

Iskæmisk prækonditionering til forebyggelse af reperfusionsskade ved ikkekardial kirurgi

Sarah Ekeløf & Ismail Gögenur

STATUSARTIKEL

Kirurgisk Afdeling,
Køge Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V09140501

Fjerniskæmisk prækonditionering (FIPK) er en metode, hvor organer eller væv, oftest skeletmuskulatur, udsættes for kortere cykli af total aflukning af blodtilførslen [1, 2]. Interventionen igangsætter systemiske mekanismer, der beskytter fjerntliggende væv og organer mod såkaldt iskæmiereperfusionsskade [1, 2]. Iskæmiereperfusionsskade er betegnelse for det paradoks, at genoprettelsen af blodtilførslen til et iskæmisk væv eller organ medfører yderligere skade på dette [3]. Klinisk har FIPK vundet frem inden for kardiologien, hvor proceduren udført i ambulancen før den akutte koronare ballonudvidelse er påvist at reducere skaden ved akut myokardieinfarkt [4]. Større hjertekirurgiske studier har vist, at FIPK udført umid-

delbart før det kirurgiske indgreb reducerer det postoperative udslip af hjerteenzymmer [5-7] og mortalitet [5]. Den kliniske effekt undersøges p.t. i to større fase III-multicenterstudier [8, 9].

I de senere år er effekten af FIPK blevet undersøgt inden for andre kirurgiske specialer med henblik på at nedsætte de peroperative komplikationer, det systemiske kirurgiske stressrespons og den mere organspecifikke iskæmiereperfusionsskade. Formålet med statusartiklen er at undersøge effekten af noninvasiv FIPK ved ikkekardial kirurgi.

MEKANISME

Resultaterne af eksperimentelle og kliniske studier tyder på, at FIPK-stimulus transmitteres fra det prækonditionerede væv til målorgan/-væv via humorale, neurale og systemiske antiinflammatoriske mediatorer, der produceres under prækonditioneringen [10-15]. Den humorale og neurale signalvej bygger formentlig på endogene substanser såsom adenosin, bradykinin, opioider, nitrogenoxid og calcitoninrelateret peptid [15], mens det systemiske respons formodentlig skyldes en genmodulering af immunceller [13, 14] (Figur 1).

PROCEDURE

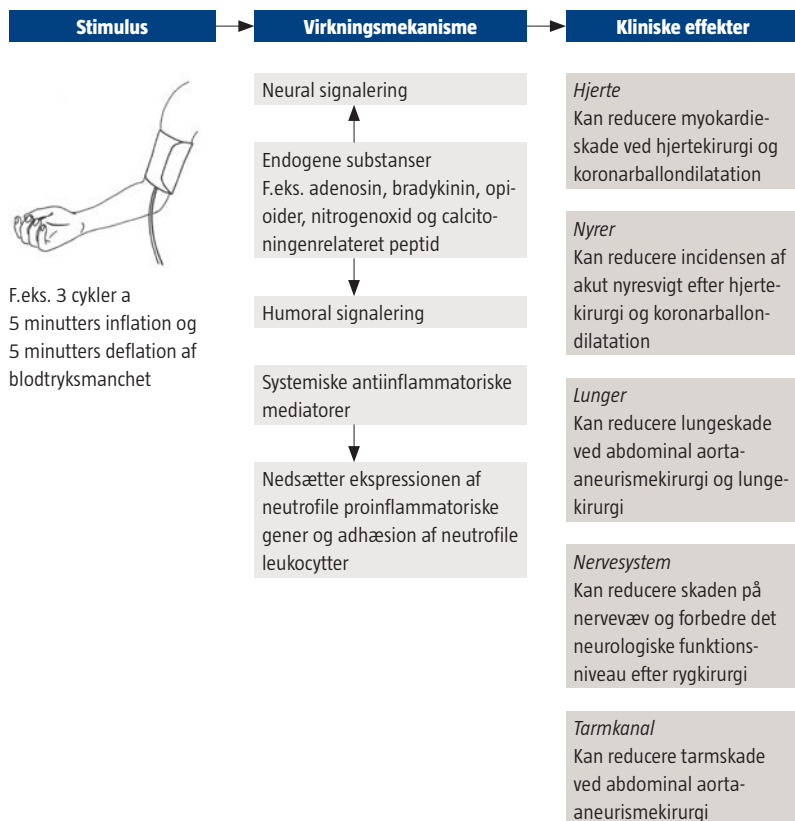
I de nyere kliniske studier udføres FIPK noninvasivt ved gentagen total aflukning af blodtilførslen til en ekstremitet efter anæstesiinduktion og før påbegyndelse af det kirurgiske indgreb [16-20]. I praksis foretages aflukningen ved brug af en *tourniquet* eller en blodtryksmanchet efter en fastsat tidsprotokol f.eks. tre cykli a fem minutters inflation efterfulgt af fem minutters deflation af blodtryksmanchetten [16, 18-21].

