

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ringen skabte et incitament for amterne til at reducere stigningen i lægemiddeludgifterne. På denne baggrund indgik Praxisudvalget og Sundhedsudvalget i Roskilde Amt i oktober 2002 en aftale om at sikre optimal medicinsk behandling af patienterne og reducere stigningen i amtets medicinudgifter.

Før interventionen voksede antallet af ordinerede DDD i hver af de fem ATC-grupper. Efter iværksættelsen af interventionen fortsatte væksten i antallet af ordinerede DDD i de fem ATC-grupper, og interventionen indebar således ikke en begrænsning i patienters adgang til behandling med lægemidler.

Lægeseekretærer udfærdiger (elektronisk) to tredjedele af ordinationerne i almen praksis og har ikke det samme faglige grundlag som lægerne for at overveje valg af et analogt præparat eller på anden måde ændre eller seponere behandlingen [7]. Dette forhold kan have forsinket effekten af nærværende intervention.

Før interventionen lå Roskilde Amts udgift pr. DDD over landsgennemsnittet. Efter interventionen faldt amtets udgift pr. DDD til under landsgennemsnittet, og studieområdet var det eneste amt i Danmark, hvor udgifterne til de lægemidler, der blev ordineret i almen praksis, faldt i studieperioden.

Korrespondance: *Kirsten Schæfer*, Kvalitet og Udvikling, Region Sjælland, Alléen 15, DK-4180 Sorø. E-mail: kgs@regionsjaelland.dk

Antaget: 25. august 2008

Interessekonflikter: *Claus Rehfeld* er partner i det firma, Rehfeld Partners A/S, der udviklede og leverede den software, der blev brugt i studiet.

This article is based on a study first reported in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:695-704.

Litteratur

1. Schneeweiss S, Schöffski O, Selke GW. What is Germany's experience on reference based drug pricing and the etiology of adverse health outcomes or substitution? *Health Policy* 1998;44:253-60.
2. Tilson L, Bennett K, Barry M. The potential impact of implementing a system of generic substitution on the community drug schemes in Ireland. *Eur J Health Econ* 2005;50:267-73.
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Classification Index with DDDs 2007. Oslo: WHO, 2006.
4. Gencarelli DM. Medicaid prescription drug coverage: state efforts to control costs. NHPF issue brief 2003;790:1-17.
5. McGowan B, Bennett K, Tilson L et al. Cost effective prescribing of proton pump inhibitors (PPIs) in the GMS Scheme. *Ir Med J* 2005;98:78-80.
6. van Hout BA, Klok RM, Brouwers JR et al. A pharmaco-economic comparison of the efficacy and costs of pantoprazole and omeprazole for the treatment of peptic ulcer or gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25:635-46.
7. Henriksen LO, Schæfer K, Munck A et al. Ordination af lægemidler i almen praksis – en deskriptiv undersøgelse i solopraksis i Roskilde Amt. *Ugeskr Læger* 2008;170:2327-30.

Kognitive forstyrrelser efter kirurgi

Afdelingslæge Jacob Steinmetz & overlæge Lars S. Rasmussen

Rigshospitalet, HovedOrtoCentret,
Anæstesi- og operationsklinikken

Postoperative cerebrale komplikationer dækker et bredt spektrum af tilstande fra letalt forløbende cerebrale katastrofer til forringelser i hukommelses- og koncentrationsevnen – såkaldte postoperative kognitive forstyrrelser.

Nogle patienter med nedsat kognitiv funktion kan selv erkende, at deres intellektuelle kapacitet er reduceret, idet de kan opleve besvær med at koncentrere sig, huske telefonnumre/aftaler eller ved, at de får problemer med at klare arbejde eller daglige gøremål derhjemme. I andre tilfælde erkendes tilstanden kun af de pårørende. Postoperative kognitive forstyrrelser inddeles i delirium og postoperativ kognitiv dysfunktion (POCD).

Delirium

Delirium er en forbigående tilstand, som er særdeles hyppig hos ældre indlagte patienter, hvor hyppigheden er op mod

