

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Behandling og rehabilitering

For en række sygdomme findes der dokumentation for værdien af rehabilitering, der omfatter optimering af medicinsk behandling, patientundervisning, fysisk genoptræning og ernæringsvejledning. Der findes kun få videnskabelige undersøgelser af rehabilitering af intensivpatienter, men i en kontrolleret undersøgelse har man påvist forbedring af fysiske funktioner i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen to og seks måneder efter indlæggelse. Ingen af patienterne genvandt deres fysiske styrke i undersøgelsesperioden [1]. Meget tyder dog på, at kritisk syge patienter har gavn af rehabilitering, der kan foregå med udgangspunkt i et intensivambulatorium, en såkaldt followupklinik [1]. Klinikken bør bestå af både intensivlæge og intensivsygeplejerske, som vil kunne følge patienten i hele rehabiliteringsfasen både på sygehuset og efter patientens udskrivelse. Patienten kan her frit drøfte sine mareridt, drømme, vrangforestillinger eller andre usædvanlige oplevelser med personalet uden frygt for bagatellisering. Desuden bliver patienten grundigt undersøgt og yderligere fysiske eller/og neuropsykologiske test kan gennemføres efter behov for evt. henvisning til de relevante specialister, psykolog, fysioterapeut og/eller ergoterapeut.

Konklusion

Patienter, der er indlagt på en intensivafdeling er en heterogen gruppe, der trods dette får en ensartet række af komplikationer og sequelae, der kun bedres langsomt. Skønt der ofres mange menneskelige og økonomiske resurser på disse svært syge patienter, er opfølgning på specifikke intensivheder meget sjældent forekommende i Danmark. Behandling og rehabilitering må formodes at kunne medvirke til en hurtigere restitution. Tværfaglige rehabiliteringsprogrammer, der om-

fatter fysisk træning, ernæringsvejledning, hjælp til bearbejdning af psykiske problemer og rådgivning vedrørende sociale spørgsmål, bør udvikles, og videnskabelige undersøgelser bør gennemføres med henblik på at dokumentere effekten.

Korrespondance: *Claude Bernard Kancir*, Anæstesiologisk Afdeling, Intensiv Terapi Afsnit, Holstebro Sygehus, DK-7500 Holstebro.
E-mail: acbk@ringamt.dk

Antaget: 12. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Griffiths RD, Jones C. Intensive Care Aftercare. Elsevier: Butterworth-Edinburgh; Heinemann, 2003.
2. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 1998;228:146-58.
3. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin in Critical care* 2005;11:381-90.
4. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
5. Herridge MS. Long-term outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:331-6.
6. Heyland DK, Groll D, Caesar M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: Relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 2005;33:1549-56.
7. Gordon SM, Jackson JC, Ely EW et al. Clinical identification of cognitive impairment in ICU survivors: insights for intensivists. *Intensive Care Med* 2004;30:1997-2008.
8. Sukantarat KT, Brett S. The Neuropsychological Consequences of Intensive care. I: Angus DC, Carlet J, red. *Surviving Intensive Care*. Springer: Berlin, 2004:51-61.
9. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:340-7.
10. Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M et al. Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med* 2004;30:450-5.
11. Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T et al. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:45-52.

Antibiotikastrategi ved behandling af systemiske infektioner hos kritisk syge patienter

Overlæge Jens Schierbeck & professor Hans Jørn J. Kolmos

Odense Universitetshospital,
Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V og
Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Anvendelse af antibiotika (AB) til kritisk syge patienter adskiller sig fra AB-behandling i øvrigt, ved at der er et særligt behov for initialt effektiv AB-behandling. Erkendelse af tidlig truende infektion baseres på specifikke kliniske manifesta-

tioner i form af ændringer i puls, blodtryk og respiration. Når tilstanden forværres, vil ændringerne i cirkulations- og respirationsvariablene blive mere markante med tegn på organ-dysfunktion såsom påvirket sensorium, aftagende diurese og påvirket perifer cirkulation med nedsat hudtemperatur og perifer cyanose. Definitionerne i dette kontinuum af sepsissymptomer er fortsat baseret på konklusionerne fra konsensuskonferencen beskrevet i 1992 [1]. Definitionerne på de lettere tilstande som sepsis og systemisk inflammatorisk responsyndrom med begrænset organ-dysfunktion er for uspecifikke til anvendelse i både praksis og klinisk forskning,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. De fire væsentligste faktorer ved gennemførelse af empirisk antibiotikastrategi hos kritisk syge patienter med systemisk infektion.

