

European College of Sports Science [8] anbefaler man en øget forbrænding på mindst 1.500 kcal pr. uge (svarende til 35-45 minutters daglig gang) ved fysisk træning, hvis overvægtige/-fede personer ønsker at inducere et vægttab. At man i Cochrane-analysen [4] for flere parametre fandt højintensitetstræning mere effektiv end lavintensitetstræning kan meget vel skyldes, at det totale kaloriedeficit induceret af højintensitetstræningen var større end kaloriedeficitet induceret af lavintensitetstræningen.

Forfatterne til Cochrane-analysen valgte at ekskludere alle studier, hvor der var et frafald på over 15%. Dette bevirkede, at mange ellers velgennemførte studier ikke er inkluderet i analysen. Alt andet lige medfører et lavt antal studier en lav styrke i en metaanalyse, og man kunne have overvejet at svække kravet til frafaldsprocent.

En generel svaghed i studier af livsstilsintervention til behandling af fedme og i datamaterialet, som ligger til grund for Cochrane-analysen [4], er, at studierne er af relativt kort længde. I et studie fra Cochrane-analysen har man fulgt forsøgspersonerne i 18 måneder, men størstedelen af studierne er kun af 3-4 måneders varighed. Det er velkendt, at livsstilsændringer og dermed bl.a. varige vægttab er vanskelige at opretholde, og en langtidsholdbar positiv effekt af fysisk træning kræver, at træningen gennemføres livslangt, hvilket fordrer, at de berørte personer er motiverede for dette. En vurdering af fysisk trænings effekt på de ultimative tegn på kardiovaskulær sygdom, nemlig morbiditet og mortalitet, kræver ligeledes længerevarende studier.

## Konklusion

Fysisk træning af overvægtige og fede voksne har positive effekter på risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Fysisk træning kan endvidere inducere vægttab, især når træningen kombineres med diæt.

Korrespondance: *Bente Stallknecht*, Biomedicinsk Institut, Panum Institutet, DK-2200 København N. E-mail: bstall@mfi.ku.dk.

Antaget: 18. juni 2007

Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Pedersen BK, Saltin B. Fysisk aktivitet – håndbog om forebyggelse og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Forebyggelse, 2003.
2. Ross R, Dagnone D, Jones PJ et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann Intern Med* 2000;133:92-103.
3. Ross R, Janssen I, Dawson J et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004;12:789-98.
4. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P et al. Exercise for overweight or obesity. Art. No.: CD003817. DOI: 10.1002/14651858.CD003817.pub3
5. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med* 1993;95:131-40.
6. Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss – a meta-analytical finding. *Int J Obes* 1994;18:35-40.
7. Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S521-7.
8. Fogelholm M, Stallknecht B, van Baak M. ECSS position statement: Exercise and obesity. *Eur J Sport Sci* 2006;6:15-24.

# Profylaktisk antimykotisk behandling af kritisk syge

## Gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Steffen Christensen, klinisk assistent Mads Buhl & professor Else K. Tønnesen

Århus Universitetshospital, Anæstesiologisk Afdeling, Intensiv Afdeling og Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Forekomsten af invasive mykoser blandt indlagte patienter har været stigende over de seneste årtier [1]. Der har primært været fokus på invasive mykoser blandt immunsupprimerede patienter, herunder patienter med neutropeni og organtransplanterede patienter, men også blandt kritisk syge har forekomsten været stigende. I amerikanske undersøgelser er det

påvist, at op mod 2% af alle patienter indlagt på intensivafdelinger har candidæmi på et tidspunkt under indlæggelsen [2].

Kritisk syge udgør en heterogen gruppe af patienter, der ofte er kendetegnet ved at have en række risikofaktorer for invasiv mykose, bl.a. centrale venekatetre, bredspektret antibiotikabehandling, dialyse og parenteral ernæring [3, 4]. Komplikationer til abdominalkirurgiske indgreb er ligeledes en risikofaktor for invasiv mykose og kræver ofte intensiv terapi [3]. Invasive mykoser diagnosticeres ofte sent i forløbet, idet kliniske tegn og symptomer er ukarakteristiske, og de almindeligt tilgængelige diagnostiske test har lav sensitivitet og specificitet. Det medfører, at relevant antimykotisk behandling iværksættes sent, hvilket kan være en af årsagerne til den

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

høje dødelighed på op mod 40% blandt kritisk syge med invasive mykoser [3]. Man har i tidligere undersøgelser påvist, at profylaktisk antimykotisk behandling nedsætter risikoen for invasive mykoser hos neutropene patienter [5, 6], og der har derfor været stigende interesse for profylaktiske tiltag mod invasive mykoser hos kritisk syge patienter [7].