50% [1]. Tilstanden delirium (akut organisk psykosyndrom jvf. den internationale sygdomsklassifikation ICD-10) kan diagnosticeres ud fra den såkaldte *confusion assessment method* (CAM) [2]. Den består af fire komponenter: (1) akut opstående og fluktuerende forløb, (2) nedsat opmærksomhed, (3) usammenhængende tankegang og (4) ændret bevidsthedsniveau. Patogenesen ved delirium er dårligt belyst, men delirium synes at optræde som en uspecifik reaktion på talrige højest forskellige former for påvirkning af hjernen. Der kan være tale om lokale forstyrrelser, f.eks. vaskulære og infektiøse cerebrale sygdomme, men også om systemisk påvirkning f.eks. som følge af farmaka, dehydrering og abstinens. Ud over stigende alder er der en række andre risikofaktorer for udvikling af postoperativ delirium, såsom type af kirurgi (høj risiko ved operation for hoftenær fraktur), forudbestående cerebral sygdom (f.eks. demens) og alkohol- eller medicinmisbrug. Derudover er det vigtigt at være opmærksom på andre faktorer, der kan udløse delirium. Ud over kirurgi og anæstesi drejer det sig blandt andet om forstyrrelser i væske-elektrolytbalancen, hypoksæmi, manglende mobilisering, uhensigtsmæssig medicinering og utilstrækkelig smertebehandling. Hospitalsmiljøet er formentlig også af stor betyd-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ning, hvorfor en instituering af rolige omgivelser formentlig kan mindske problemet. Behandlingen af delirium retter sig primært mod ophør af udløsende faktorer og er hovedsagelig symptomatisk, mens medicinering fortrinsvis anvendes til svære tilfælde.

Postoperativ kognitiv dysfunktion

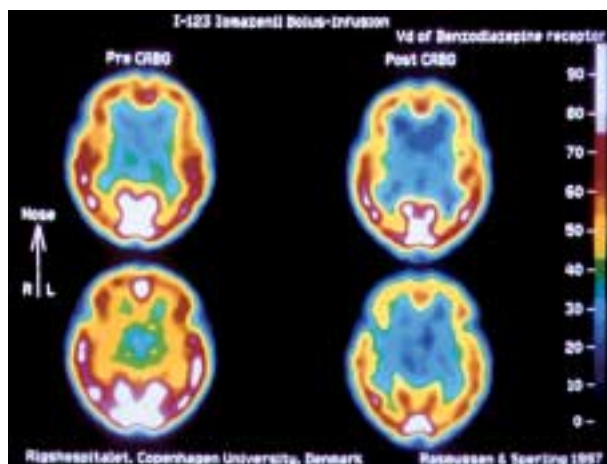
POCD erkendes i modsætning til delirium først efter dage til uger, og symptomerne kan vare ved i flere måneder. POCD er ikke ledsaget af bevidsthedspåvirkning, og det er kun muligt at påvise tilstanden med sikkerhed ved anvendelse af fintfølelse neuropsykologiske metoder [3]. Der er ikke enighed om definitionen af POCD, og der er i litteraturen anvendt mange forskellige metoder. Det er derfor svært at sammenligne studier, både hvad angår hyppighed, risikofaktorer og varighed. POCD er karakteriseret ved en mindre grad af forringelse end ved demens, og tilstanden er forbigående hos de fleste af patienterne.

Kognitive forstyrrelser efter hjertekirurgi

POCD har i mere end 30 år været kendt efter hjertekirurgi, hvor hyppigheden synes at være 50-80% ved hospitalsudskrivelse og op mod 24% et halvt år efter operationen [4]. Traditionelt har man anset anvendelsen af hjerte-lunge-maskine som en vigtig årsag, men flere studier har vist, at POCD forekommer med samme hyppighed efter koronararterie-bypassoperation uden brug af hjerte-lunge-maskine [5].

Kognitive forstyrrelser efter almen kirurgi

Inden for de sidste 10 år er POCD også blevet dokumenteret efter almen kirurgi. Hos ældre patienter (>60 år), som fik foretaget større ikkehjertekirurgiske elektive indgreb i universel anæstesi, er POCD påvist hos 25% efter en uge og 10% efter tre måneder, idet POCD var relateret til stigende alder, langvarig anæstesi, lavt uddannelsesniveaue og en række postoperative komplikationer [6]. Der fandtes ingen sammenhæng mellem forekomsten af POCD og episoder af perioperativ hypoksæmi og hypotension. Efter mindre kirurgi synes POCD at være mindre hyppig, og især hvis operationen udføres ambulat. Hos midaldrende patienter (40-59 år) er POCD næsten lige så



Figur 1. Reduktion i antallet af benzodiazepin-receptorer i hjernen efter hjerteoperation (*coronary artery by-pass grafting*) vurderet ved *single photon emission computed tomography*. Dette kan fortolkes som tab af neuroner.

hyppig som hos de ældre efter en uge (19%), men POCD kunne til gengæld ikke påvises hos de midaldrende efter tre måneder [7].