KARKIRURGI

Organdysfunktion er en hyppig årsag til morbiditet og mortalitet efter større karkirurgiske indgreb [22, 23]. Mekanisk aflukning af aorta under et karkirurgisk indgreb kan medføre iskæmiereperfusionsskade i de distale væv inklusive nyrerne, underekstremiteterne og større dele af tarmen [24]. Iskæmiereperfusionsskaderne øger produktionen og frigivelsen af cytokiner. Den systemiske inflammation resulterer i

FIGUR 1

Procedure og formodet virkningsmekanisme ved fjern iskæmisk prækonditionering.





TABEL 1

Studier om fjerniskæmisk prækonditionering ved ikkekardial kirurgi.

Reference	Type	Patienter, n	Tryk, mmHg	FIPK	Kirurgi	Effektparametre
Li <i>et al</i> , 2013 [18]	RCT	31/31	200	OE ^b	Åben infrarenal abdominal aorta-aneurismeoperation	a/A-ratio ^a , A-aDO ₂ ^a , I-FABP ^a , DAO ^a , endotoksin ^a TnFα ^a , IL-6 ^a MDA ^a , SOD ^a Indlæggelsestid Alvorlige kliniske hændelser
Chen <i>et al</i> , 2013 [21]	RCT	20/20/20	300	UE ^b	Nyretransplantation	V _U , P-kreatinin, P-NGAL, U-RBP, U-NAG, SOD, MDA
Walsh <i>et al</i> , 2010 [17]	RCT	34/36	Indtil intet Dopplersignal	10 min's aflukning af blodtilførslen af begge UE	Carotisendarterektomi	Sakkadelatens Myokardieskade (TnI > 0,15 mg/dl) Alvorlige kardiovaskulære hændelser
Hu <i>et al</i> , 2010 [20]	RCT	20/20	200	OE ^b	Cervikal spinal-dekompression	S-100B ^a , NSE ^a Neurologisk funktion ved JOA-skala ^a
Huang <i>et al</i> , 2013 [19]	RCT	41/41	200	UE ^b	Laparoskopisk partiel nefrektomi	U-RBP ^a , S-kreatinin, eGFR, GFR ved renalscintigrafi ^a
Li <i>et al</i> , 2014 [16]	RCT	108/108	200	OE ^b	Lungeresektion	PaO ₂ /FiO ₂ ^a , a/A-ratio ^a , RI ^a , A-aDO ₂ ^a K _s ^a , K _D ^a IL-6 ^a , TnFα ^a , MDA ^a Postoperativ lungeskade: akut lungeskade ^a , ARDS, atelektaser, infiltrationer Postoperativ indlæggelsestid ^a Alvorlige kardiovaskulære hændelser

a/A-ratio = arteriel-alveolær-ratio; A-aDO₂ = alveolær-arteriel-ilttryksgradient; ARDS = akut respiratorisk *distress*-syndrom; DAO = diaminoxidase; eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; I-FABP = intestinalt fedtsyrebindende protein; IL-6 = interleukin-6; JOA-skala = Japanese Orthopaedic Associations kriterier til evaluering af patienter med cervikal myelopati; K_D = dynamisk lungekomplians; K_s = statisk lungekomplians; MDA = malondialdehyd; NAG = N-acetyl-D-glukosaminidase; NGAL = neutrofil gelatinase-associeret lipocalin; NSE = neuronspecifik enolase; OE = overekstremitet; PaO₂/FiO₂ = partialtryk af ilt i arterierne/inhaleret iltfraktion; RCT = randomiseret klinisk studie; RI = respiratorisk indeks; SOD = superoxididmutase; TnFα = tumornekrosefaktor alfa; TnI = troponin I; RBP = retinolbindende protein; UE = underekstremitet; V_U = urin-volumen.

a) Signifikant effekt af fjerniskæmisk prækonditionering.

b) 3 × 5 min's inflation og 5 min's deflation af blodtryksmanchet eller *tourniquet*.

yderligere tarmskade og kan i værste fald udløse multiorgan dysfunktion og -svigt [24].

