korte forskningstradition gør, at afdelingerne er underrepræsenterede i de bevilligende forskningsråd. Ud fra en samfundsmæssig vurdering kan forskning i kritisk sygdom utvivlsomt betale sig, da behandling og rehabilitering af disse patienter udgør en betydelig byrde. Som eksempel herpå blev Saline vs Albumin Fluid Evaluation (SAFE)-studiet [14], hvori det blev påvist, at saltvand er lige så godt som albumin til de fleste intensivpatienter, offentligt støttet med 3 mio. australske dollars. I de fem år, der gik fra ide til publicering af SAFE-studiet, blev der i Australien anvendt albumin for 100 mio. dollars, hvoraf en stor del altså kunne have været sparet. Det er vores håb at formidle, hvad forskning i kritisk sygdom kan betyde for forbedret behandlingskvalitet og økonomi, for herigennem at få sygehusejerne til at ændre tradition og anvende midler til klinisk forskning i kritisk sygdom.

### Sammenfatning

Forskning i kritisk sygdom har muliggjort udformningen af kliniske retningslinjer og derved forbedret behandlingen af patientere. Den høje dødelighed skal reduceres yderligere, hvilket kan faciliteres af en øget forskningsindsats til gavn for kritisk syge, pårørende og samfund. For at løfte denne opgave

må klinikere, forskere, embedsmænd og politikere på alle niveauer samarbejde mod dette mål.

Korrespondance: *Anders Perner*, Intensiv Terapiklinik 4131, Abdominalcentret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: ap@dadinet.dk

Antaget: 1. december 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Phillip DR, Parrillo JE. Mediator modulation therapy of severe sepsis and septic shock: does it work? *Crit Care Med* 2004;32:282-6.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Anname D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002;288:862-71.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
- Nielsen J, Nilsson M, Freden F et al. Central hemodynamics during lung recruitment maneuvers at hypovolemia, normovolemia and hypervolemia. *Intensive Care Med* 2006;32:585-94.
- Toft P, Brix-Christensen V, Baech J et al. Effect of hemodiafiltration and sepsis on chemotaxis of granulocytes and the release of IL-8 and IL-10. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:138-44.
- Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R et al. Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response: an experimental study in a porcine model. *Anesthesiology* 2004;100:861-70.
- Madsen SM, Mirza MR, Holm S et al. Attitudes towards clinical research amongst participants and nonparticipants. *J Intern Med* 2002;251:156-68.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.