Ætiologiske faktorer

Det er efterhånden godt dokumenteret, at POCD er en hyppigt forekommende tilstand efter kirurgi, men årsagsforholdene er dårligt belyst. Den hyppige forekomst af POCD efter hjertekirurgi er muligvis relateret til peroperativ cerebral embolisering, cerebral hypoperfusion, hæmodilution eller en systemisk inflammatorisk reaktion. I nogle undersøgelser med brug af avanceret billeddiagnostik er der fundet strukturelle ændringer i hjernen forbindelse med hjertekirurgi, blandt andet et reduceret antal neuroner (Figur 1). En beskadigelse af hjernecellerne har været foreslået som en årsag til POCD, idet dyreeksperimentelle undersøgelser har fundet en neurotoksisk effekt af anæstesi midler, men også hormoner eller inflammatoriske mediatorer kan påvirke den kognitive funktion. Hospitalsmiljøet og mekanismer i forbindelse med sygdom og indlæggelse kunne også have betydning, f.eks. relateret til forstyrrelser i døgnrytme, søvnmønster samt fødeindtagelse, og søvnforstyrrelser synes at være associeret til POCD efter større kirurgi.

Anæstesiens betydning

Hvis en toksisk påvirkning af hjernen kan påvises i forbindelse med kirurgi, så kunne det være nærliggende at mistænke generel anæstesi for at være årsag til kognitiv dysfunktion. Imidlertid synes regional anæstesi ikke at kunne reducere forekomsten af POCD, idet ingen af de udførte 17 randomiserede forsøg har vist en fordel ved regional anæstesi ud over den første uge [8]. Desuden er der intet, der tyder på, at én form for generel anæstesi skulle være en anden overlegen mht. forekomsten af POCD. Anvendelse af benzodiazepiner under ind-

Faktaboks

Postoperativ kognitiv dysfunktion er en tilstand, der er kendetegnet ved:

Forringelse af hukommelses- og koncentrationsevnen

Normalt bevidsthedsniveau

En varighed på uger til måneder

Forekommer hyppigst hos ældre

Faktaboks

Delirium er en tilstand, der er kendetegnet ved:

Ændret bevidsthedsniveau

Akut, fluktuerende forløb

Varer timer til dage

Forekommer hyppigst hos ældre

læggelsen spiller formentlig heller ikke nogen større rolle for tilstedeværelsen af den kognitive dysfunktion [7].

Metodologiske problemer

De beskrevne hyppigheder gælder kun elektive indgreb, og man må formode, at POCD forekommer mindst lige så hyppigt efter akutte operationer, men det er vanskeligt at gennemføre neuropsykologisk vurdering af akutte patienter. Alt i alt er der en tendens til at underestimere hyppigheden af POCD, fordi man i de videnskabelige undersøgelser kun har data fra patienter, som udviser en høj grad af motivation og interesse for medvirken (neuropsykologisk testning kræver tid og opmærksomhed), men også fordi de demente har været ekskluderet. Blandt de undersøgte patienter kan det endvidere være svært at erkende en forværring, hvis personen i forvejen har en grad af kognitiv forringelse [9]. Man skal i øvrigt være varsom med at sammenligne incidenser af POCD i forskellige undersøgelser, eftersom de neuropsykologiske testbatterier, definitionen af POCD og anvendelsen af kontrolgrupper varierer voldsomt.

Konsekvenser

Konsekvenserne af POCD er dårligt belyst, men det synes oplagt, at denne tilstand kan have følger for patientens sociale funktion f.eks. for arbejdsevnen. Blandt hjertekirurgiske patienter har man vist en mindske livskvalitet som følge af den kognitive forringelse.

I en nylig undersøgelse er der blandt patienter med POCD efter almen kirurgi påvist en øget mortalitet et år efter operationen [10]. Evidensen er dog ikke entydig, da associationen mellem POCD og øget mortalitet kun kunne påvises i en undergruppe, og der var ikke er justeret for konfoundere. Gruppen af patienter med POCD i undersøgelsen havde øget komorbiditet og højere alder, og begge faktorer er prædiktorer for død.

Fremtidig forskning bør være fokuseret på afklaring af ætiologiske faktorer med henblik på at kunne reducere forekomsten af POCD.

Antaget: 25. juni 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Overlæge *Bjørn Sperling* takkes for udlån af SPECT-foto.

Litteratur

1. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65.
2. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al. Clarifying confusion: The confusion assessment method. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
3. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:275-89.
4. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
5. van Dijk D, Jansen EW, Hijman R et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:1405-12.
6. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857-61.
7. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:315-30.
8. Wu CL, Hsu W, Richman JM et al. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:257-68.
9. Silverstein JH, Steinmetz J, Reichenberg A et al. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: Which domains are most vulnerable? *Anesthesiology* 2007;106:431-5.
10. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.