I et klinisk randomiseret studie undersøgte man effekten af FIPK på forebyggelse af iskæmi-perfusionsskade af tarmen ved elektiv, åben, infrarenal, abdominal aortaaneurismekirurgi [18]. I alt blev 62 patienter randomiseret til enten FIPK eller kontrolgruppen. Effektparametre blev registreret i de første 24 timer postoperativt. Interventionen med FIPK forbedrede de respiratoriske parametre signifikant og reducerede signifikant de intestinale biomarkører, det inflammatoriske respons (tumornekrosefaktor alfa, interleukin-6) og oxidative stress-respons (superoxididmutase, malondialdehyd) [18] (Tabel 1).

I et klinisk randomiseret studie undersøgte man effekten af FIPK på subklinisk cerebral og kardial skade i forbindelse med elektiv operation af carotisstenose [17]. I alt blev 70 patienter randomiseret til enten FIPK eller kontrolgruppen. Studiet viste, at FIPK ingen effekt havde på hverken den cerebrale skade, myokardieskade (stigning i S-troponin I

> 0,15 mg/dl) eller incidensen af alvorlige kardiale hændelser [17] (Tabel 1).

UROLOGI

Partiel nefrektomi foretages ved lokaliserede små renale tumorer. Ved det kirurgiske indgreb aflukkes blodforsyningen til den pågældende nyre, hvilket kan være årsag til iskæmi-perfusionsskade med risiko for efterfølgende akut nyresvigt og permanent nedsat nyrefunktion [19]. I et randomiseret klinisk studie er FIPK undersøgt i forbindelse med laparoskopisk partiel nefrektomi hos patienter med nyrekræft [19]. I studiet inkluderede man 2 × 41 patienter og undersøgte effekten af FIPK på den postoperative nyrefunktion (urin-retinolbindende protein, S-kreatinin, estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR), glomerulær filtrationsrate (GFR) ved renal scintigrafi). Niveaue af urin-retinolbindende protein var signifikant lavere i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen 24 timer efter det kirurgiske indgreb. Forskellen var dog ikke signifikant 48 timer efter indgrebet [19]. S-kreatinin og



FAKTABOKS

Fjerniskæmisk prækonditionering (FIPK) udføres ved én eller flere gange at aflukke for blodtilførslen til en ekstremitet ved hjælp af en blodtryksmanchet.

Proceduren udføres efter anæstesiinduktion og før påbegyndelse af det kirurgiske indgreb.

FIPK igangsætter systemisk endogene mekanismer, som beskytter væv og organer mod bl.a. iskæmiereperfusionsskade.

Kliniske studier har gentagne gange vist, at FIPK nedsætter udslippet af hjerteenzymer efter hjertekirurgi og akut koronarballondilatation.

eGFR var ens i de to grupper både en og seks måneder postoperativt. Renalscintigrafi viste, at den opererede nyres funktion var signifikant bedre i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen en måned postoperativt (46,5% mod 43,5%, $p = 0,015$). Efter seks måneder var nyrefunktionen fortsat signifikant bedre i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen (48,0% mod 45,3%, $p = 0,023$), men uden at den procentvise stigning i GFR var signifikant forskellig i de to grupper [19] (Tabel 1).

LUNG EKIRURGI

Iskæmiereperfusionsskade er formentlig central i udviklingen af akut lungeskade og akut respiratorisk *distress*-syndrom efter lungekirurgi [16]. Under operationen ventileres kun den ene lunge, hvorfor der ved reekspansion af den ikkeventilerede lunge menes at opstå en iskæmiereperfusionsskade [16]. I et randomiseret, klinisk studie er FIPK undersøgt i forbindelse med lungeresektion hos patienter med ikkesmåcellet lungekræft [16]. Under det kirurgiske indgreb blev der benyttet enkelt lungeventilation. I studiet deltog 2×108 patienter, og man undersøgte effekten af FIPK på per- og postoperativ lungefunktion, incidensen af postoperativ lungeskade (akut lungeskade, akut respiratorisk *distress*-syndrom, atelektaser, infiltrationer) inflammation (P-interleukin-6 og tumornekrosefaktor alfa), oxidativt stress (P-malondialdehyd), kardiiovaskulære komplikationer og indlæggelsestid [16]. Den statiske og dynamiske lungekomplians var signifikant bedre i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen 30 og 60 minutter efter påbegyndelse af enkelt lungeventilation. Lungeparametrene, partialtryk af ilt i arterierne/inhaleret ilfraktion (primære effektparametre), arteriel-alveolær-ratio, respiratorisk indeks og alveolær-arteriel-iltryksgradient, var signifikant bedre i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen fra 30 minutter efter påbegyndelse af enkelt lungeventilation til seks timer postoperativt. I gruppen af kliniske respiratoriske endepunkter var det

kun incidensen af akut lungeskade, der var signifikant lavere i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen [16] (Tabel 1).