Krav til antibiotika	Udførelse af empirisk behandling	Eksempler på strategivalg
1. Optimal timing	a. Initialt optimeret empirisk antibakteriel terapi b. Undgå tidsmæssig forsinkelse fra klinisk diagnose til påbegyndelse af antibiotika efter dyrkning	<i>Svær pneumoni</i> ^a – Cefuroxim + ciprofloxacin indtil atypisk pneumoni er udelukket – Moxifloxacin indtil atypisk pneumoni er udelukket, herefter cefuroxim <i>Septisk shock uden påvist focus</i> – Meropenem + metronidazol – Piperacillin/tazobactam + metronidazol – Meropenem + fluorquinolon + metronidazol
2. Bredt antibakterielt spektrum og høj vævspenetration	Mono- eller kombinationsbehandling med – Carbapenemer – Cefalosporiner – β -laktam-antibiotika med β -laktamase-hæmmere – Fluorquinoloner – Metronidazol	
3. Minimal organtoksicitet	– Undgå systemisk indgift af aminoglykosider – Anvend serumkoncentrationsmåling ved brug af vancomycin	
4. Minimal resistensudvikling	– Anvend korrekt antibiotikadosering med initialdosis og vedligeholdelsesdosis – Begræns og protokollér behandlingsvarighed	

Antibakterielt dækningskrav afhænger af risikofaktorer og lokale mikrobiologiske forhold. Dosis- og lægemiddeljustering foretages iht. behandlingseffekt og dyrknings- og resistenssvar. Behandlingsindikation revideres på dag 3, 5, 7 og 10. Behandlingsvarighed oftest ≤ 7 døgn.

a) Svær pneumoni: pneumoni med behov for intensiv terapi, evt. intubation og respiratorbehandling.

hvorimod tilstande som svær sepsis og septisk shock med høj mortalitet er inklusionskriterierne til nyere kliniske, kontrollerede, randomiserede undersøgelser.

Det er en klinisk vurdering sammen med måling af serier af biomarkører, der er afgørende for, om symptomerne skal tolkes som infektion eller inflammation, og dermed om der er indikation for AB-behandling. Tolkningen skal suppleres med en vurdering af fokale tegn på infektion såsom påvist rumperet hulorgan eller mikrobiologiske fund som bakteræmi. Infektionsmarkører i blod som leukocytælling og C-reaktivt protein har ofte beskedne betydning for beslutningen i tilstandenes initialfase. Et mere nuanceret begrebsapparat inspireret af onkologiens klassifikationssystem har gennem de seneste år været under overvejelse, men er endnu ikke accepteret.

Initiering af AB-behandling til kritisk syge patienter foretages derfor ofte i kontekst med klinisk uspecifikke tegn og symptomer, hvor infektionsfokus ikke nødvendigvis kan erkendes primært. Kendskab til epidemiologi og særligt til lokale mikrobiologiske forhold er derfor af stor betydning ved valg af antimikrobielle lægemidler.

Epidemiologi

Hypigste infektionsfoci hos kritisk syge patienter er opgjort i en række europæiske og amerikanske undersøgelser [2]. Hypigst er pulmonalt fokus som pneumoni, opstået uden for hospital eller nosokomial infektion som hospitalserhvervet pneumoni ofte i forbindelse med intubation og respiratorbehandling, den såkaldte ventilatorassocierede pneumoni

(VAP). Andre væsentlige og hyppige foci for infektion er abdomen og urinveje. Bakteriæmi forekommer hos ca. 20% af patienterne, oftest udgående fra centralvenøse katetre.

I sepsisrelaterede mikrobiologiske fund gennem de seneste år [2] påvises en ligelig fordeling af grampositive og gramnegative bakterier med en tendens til overvægt af grampositive. Desuden synes forekomsten af candidæmi at være stigende.

Strategier

De væsentligste internationale retningslinjer for evidensbaseret AB-strategi hos kritisk syge patienter findes opsummeret i to oversigtsarbejder [3, 4]. De væsentligste faktorer ved gennemførelse af empirisk antibiotikastrategi hos kritisk syge patienter fremgår af Tabel 1.

Timing ~ tidsfaktoren

Den kliniske betydning af rettidigt indledt og initial effektiv AB-behandling er dokumenteret i flere sammenhænge i et stort antal undersøgelser. Det er påvist, at forsinket [5, 6] eller utilstrækkelig initial [7] AB-dækning ved livstruende infektioner som nosokomial pneumoni eller bakteræmi er væsentlige risikofaktorer for kritisk syge patienter mht. øget mortalitet og morbiditet med forlænget indlæggelsestid på en intensiv terapi-afdeling. Tilsvarende resultater er i de seneste år blevet publiceret for tilstande med svær sepsis. Således vil et initialt valg af ikkedækkende AB medføre en fordobling af mortaliteten hos kritisk syge patienter, på trods af korrektion efter 24 timer eller en tilsvarende forsinkelse af AB-behandling. Indførelse af kliniske retningslinjer for antibiotikavalg og behand-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

lingsvarighed fremmer ordinationen af initialt effektivt antibiotikum og reducerer behandlingsvarigheden signifikant.

