

Færre indikationer for sedation ved respiratorbehandling

Thomas Strøm, Omar Rian & Palle Toft

STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk og
Intensiv Afdeling, Odense
Universitetshospital

Formålet med denne statusartikel er at beskrive udviklingen og anvendelsen af kunstig koma til kritisk syge patienter herunder bivirkninger og absolutte og relative indikationer samt den nyeste viden på området.

INTRODUKTION

Hvis man laver en Google-søgning med ordene »kunstig koma« fremkommer blandt andet følgende: »En omkommet og seks i kunstig koma efter kæntringsulykke«, »Knivoffer i kunstig koma – stadig i livsfare«, »Trafikoffer i kunstig koma«. Dette er blot nogle få avisoverskrifter fra en Google-søgning. I alt finder man på Google 23.600 hits med disse søgeord. Som ikkeintensivlæge kunne man hurtigt få det indtryk, at kunstig koma er en behandling i sig selv på en intensivafdeling. Dette er dog ikke tilfældet for hovedparten af de kritisk syge patienter.

HISTORISKE ASPEKTER AF KUNSTIG KOMA

Der er aldrig nogen behandling uden bivirkninger. *Ralph Milton Waters*, verdens første professor i anæstesi er i 1945 citeret for:

»I have come gradually to realize two facts: the first that relief from pain is purchased always at a price, and the second that the price in both morbidity and mortality does not greatly differ whatever the agent or agents used« [1].

Kunstig koma er som alle andre behandlinger heller ikke uden risiko for patienten. Historisk set har brugen af sedativer ændret sig. Intensiv terapi og mekanisk ventilation, som vi kender den i dag, blev først taget i brug på Blegdamshospitalet i København i 1952, hvor medicinske studenter i døgndrift håndventilerede vågne trakeostomerede patienter med polio. Anæstesiologen *Bjørn Ibsen* opdagede, at patienterne døde af hypoventilation som følge af lammelse og overførte sin viden fra bedøvelse og postoperativ observation til behandling af kritisk syge patienter [2]. Mekanisk ventilation, der strækker sig over længere tid, var ikke tidligere beskrevet, og resultaterne fra Blegdamshospitalet var banebrydende. Det er generelt anerkendt, at moderne intensiv terapi af respirationsinsufficente patienter blev »født« i København i 1952.

Ideen med at understøtte respirationen hos kritisk syge patienter blev udbredt til flere patientgrup-

per, men den nænsomme ventilator blev udskiftet med en barsk og »ufølelse« respirator. Respiratoren kunne på dette tidspunkt ikke følge patientens egen respiration, hvis en sådan fandtes, hvilket selvsagt ikke var behageligt for patienten. Man var derfor nødt til at give en form for sedation. På dette tidspunkt havde man hverken infusionspumper eller sedativer med kort halveringstid. Patienterne fik derfor sedativer med lang halveringstid indgivet som bolusdoser ved behov. I slutningen 1970'erne udvikledes infusionspumper, og patienterne kunne nu sederes kontinuerligt [3]. Således kunne man efterhånden mekanisk ventilere patienterne gennem længere tid og samtidig holde dem komfortabelt sederede. Man kunne også vække dem igen inden for i bedste fald nogle timer til dage afhængigt af sedationens varighed. Foruden sedativer udvikledes muskelrelaxantia, som igen lettede ventilationen af patienter, der havde svære lungeforandringer og lav lungekomplians.

UDVIKLINGEN I DE SENESTE TI ÅR

Dette har måske været lige komfortabelt nok, i hvert fald skrev en noget frustreret professor i medicin ved University of Colorado, *Thomas L. Petty*, om den udvikling, han var vidne til på sin afdeling:

»But what I see these days are paralyzed, sedated patients, lying without motion, appearing to be dead, except for the monitors that tell me otherwise« [4].

Pettys bønner blev hørt, for i 2000 publicerede *Kress et al* i The New England Journal of Medicine et randomiseret studie, hvor interventionen bestod af daglig vækning [5]. Denne simple intervention betød kortere tid i respirator, kortere tid på intensivafdeling og færre computertomografier af cerebrum. Formentlig fordi man undgik akkumulation af sedativer ved en simpel daglig sedationspause. Forfatterne kunne lidt overraskende efterfølgende påvise, at patienterne fra interventionsgruppen, som blev vækket dagligt, havde mindre posttraumatisk stress end de patienter, der ikke blev vækket [6]. Dette var i modstrid med intensivafdelingens initiale formål med sedation, som historisk blev givet for at lindre patienterne. Det at ligge i respirator og være kritisk syg kan virke skræmmende. At patienterne oplever dette og efterfølgende har mindre grad af posttraumatisk stress virker umiddelbart ikke logisk. Dette har man