RYGKIRURGI

Dekompressionskirurgi er standardbehandlingen af spondylotisk cervikal myelopati. Sygdommen er formentlig udløst af spinal iskæmi, og den kirurgiske dekompression medfører en risiko for iskæmiereperfusionsskade [20]. I et klinisk randomiseret studie undersøgte man effekten af FIPK ved dekompressionskirurgi af patienter med cervikal spondylotisk myelopati [20]. I studiet deltog 2×40 patienter. De akutte neurologiske biomarkører, S100B og neuronspecifik enolase, var signifikant lavere hos FIPK-gruppen end hos kontrolgruppen. Det neurologiske funktionsniveau, der blev evalueret ved Japanese Orthopaedic Associations kriterier til evaluering af patienter med cervikal myelopati, var signifikant bedre i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen syv dage, en måned og tre måneder postoperativt. Der var ingen forskel mellem grupperne seks måneder efter operationen [20].

TRANSPLANTATIONSKIRURGI

Ved transplantationer er organer i høj risiko for at blive udsat for iskæmiereperfusionsskade. I et klinisk randomiseret studie undersøgte man effekten af FIPK på den tidlige nyrefunktion efter nyretransplantation fra levende donorer [21]. I studiet indgik i alt 60 par bestående af én levende donor og én recipient. Parrene blev randomiseret til tre forskellige grupper: 1) FIPK af donor, 2) FIPK af recipient og 3) ingen FIPK. Ingen af interventionerne havde en påviselig effekt på nyreparametrene (urinvolumen, P-kreatinin, P-neutrofil gelatinaseassocieret lipocalin, urin-retinolbindende protein, urin-N-acetyl-D-glukosaminidaseaktivitet) eller niveauet af oxidativt stress (P-malondialdehyd og P-superoxiddismutaseaktivitet) [21].

DISKUSSION

Effekten af FIPK ved ikkekardial kirurgi er blevet undersøgt i seks randomiserede kliniske studier om større karkirurgi [17, 18], urologi [19], transplantationskirurgi [21], rygkirurgi [20] og lungekirurgi [16]. De seks studier er alle mindre hypotesegenerende studier med surrogatmarkører såsom partialtryk af ilt i arterierne/inhaleret ilfraktion, eGFR og S100B som primære effektparametre. I alt viste to ud af de seks kirurgiske studier ikke en signifikant effekt af FIPK på den primære effektparameter [17, 21]. Manglende statistisk styrke kan være årsagen til den manglende effekt af FIPK før operation for carotisste-

nose [17]. Styrkeberegningen viste, at 32 patienter var påkrævet i hver arm, mens kun 55 af de i alt 70 inkluderede patienter gennemførte målingen af den primære neurologiske effektparameter [17]. Herudover forekom det primære kardiale endepunkt (stigning i S-troponin I > 0,15 mg/dl) udelukkende hos én patient i hver arm. Tilsvarende kunne der ikke påvises en effekt af FIPK ved nyretransplantation [21]. Studiet var designet således, at FIPK kun blev foretaget hos donor eller recipient. Idet mekanismerne bag FIPK formentlig både er neurale, humorale og systemisk antiinflammatoriske, kunne den manglende effekt skyldes, at nyre-graft'en ikke var beskyttet af de prækonditionerende mekanismer gennem hele transplantationsforløbet fra donor til recipient [1]. Et fremtidigt alternativ kunne være at udføre FIPK på donor og recipient.

FIPK havde i de øvrige fire kirurgiske studier en signifikant effekt på respiratoriske parametre [20, 22] og biokemiske markører [16, 18-20], mens enkelte af studierne viste en klinisk korttidseffekt af FIPK [16, 19, 20]. I det urologiske studie reducerede FIPK på kort sigt nyreskaden ved laparoskopisk partiel nefrektomi, omend det er tvivlsomt, om en forbedring i GFR på 6,8% har en reel klinisk betydning. Den procentvise stigning i GFR var endvidere ens hos donorer og recipienter over de første seks postoperative måneder [19]. Det rykirurgiske studie viste ligeledes, at genvindelsen af den neurologiske funktion seks måneder postoperativt ikke var signifikant bedre i FIPK-gruppen end i kontrolgruppen [20]. Det er gennemgående for de fire studier, at FIPK ikke overbevisende forbedrede de sekundære kliniske effektparametre, hvorfor en opfølgning med større, klinisk randomiserede studier med primære kliniske effektparametre og langtidseffekter er oplagt. Den potentielle effekt af FIPK ved større karkirurgi har p.t. dannet basis for en vifte af større randomiserede kliniske karkirurgiske studier.