Antibakterielt spektrum

På grundlag af den veldokumenterede effekt af timing skal valg af AB foretages uden forsinkelse og med et tilstrækkeligt bredt spektrum for i videst muligt omfang at sikre fuld AB-dækning. Med disse krav er antallet af antibiotika begrænset ved empirisk monoterapi. Klinisk påvist infektionsfokus giver beskeden mulighed for at målrette behandlingen, og først når der foreligger svar på mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse, kan den bredspektrede AB-behandling målrettes. I en nyligt publiceret prævalensundersøgelse i Europa med 1.177 kritisk syge patienter med sepsis fandt man imidlertid kun 60% positive dyrkningssvar for AB [2].

Monoterapi vs. kombinationsterapi. Toksicitet

Ved AB-behandling af sepsis var der ikke forskel i mortalitet, behandlingseffekt eller in vitro-effekt, når monoterapi med et β -laktam-antibiotikum blev sammenlignet med kombinationsbehandling med β -laktam og aminoglykosid, men nyretoksiciteten var signifikant hyppigere ved kombinationsterapien [8]. Tilsvarende resultater er dokumenteret hos patienter med feber og neutropeni. I en nyligt publiceret metaanalyse, hvor monoterapi med β -laktam-antibiotika blev sammenlignet med kombinationsbehandling med β -laktam og aminoglykosid ved endokarditis, fandt man ikke reduceret morbiditet eller mortalitet ved kombinationsterapi, hvorimod nefrotoksiciteten også øgedes i denne undersøgelse ved supplering med aminoglykosid.

Ved behandling af VAP er forholdene ikke afklarede, hvilket formentlig er betinget af lands- og regionsforskelle i mikroorganismene og deres antibiotikaresistens.

Waterer og *Martinez* fandt i to retrospektive arbejder reduceret mortalitet ved behandling af svær pneumoni erhvervet uden for hospital (S-CAP) med kombinationsbehandling med β -laktam og makrolid antibiotikum med dækning for *S. pneumoniae* og legionella. Initial kombinationsbehandling ved S-CAP anbefales ligeledes i et nyligt publiceret oversigtsarbejde.

Resistensudvikling

Der er en klinisk betydende sammenhæng mellem anvendelse af AB og forekomsten af resistente bakterier. Dette gælder både for gramnegative og grampositive bakterier. Kortvarig anvendelse af AB i en dosis, som sikrer en tilstrækkelig høj koncentration i infektionsfokus, er den enkleste måde at forebygge resistensudvikling på. Der er således et dilemma mellem på den ene side et tvingende behandlingsbehov med initialt effektivt bredspektret empirisk behandling hos kritisk syge patienter og på den anden side et kravet om at begrænse AB-anvendelsen af hensyn til resistensproblematikken. Måling af biomarkører som procalcitonin kan vise sig at være

vigtige beslutningsredskaber [9] sammen med de kliniske fund og mikrobiologiske overvågningsdyrkinge til hurtig seponering af AB-behandling. Andre væsentlige faktorer, der disponerer for selektion og spredning af resistens, er langvarig hospitalsindlæggelse, anvendelse af invasive utensilier som endotrakealtuber og centralvenøse katetre samt tilsidesættelse af hygiejniske forholdsregler.

Langvarig antibiotikabehandling er en veldokumenteret risikofaktor for selektion og udvikling af abnorm kolonisering eller infektion med resistente mikroorganismer, et forhold der kan forbedres ved optimeret antibiotikastrategi. Dokumentation for rekommanderet behandlingsvarighed også af de hyppigste infektioner er fortsat beskeden. Reduktion i varigheden af en antibiotikabehandling fra to uger til en uge ved VAP synes ikke at reducere behandlingseffektiviteten, hvorimod hyppigheden af superinfektion og resistens mindskes, når der samtidigt defineres faste tidspunkter for revurdering af behandlingseffekt eller protokollerede stopkriterier.

Indgående indsigt i farmakokinetik og -dynamik for de anvendte AB i en klinisk kontekst med massiv overhydrering og hypoalbuminæmi, ændret organfunktion af nyrer og lever og anvendelse af kontinuerlig dialyse er vigtig for at undgå især underdosering, der fører til ineffektive antibiotikakonzentrationer og øger risikoen for selektion og resistensudvikling.

Forekomst af resistente mikroorganismer øger risikoen for primær antibiotisk fejlbehandling og dermed for morbiditet og mortalitet. Efterfølgende korrektion af behandlingen, også når resistensbestemmelse foreligger efter et eller to døgn, har ingen eller beskeden effekt på sygdomsforløbet herunder mortaliteten.