forsøgt at belyse yderligere. Jones *et al* publicerede et retrospektivt arbejde om intensivpatienters erindringer og stressniveau [7]. De fandt, at patienter, som efterfølgende havde erindringer om opholdet på intensivafdelingen, reelle som drømmelignende, efterfølgende fik mindre posttraumatisk stress end patienter, som slet ingen erindringer havde fra deres ophold på intensivafdelingen. En svaghed var dog, at studiet blev udført retrospektivt. De patienter, som ikke havde nogen erindring om deres sygdomsophold, kunne være de mest syge, hvor man ville forvente de sværeste grader af posttraumatisk stress.

Kress' arbejde med daglig vækning var guldstandarden og var blandt andet en del af respiratorpakken under den nationale kampagne »Operation Life« [8].

HVORFOR OVERHOVEDET SEDERE PATIENTERNE?

Fra at være et simpelt apparat, som kunne diktere luftskiftet hos en kritisk syg patient, er respiratoren i dag blevet et højteknologisk hjælpemiddel. Den kan registrere ganske små ændringer i luftstrømmen i patientens luftveje, hvilket muliggør registrering af selv en meget lille egenrespiration hos patienten. Respiratorens formåen spænder fra den totale kontrol med respirationen, hvor patienten ikke besidder egen respiration, til at patientens egen respiration gradvist overtager respirationsarbejdet lige før ekstuberingen. Denne teknologiske gevinst har vi måske ikke været gode nok til at høste, i hvert fald sederes patienterne stadig rutinemæssigt i både ind- og udland [9, 10].

At det ikke nødvendigvis behøver at være sådan, er påvist i en randomiseret undersøgelse, der er foretaget på Intensivafdelingen på Odense Universitets-hospital og publiceret i *Lancet* i januar 2010 [11] (Figur 1). Her randomiseredes 140 patienter i to grupper. Den ene gruppe blev sederet efter den bedste internationale standard med sedationsscore og daglig vækning som tidligere beskrevet [5]. Den anden gruppe, interventionsgruppen, blev ikke sederet, men fik bolusdoser morfin for at sikre komfort og smertefrihed. Resultaterne viste, at det var muligt at behandle 60 ud af 70 patienter uden brug af sedation. Endvidere viste det sig, at gruppen af patienter, som ikke blev sederet, havde flere dage uden respirator, lå kortere tid på intensivafdelingen og blev hurtigere udskrevet fra sygehuset. Endvidere har det efterfølgende vist sig, at gruppen, som fik sedation, havde en større risiko for at få akut nyreinsufficiens [12].

På flere områder har undersøgelsen mødt kritik. Forekomsten af agiteret delirium var højere i gruppen af patienter, som ikke fik sedation. Men ifølge protokollen blev patienter fra sedationsgruppen, som blev urolige under den daglige vækning, hurtigt sederet

FIGUR 1

En vågen og mobiliseret patient, som får respiratorbehandling.



igen, hvilket ikke gav mulighed for at diagnosticere delirium, som man kunne i den vågne gruppe. Det er muligt at sederede patienter, som også er delirøse, vi kan bare ikke diagnosticere det.

Et andet kritikpunkt fra specielt udlandet har været sygeplejenormeringen, som er en sygeplejerske til hver patient. Flere steder i udlandet er denne normering lavere, så en sygeplejerske typisk passer to patienter, som er sederede og ofte dybere sederet, end hvad man er vant til i Danmark. Ligeledes benyttes fiksering af patienterne, hvilket er helt ukendt på danske intensivafdelinger. Flere steder i Skandinavien og England benyttes en 1:1-normering [13]. En halvering af den samlede indlæggelsestid ved ikke-rutinemæssig brug af kunstig koma taler for en 1:1-sygeplejenormering hos patienter, der har behov for respiratorbehandling.

Overordnet set tyder alt på, at mindre eller ingen sedation til kritisk syge patienter er fremtiden på danske og forhåbentlig også udenlandske intensivafde-

FAKTABOKS

Sedation har været standardbehandling af kritisk syge patienter, som får respiratorbehandling.

Sedation forlænger tiden i respirator, forlænger indlæggelsestiden på intensivafdeling og den totale hospitalsindlæggelsestid.

Absolutte indikationer for anvendelse af sedativer til kritisk syge patienter i respirator omfatter: terapeutisk hypotermi efter hjertestop, øget intrakranielt tryk og anvendelse af muskelrelaksantia ved for eksempel svært lungesvigt.