Den potentielle effekt af alder, køn, medicinering og komorbiditeter på FIPK-responset er endnu ikke undersøgt tilstrækkeligt. Den optimale prækonditioneringsprotokol er endnu ikke fastlagt. Valget af ekstremitet, tryk og varighed samt frekvens af inflation og deflation varierede studierne imellem [16-21]. I ingen af studierne rapporteredes der om alvorlige bivirkninger af FIPK. Interventionen er godt tålt og sikker at anvende i større kliniske studier.

De kliniske studier, der er gennemgået i dette narrative review, blev fremsøgt ved en systematisk søgning i PubMed-databasen. Studierne blev inkluderet, hvis de var kliniske interventionsstudier med noninvasiv FIPK udført før/under ikkekardial kirurgi. En biasvurdering af studierne blev ikke udført. Dette

er et relativt nyt forskningsfelt, hvorfor der er større mulighed for publikationsbias til fordel for interventionen.

Effekten af noninvasiv FIPK er undersøgt i mindre, hypotesegenererende kirurgistudier inden for karkirurgi, urologi, rykirurgi, transplantationskirurgi og lungekirurgi. Studierne er heterogene, men der er lovende korttidseffekter af interventionen, hvorfor FIPK er oplagt at undersøge nærmere i større klinisk randomiserede studier.

SUMMARY

Sarah Ekeløf & Ismail Gögenur:

Ischaemic preconditioning for protection against reperfusion injury in non-cardiac surgery
Ugeskr Læger 2015;177:V09140501

Remote ischaemic preconditioning is a non-invasive intervention that is done by transient occlusion of the blood flow to a limb with a blood pressure cuff. The intervention initiates a systemic endogenous protective response, which may confer multi-organ protection against acute ischaemia reperfusion injury. Originally discovered as a therapeutic strategy in cardiac surgery for protecting the myocardium against ischaemia reperfusion injury, it has been discovered that remote ischaemic preconditioning may confer protection against surgical stress and reperfusion injury in non-cardiac surgery.

KORRESPONDANCE: Sarah Ekeløf, Kirurgisk Afdeling, Køge Sygehus, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: sarahekeloef@gmail.com

ANTAGET: 8. december 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. februar 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008;79:377-86.
2. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet* 2009;374:1557-65.
3. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35.
4. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727-34.
5. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013;382:597-604.
6. D'Ascenzo F, Cavallero E, Moretti C et al. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart* 2012;98:1267-71.
7. Yang L, Wang G, Du Y et al. Remote ischemic preconditioning reduces cardiac troponin I release in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:682-9.
8. Hausenloy DJ, Candilio L, Liang C et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101:339-48.
9. Meybohm P, Zacharowski K, Cremer J et al. Remote ischaemic preconditioning for heart surgery. *Eur Heart J* 2012;33:1423-6.
10. Lang SC, Elsässer A, Scheler C et al. Myocardial preconditioning and remote renal preconditioning – identifying a protective factor using proteomic methods? *Basic Res Cardiol* 2006;101:149-58.
11. Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis* 1999;8:123-9.
12. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996;94:2193-200.

13. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004;19:143-50.
14. Shimizu M, Saxena P, Konstantinov EI et al. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. *J Surg Res* 2010;158:155-61.
15. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review. *J Surg Res* 2008;150:304-30.
16. Li C, Xu M, Wu Y et al. Limb remote ischemic preconditioning attenuates lung injury after pulmonary resection under propofol-remifentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2014.
17. Walsh SR, Nouraei Sa, Tang TY et al. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:434-9.
18. Li C, Li YS, Xu M et al. Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:842-52.
19. Huang J, Chen Y, Dong B et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on renal protection in patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy: a 'blinded' randomised controlled trial. *BJU Int* 2013;112:74-80.
20. Hu S, Dong HL, Li YZ et al. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:46-52.
21. Chen Y, Zheng H, Wang X et al. Remote ischemic preconditioning fails to improve early renal function of patients undergoing living-donor renal transplantation: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2013;95:e4-6.
22. Haggart PC, Adam DJ, Ludman PF et al. Comparison of cardiac troponin I and creatine kinase ratios in the detection of myocardial injury after aortic surgery. *Br J Surg* 2001;88:1196-200.
23. Tallgren M, Niemi T, Pöyhä et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:550-5.
24. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR et al. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:485-95.