Faktaboks

At skelne mellem infektion og inflammation er en klinisk vurdering vejledt af biomarkører

Tidlig og hyppig revurdering af empirisk antibiotika (AB)-behandling bidrager til at reducere AB-forbrug og dermed resistensudvikling

Forsinket eller utilstrækkelig initial AB-dækning ved livstruende infektioner såsom nosokomial pneumoni eller bakterieæmi er væsentlige risikofaktorer for øget mortalitet

Mortalitet hos kritisk syge patienter med systemiske infektioner reduceres med empirisk bredspektret AB-terapi

Balancen mellem bredspektret empirisk AB ved kritisk sygdom og hensynet til minimeret resistensudvikling skal løbende evalueres på hver intensivafdeling

Biomarkører som procalcitonin indgår i beslutningen om rettidig seponering af AB-behandling

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

På grund af en dokumenteret stigning i forekomsten af resistente mikroorganismer i størstedelen af verden er implementering af forebyggende strategier et vigtigt fokusområde. Optimering af AB-strategien er helt afgørende [10]. I forebyggelsen tager man desuden udgangspunkt i en basal infektionshygiejne, der blandt andet omfatter håndhygiejne, brug af barriereforanstaltninger, implementering af specifikke protokoller for f.eks. VAP. Hertil kommer minimering af barrierebrydende procedurer, minimering af indlæggelsesvarigheden på intensivafdelingen f.eks. ved anvendelse af minimal sedation, accelereret respiratoraftrapning og noninvasiv ventilation, kritisk indikation for anvendelse af centralvenøse katetre og seponering, når de er årsag til infektion og formentlig på længere sigt gennem vaccinationer.

Systematisk overvågningsdyrknings hos kritisk syge patienter

Mikrobiologisk monitoreringsstrategi af kritisk syge patienter er utilstrækkelig videnskabeligt belyst. Den kliniske realitet er, at overvågningsdyrknings gennemføres regelmæssigt, idet der er positiv sammenhæng mellem bakteriefund ved protokollerede dyrkninger og den senere inficerende mikroorganisme ved manifest infektion. Infektion forudgås af kolonisering, et forhold, der også er dokumenteret ved *Candida*-infektioner. Ved at foretage rutinedyrkning to gange ugentligt sikredes initial korrekt behandling hos 95% af patienterne i en fransk undersøgelse af VAP. Var behandlingen i stedet blevet foretaget på grundlag af internationale standardvejledninger, ville kun 68% af patienterne have fået den korrekte AB-terapi initialt. Tilsvarende observationer er gjort ved forsøg på at mindske spredning af meticillinresistente *Staphylococcus aureus*.

Konklusion

Intensivlægens daglige dilemma ved indledning af en antibiotikabehandling skyldes, at det ofte er vanskeligt at sondre mellem inflammation og infektion hos kritisk syge patienter, at den kliniske og parakliniske overvågning er uspecifik, at fokuspåvisning er usikker, og at behandling skal indledes uden forsinkelse og initialt være fuldt dækkende. For at reducere mortaliteten ved systemiske infektioner hos kritisk syge patienter er initial empirisk behandling med bredspektret AB imperativ. Målsætningen er herefter, at AB-behandlingen gøres mere smalspektret og målrettet baseret på responset på den initiale AB-terapi og de mikrobiologiske fund. Problemet er, at de diagnostiske bakteriologiske standardmetoder er langsomme, og at de bakteriologiske fund ofte er negative, selv foretaget uden AB-terapi. Den initiale empiriske behandling fortsætter derfor ofte i 7-10 døgn. Herved øges risikoen for selektion af resistens og udgifterne til dyre AB.

Væsentlige tiltag, der kan optimere behandlingsstrategien, er anvendelse af protokolleret antibiotikaanvendelse funderet på lokalt kendskab til sygdomsfremkaldende mikroorganis-

mer og deres resistensmønster, tjeklister eller elektronisk patientmedicinering med beslutningsstøtte, standardiseret revurdering af AB-effekt f.eks. på dag 3, 7 og 10, overvågningsdyrknings f.eks. to gange om ugen, accelereret mikrobiologisk diagnostik, aggressiv diagnostik med »focusjagt« og dosisjustering baseret på farmakokinetik og -dynamik for de anvendte AB.

Korrespondance: Jens Schierbeck, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: jens.schierbeck@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 22. januar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-55.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006;34:344-53.
3. Bochud PY, Glauser M, Calandra M. Antibiotics in sepsis. Intensive Care Med 2001;27:S33-S48.
4. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32:S495-512.
5. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. Chest 2006; 130:11-5.
6. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.
7. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55.
8. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD003344.
9. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:84-93.
10. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:1845-53.