Relative indikationer for anvendelse af sedativer til kritisk syge patienter i respirator: meget høje respiratorindstillinger, som ikke tåles af patienten, ventilation i bugleje og midlertidigt hos meget urolige patienter.

linger (Tabel 1). Senest er dette beskrevet i en national sedationsretningslinje fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Terapi [16].

PSYKOLOGISKE SENFØLGER EFTER INTENSIV TERAPI

Et spændende aspekt, som der p.t. forskes i, er den psykologiske påvirkning under og efter kritisk sygdom, og i den forbindelse om kunstig koma spiller en rolle i relation til udviklingen af posttraumatisk stress. Såfremt forekomsten af posttraumatisk stress hos patienter, som ikke havde været i kunstig koma, var væsentligt øget, ville bivirkningsprofilen være uacceptabel i forhold til at sedere patienterne. Vi udførte derfor en neuropsykologisk opfølgingsundersøgelse af patienter fra vores primære studie. Vi fandt ingen forskel i graden af psykologiske bivirkninger, specielt posttraumatisk stress, imellem grupperne med eller uden kunstig koma [17].

INGEN REGEL UDEN UNDTAGELSER

Visse patientgrupper må dog stadig sederes. Primært drejer det sig om patienter, som er genoplivet efter hjertestop, men ikke umiddelbart er vågnet op og derfor behandles med terapeutisk hypotermi (nedkøling til 32-34 °C i 24 timer) [18, 19]. Ved terapeutisk hypotermi er anvendelse af sedation og ofte også muskelrelaksantia nødvendig for at forhindre kulderystelser.

En anden gruppe er patienter med forhøjet intrakranielt tryk, hvor sedation sammen med andre terapeutiske tiltag kan nedbringe det intrakranielle tryk. Senest er der publiceret et fransk multicenterstudie, hvor man rapporterer om en øget overlevelse ved brug af muskelrelaksantia og sedation i 48 timer til patienter med akut svært lungesvigt [20]. Der var kun gavnlige effekter hos de allermost syge patienter, der havde et stort iltbehov.

Disse undtagelser hos udvalgte patientgrupper er vigtige at huske, men de udgør et mindretal blandt

patienter, som respiratorbehandles på danske intensivafdelinger. Ofte er det tillige i relativt kort tid af forløbet, at kunstig koma er indiceret på ovenstående indikationer.

KONKLUSION

Bortset fra enkelte absolutte og få relative kontraindikationer kan man være indlagt på en intensivafdeling og få respiratorbehandling uden at være i kunstig koma. Ud fra foreliggende data er der flere fordele ved ikke-rutinemæssig brug af kunstig koma i form af kortere tid i respirator, kortere indlæggelsestid på intensivafdelingen og kortere samlet hospitalsindlæggelse. Vi håber på, at resultaterne fra en multiundersøgelse, gerne med dansk deltagelse, i fremtiden yderligere vil understøtte denne strategi.

KORRESPONDANCE: Thomas Strøm, Anæstesiologisk og Intensiv Afdeling, Odense Universitetshospital. Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: t.s@dadlnet.dk

ANTAGET: 6. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 24. oktober 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Hill EF. Anaesthetic risks. *BMJ* 1945;2:746.
- Ibsen B. The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proc R Soc Med* 1954;47:72-4.
- Prien T, Reinhardt C. History of the development of intensive care medicine in Germany. *Anaesthesist* 2000;49:130-9.
- Petty TL. Suspended life or extending death? *Chest* 1998;114:360-1.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-61.
- Jones C, Griffiths RD, Humphris G et al. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001;29:573-80.
- http://www.sikkerpatient.dk/media/27656/pss_pakke_respirator.pdf. 2009 (23. sept 2011).
- Egerod I, Christensen BV, Johansen L. Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med* 2006;32:60-6.
- Mehta S, Burry L, Fischer S et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:374-80.
- Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.



TABEL 1

Tidslinje for begivenheder omkring sedation af patienter i respirator.