### Gennemgang af Cochrane-review

I et Cochrane-review af Playford et al foretog man en meta-analyse af alle klinisk kontrollerede undersøgelser, hvori effekten af profylaktisk antimykotisk behandling til kritisk syge patienter uden påvist neutropeni kunne vurderes [7]. Patienter i de inkluderede undersøgelser skulle være indlagt på en intensivafdeling eller for nylig, have gennemgået et større abdominalkirurgisk indgreb. Undersøgelser, hvori der indgik hiv-patienter, kræftpatienter, organtransplanterede patienter og neonatale børn, blev ekskluderet. De primære endepunkter for metaanalysen var incidens af påviste invasive mykoser og død. Patienterne blev fulgt til udskrivelse fra intensivafdelingen eller til ophør af behandlingsperioden. De sekundære endepunkter var incidens af klinisk mistænkte invasive mykoser, superficielle mykoser, svampekolonisering, invasiv mykose med resistente *Candida*-stammer, kolonisering med resistente *Candida*-stammer og alvorlige bivirkninger af den antimykotiske behandling.

I metaanalysen inkluderede man 12 undersøgelser med i alt 1.606 patienter. I otte undersøgelser sammenlignede man fluconazol med placebo eller ingen antimykotisk behandling, og i fire undersøgelser sammenlignedes ketoconazol med placebo. I en enkelt undersøgelse udgjorde den antimykotiske behandling et supplement til selektiv gastrointestinal dekontaminering. Otte af de 12 studier var helt eller delvist finansieret af lægemiddelindustrien.

### Resultater

I de 11 undersøgelser, hvori der var data for total mortalitet, varierede denne fra 0% til 54%. I en undersøgelse fandt man en 59% reduceret mortalitet blandt patienter, der var randomiseret til profylaktisk antimykotisk behandling i forhold til placebogruppen (relativ risiko (RR): 0,41 95% konfidensinterval (KI): 0,20-0,83). I de øvrige undersøgelser kunne der ikke påvises en sikker association mellem profylaktisk antimykotisk behandling og mortalitet. Samlet viste metaanalysen en reduceret mortalitet på 24% (RR: 0,76 95% KI: 0,59-0,97) blandt patienter, der var profylaktisk behandlet med antimykotika, sammenlignet med placebogruppen.

I otte fluconazol- og to ketoconazolundersøgelser præsenteredes der data for incidensen af invasive mykoser. Denne varierede i behandlingsgrupperne fra 0% til 41%. Fluconazol (RR: 0,41 (95% KI: 0,32-0,71)), men ikke ketoconazol (RR: 0,30 (95% K): 0,07-1,31)] reducerede sikkert incidensen af invasive mykoser, om end resultaterne må tolkes med forbehold på grund af de relativt små studiepopulationer. Resultatet af

metaanalysen viste en reduktion i incidensen af invasive mykoser på ca. 50% (RR: 0,46 (95% KI: 0,31-0,68)).

Hvad de sekundære endepunkter angår, fandt man ingen effekt af profylaktisk antimykotisk behandling på incidensen af påviste eller klinisk mistænkte invasive mykoser eller af superficielle mykoser. Incidensen af svampekolonisering var ikke overraskende reduceret i behandlingsgruppen i forhold til placebogruppen, mens incidensen af invasive mykoser med resistente *Candida*-stammer og kolonisering med resistente *Candida*-stammer var ens i behandlings- og placebogruppen. Man fandt ikke øget risiko for alvorlige bivirkninger af den antimykotiske behandling. Resultaterne af de sekundære endepunkter må dog tolkes med stor varsomhed pga. de relativt små studiepopulationer og det lave antal udfald.

### Diskussion

I Cochrane-review'et fandt man, at profylaktisk antimykotisk behandling var associeret med reduceret mortalitet og incidens af invasive mykoser hos kritisk syge patienter. I Danmark anvendes profylaktisk antibiotika, herunder antimykotika, kun i begrænset omfang til kritisk syge patienter, hvilket blandt andet skyldes en veludbygget klinisk mikrobiologisk service. På alle større intensivafdelinger deltager kliniske mikrobiologer dagligt i monitorering og planlægning af den antibiotiske behandling i tæt samarbejde med intensivafdelingens læger. Dermed sikres der en rationel og optimal antibiotisk behandling.

Resultaterne af metaanalysen må endvidere tolkes med forbehold. Der foreligger kun få og relativt små klinisk kontrollerede undersøgelser af effekten af profylaktisk antimykotisk behandling på udfaldet af kritisk sygdom. Man har derfor måttet definere kritisk sygdom bredt som indlæggelse på intensivafdeling eller nylig større abdominalkirurgisk operation. På grund af denne brede definition inkluderedes studier med heterogene studiepopulationer, dvs. studiepopulationer med væsentlige forskelle i patienternes grundsygdom, sværhedsgraden af akut sygdom, antallet af konkurrerende sygdomme og behandlingsregimener. Netop problemet med heterogene studiepopulationer er en meget væsentlig faktor i tolkningen af resultater fra klinisk kontrollerede undersøgelser af intensiv terapi [8]. Dertil kommer, at det praktisk og etisk kan være vanskeligt at gennemføre egentligt dobbeltblindede undersøgelser med kritisk syge patienter, og at det er vanskeligt at fastholde ustabile intensivpatienter i de behandlingsregimener, randomiseringen foreskriver. En gennemgang af de 12 inkluderede undersøgelser viser disse metodologiske problemer; studiepopulationerne varierede fra patienter, der havde perforeret abdominalt hulorgan og intet dokumenteret behov for intensiv terapi, til svært sepsiske intensivpatienter. Kun tre undersøgelser var egentligt dobbeltblindede, i kun syv undersøgelser analyseredes data i henhold til *intention to treat*-princippet, og i to undersøgelser var der et frafald på mere end 10% efter randomisering. Heterogeniteten mellem de 12 in-

kluderede undersøgelser øgedes derudover af, at der ikke fandtes en internationalt accepteret definition på invasiv mykose, da hovedparten af studierne blev gennemført [9].

Forfatterne af *review*'et anfører, at metaanalysen kan være behæftet med publikationsbias, idet der er mistanke om, at små undersøgelser med negativt resultat ikke er publiceret [7]. En sådan bias ville medføre en overvurdering af effekten af profylaktisk antimykotisk behandling.

I tidligere studier har man påvist, at kritisk syge patienter med invasive mykoser har høj dødelighed, men det er uvist, om den høje dødelighed skyldes invasive mykoser eller sværhedsgraden af den tilgrundliggende kritiske sygdom [9]. På den baggrund kan det ikke klart konkluderes, at forebyggelse af invasive mykoser vil medføre en forbedret overlevelse hos kritisk syge patienter. Det er i den forbindelse interessant, at man i tidligere metaanalyser af effekten af profylaktisk anti-

## Abstract

### Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients

Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1 (Status: New).*

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004920.pub2. This version first published online: 25 January 2006 in Issue 1, 2006.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 8 November 2005.

This record should be cited as: Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients.

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004920. DOI: 10.1002/14651858.CD004920.pub2.*

#### Background

Invasive fungal infections, important causes of morbidity and mortality in critically ill patients, may be preventable with the prophylactic administration of antifungal agents.

#### Objectives

This study aims to systematically identify and summarize the effects of antifungal prophylaxis in non-neutropenic critically ill adult patients on all-cause mortality and the incidence of invasive fungal infections.

#### Search strategy

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library, Issue 3, 2005), MEDLINE (1966 to 2 September 2005), and EMBASE (1980 to week 36, 2005). We also handsearched reference lists, abstracts of conference proceedings and scientific meetings (1998 to 2004), and contacted authors of included studies and pharmaceutical manufacturers.

#### Selection criteria

We included randomized controlled trials in all languages

comparing the prophylactic use of any antifungal agent or regimen with placebo, no antifungal, or another antifungal agent or regimen in non-neutropenic critically ill adult patients.

#### Data collection and analysis

Two authors independently applied selection criteria, performed quality assessment, and extracted data using an intention-to-treat approach. We resolved differences by discussion. We synthesized data using the random effects model and expressed results as relative risk with 95% confidence intervals.

#### Main results

We included 12 unique trials (eight comparing fluconazole and four ketoconazole with no antifungal or a nonabsorbable agent) involving 1606 randomized patients. For both outcomes of total mortality and invasive fungal infections, almost all trials of fluconazole and ketoconazole separately showed a non-significant risk reduction with prophylaxis. When combined, fluconazole/ketoconazole reduced total mortality by about 25% (relative risk 0.76, 95% confidence interval 0.59 to 0.97) and invasive fungal infections by about 50% (relative risk 0.46, 95% confidence interval 0.31 to 0.68). We identified no significant increase in the incidence of infection or colonization with the azole-resistant fungal pathogens *Candida glabrata* or *C. krusei*, although the confidence intervals of the summary effect measures were wide. Adverse effects were not more common amongst patients receiving prophylaxis. Results across all trials were homogeneous despite considerable heterogeneity in clinical and methodological characteristics.

#### Authors' conclusions

Prophylaxis with fluconazole or ketoconazole in critically ill patients reduces invasive fungal infections by one half and total mortality by one quarter. Although no significant increase in azole-resistant *Candida* species associated with prophylaxis was demonstrated, trials were not powered to exclude such an effect. In patients at increased risk of invasive fungal infections, antifungal prophylaxis with fluconazole should be considered.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

mykotisk behandling af andre højrisikopatienter, dvs. patienter med neutropeni [5] og organtransplanterede patienter [10], ikke har kunnet påvise en mortalitetsreduktion ved profylaktisk antimykotisk behandling.

**Konklusion og perspektivering til danske forhold**

På trods af Cochrane-*review*'ets lovende resultater, reduceret incidens af invasiv mykose og reduceret mortalitet hos kritisk syge patienter, der er profylaktisk behandlet med antimykotika, er der fortsat ikke belæg for at indføre rutinemæssig profylaktisk antimykotisk behandling af *alle* kritisk syge patienter på danske intensivafdelinger. Det skyldes til dels de ovenfor påpegede metodologiske begrænsninger i Cochrane-*review*'et, og dels at det med den nuværende viden på området ikke er muligt at opstille generelle retningslinjer for identifikation af patienter, der er i højrisiko for at få invasiv mykose og dermed primært ville kunne profitere af profylaktisk antimykotisk behandling. Vurderingen af risikoen for invasiv mykose og dermed behovet for profylaktisk antimykotisk behandling må derfor fortsat bero på et klinisk skøn, indtil klinisk kontrollerede undersøgelser er foretaget med henblik på sikker opsporing af risikopatienter [7]. Endvidere er de økologiske problemer ved indførelsen af profylaktisk antimykotisk behandling ikke tilstrækkeligt belyst, og konsekvenserne af en eventuel udvikling af multiresistens er ukendt. De lovende resultater i dette Cochrane-*review* er dog et vigtigt udgangspunkt for nye klinisk kontrollerede undersøgelser af effekten af profylaktisk antimykotisk behandling af specifikke grupper af kritisk syge patienter, f.eks. abdominalt opererede

patienter eller patienter med svær sepsis eller septisk shock. Forskelle mellem præparater, doseringer og administrationsveje bør undersøges, og de økologiske konsekvenser bør som nævnt belyses nærmere.

Korrespondance: *Steffen Christensen*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.  
E-mail: sc@dce.au.dk

Antaget: 2. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
2. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:1401-8.
3. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
4. Borzotta AP, Beardsley K. *Candida* infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. *Arch Surg* 1999;134:657-64.
5. Gotzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000026.
6. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. *Cancer* 2000;89:1611-25.
7. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004920.
8. Van den BG, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
9. Ascioğlu S, de Pauw BE, Donnelly JP et al. Reliability of clinical research on invasive fungal infections: a systematic review of the literature. *Med Mycol* 2001;39:35-40.
10. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004291.

## Effekt af træning af erfarne sundhedsmedarbejdere i »den motiverende samtale«

Professor Knut Aspegren, cand.scient. Niels Erik Risager & cand.psych. Merete Strømning

Syddansk Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Den Postgraduate Pædagogisk Udviklende Funktion og Enheden for Uddannelsesudvikling, og Psykologhuset Broen, København

**Resume**

**Introduktion:** »Den motiverende samtale« ad modum Botelho er den almindelige rådgivningssamtale overlegen til at motivere patienter til forandring af livsstil. Vi ønskede at udforske, om den på en simpel måde kunne læres af erfarne læger, sygeplejersker og diætister.

**Materiale og metoder:** Femten sundhedsmedarbejdere blev rekrutteret. Et it-baseret materiale til selvstudier blev fremstillet og introduceret ved en fem timer lang workshop. Deltagernes evne til at gennemføre samtalen blev testet lige før og igen tre måneder efter workshoppen ved en videooptaget samtale med en simuleret patient. Samtalerne blev scoret af en uafhængig psykolog og sammenlignet.

**Resultater:** Deltagerne opnåede en statistisk signifikant forbedring af brug af den motiverende samtale. Forbedringen var på et niveau, som kan forventes efter denne slags træning.

**Konklusion:** Struktur og anvendelse af »den motiverende samtale« kan hurtigt og relativt billigt læres af erfarne læger, sygeplejersker og diætister.