År	Begivenhed	Resultat
1970'erne	Infusionspumper gør det muligt kontinuerligt at sedere patienter i respirator	Mere sedation
1998	I et retrospektivt studie af Kollef et al rapporteres det, at kontinuerlig sedation er associeret med længere tid i respirator end sedering med bolusdoser [14]	Måske mindre sedation
1999	Brook et al rapporterer fra et prospektivt randomiseret studie, at en sygeplejestyret sedationsprotokol forkorter tiden i respirator og indlæggelsestiden sammenlignet med ved standardbehandling [15]	Mere kontrol af sedation
2000	Kress et al påviste, at daglig vækning af patienter i respirator kunne reducere tiden i respirator og indlæggelsestiden på intensivafdelingen [5]	Mindre sedation i kraft af daglig vækning
2010	Strøm et al påviste, at en protokol uden sedation sammenlignet med vanlig sedation og daglig vækning reducerede tiden i respirator og indlæggelsestiden [11]	Ingen sedation

12. Strøm T, Johansen RR, Prah J et al. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Crit Care* 2011;15:R119.
13. Plowright C. Commentary: Numata Y, Schultz M, et al. Nurse staffing levels and hospital mortality in critical care settings: literature review and meta-analysis. *Nursing Crit Care* 2007;12:105-6.
14. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
15. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
16. http://www.dasaim.dk/images/stories/PDF/Rekommendationer/Sedation_final_retningslinje_28_feb_2011.pdf. 2011 (23. sept 2011).
17. Strom T, Stylsvig M, Toft P. Psychological long-term effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:359.
18. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
19. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
20. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Profylaktiske probiotika til præmature børn reducerer dødelighed

Jesper Brok^{1,2}, Ole Pryds¹ & Birgitte Smith^{1,3}

Profylaktiske probiotika til for tidligt fødte børn har i kliniske forsøg vist sig at kunne reducere dødeligheden markant [1, 2]. I det følgende vil vi kort introducere probiotika, kritisk vurdere og opdatere metaanalyserne om probiotika til for tidligt fødte børn samt give status på brug af probiotika i Danmark og internationalt.

PROBIOTIKA

Antallet af publikationer og forskningsprojekter vedrørende probiotika er eksponentielt stigende. Probiotika bliver p.t. forsøgt som både forebyggende og behandlende intervention over for talrige sygdomme. Definitionen på probiotika er: »levende mikroorganismer, der i passende mængder ændrer mikrofloraen hos værten, og medfører sundhedsfremmende effekt på helbredet« [3].

De typisk anvendte probiotika er mælkesyre bakterier som *Lactobacillus* og/eller bifidobakterier, som gærer glukose og danner mælkesyre. Af andre benyttede probiotika er *Escherichia coli*, streptokokker og enterokokker samt gær, f.eks. *Saccharomyces*. Bakterierne findes vidt udbredt i naturen, og mange er en normal del af floraen i gastrointestinkanalen hos mennesker. Probiotika inddeles efter: genus, art og stamme (f.eks. *Lactobacillus* (genus) *rhamnosus* (art) GG (stamme)).

Probiotika er i Danmark primært registreret som kosttilskud, hvilket medfører mindre stringente krav ved afprøvning i kliniske forsøg end ved f.eks. nye lægemidler.

NEKROTISERENDE ENTEROKOLITIS

I Danmark bliver ca. 7% af alle børn født for tidligt, det vil sige fødsel før fulde 37 svangerskabsuger [4]. Behandlingen af for tidligt fødte børn er forbedret markant, siden man påbegyndte brugen af antenatal steroider ved truende for tidlig fødsel, behandling med surfaktant og med introduktionen af neonatale intensivafsnit i begyndelsen af 1980'erne [5, 6]. I dag udvikler langt de fleste for tidligt fødte børn sig normalt, men ikke overraskende er der fortsat en betydelig dødelighed (20%) blandt de meget og ekstremt for tidligt fødte børn, dvs. børn født før 32 svangerskabsuger [7]. En frygtet komplikation er nekrotiserende enterokolitis (NEC), som er en livstruende tilstand, der kan medføre malabsorption, korttarmsyndrom, strengileus og stenose. Årsagen til NEC er multifaktoriel [8, 9]. Der foregår intensiv forskning for at prædikere og forebygge NEC. Man ved, at præmaturitet disponerer til NEC, og at mælk fra moderen nedsætter risikoen for NEC. Mikrofloraen har også en vigtig betydning i udviklingen af NEC. Derfor kunne probiotika i teorien have en sundhedsfremmende effekt ved i tarmen at skabe en mikrobiel sammensætning, som modulerer den immunologiske kaskade og derved nedsætter udviklingen af NEC. For nylig påviste man i to uafhængige metaanalyser af randomiserede kliniske forsøg, at probiotika mere end halvede både risikoen for udvikling af NEC og dødeligheden [1, 2]. Denne overvældende effekt kræver et nærmere »eftersyn«, og i det følgende vil metaanalyserne blive kritisk vurderet.

STATUSARTIKEL

1) Pædiatrisk Afdeling, Hvidovre Hospital
2) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
3) Afdelingen for Mikrobiologi, Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut