

Høj inspiratorisk oxygenfraktion til kirurgiske patienter

Trine Grodum Eskesen, Jacob Steinmetz & Lars S. Rasmussen

STATUSARTIKEL

Anæstesi- og
Operationsklinikken,
HovedOrtoCentret,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V07160474

Det primære formål med oxygenbehandling er at behandle eller undgå hypoxæmi. Dette er en liberal indikation for behandling med et lægemiddel, hvorfor oxygen muligvis bruges mere liberalt end andre lægemidler. Under universel anæstesi ventileres patienter rutinemæssigt med en inspiratorisk oxygenfraktion (FiO_2), der er højere end 0,21 som i atmosfærisk luft. Der er en række årsager til, at dette er nødvendigt for at opretholde normal arteriel oxygenkoncentration herunder kranial forskydning af diafragma, som medfører fald i funktionel residualkapacitet, øget ventilationsperfusions-*mismatch*, nedsat blandet venøs iltmætning og en hæmning af den hypoksiske pulmonale vasokonstriktion. Det har været en udbredt praksis at anvende en FiO_2 på 0,30-0,40, men det har også været foreslået at bruge en FiO_2 så høj som 0,60-0,90 [1-4]. I nogle randomiserede kliniske studier har man fundet, at den høje FiO_2 medførte en 50% relativ reduktion i forekomsten af sårinfektion [2], og det har også været antaget, at andre komplikationer ville forekomme med lavere hyppighed ved anvendelse af høj FiO_2 , f.eks. postoperativ kvalme og opkastning [3].

I et nyligt publiceret Cochranereview har man systematisk undersøgt den eksisterende evidens mht. fordele og ulemper ved at bruge en højere FiO_2 perioperativt [5].

Formålet med denne artikel er at belyse den foreliggende evidens for brugen af høj FiO_2 , dvs. 0,60-0,90,

under og umiddelbart efter kirurgi. Slutteligt vil vi diskutere, hvordan den nyeste viden kan bruges i den kliniske hverdag.

MULIGE VIRKNINGER OG BIVIRKNINGER AF HØJ OXYGENFRAKTION

Under normale forhold falder oxygens partialtryk (PO_2) fra atmosfærisk luft til cellernes mitokondrier fra henholdsvis ca. 20 kPa til 0,1-1,0 kPa [6] (Figur 1). Denne reduktion er bl.a. betinget af indholdet af kuldioxid, venoarteriel shunt og transport fra blodkar til mitokondrie [6] (Figur 1).

En høj FiO_2 (> 0,60) bruges til behandling af hypoxæmi og desuden forebyggende som standardprocedure i situationer, hvor man forventer apnø, f.eks. ved luftvejshåndtering, idet en høj FiO_2 (> 0,60) øger iltindholdet i lungerne og dermed iltreserven [7]. Denne såkaldte præoxygenering medfører, at den arterielle iltmætning forbliver over 90% i mindst seks minutter hos en normal voksen med apnø, selvom der ikke ventileres [8].

Spørgsmålet er imidlertid, om en rutinemæssig anvendelse af høj FiO_2 under operationer kan reducere forekomsten af komplikationer som sårinfektion. Oxygentensionen i operationssår er ofte lav, og ved kolorektalanastomoser er det fundet, at en høj FiO_2 var associeret med forbedret potentiale for heling [9]. I forsvaret mod infektion er de neutrofile granulocytters oksidative bekæmpelse af bakterier en vigtig faktor, og denne mekanisme er betinget af, at der er tilstrækkeligt med oxygen til stede [10].

På den anden side vil hyperoxæmi ofte resultere i både vasokonstriktion og fald i hjertets minutvolumen [6]. Hermed reduceres blodgennemstrømningen, og den samlede oxygentilførsel til vævet kan nedsættes (Figur 2). Med høj oxygenfraktion vil PO_2 således være høj i lungerne, men i vævene vil PO_2 være på omtrent samme niveau som ved brug af atmosfærisk luft [6] (Figur 1).

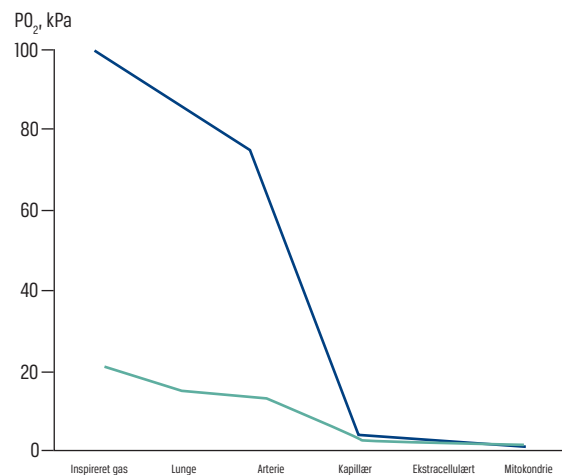
Høj oxygenfraktion kan øge risikoen for pulmonale komplikationer i form af atelektase og luftvejsinflammation [11]. Kortvarig (en time) høj FiO_2 er fundet at være associeret med øget risiko for luftvejsinflammation [12], og langvarig (timer-dage) FiO_2 over 0,90 l/min øger risikoen for akut lungeskade [13].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Rutinemæssigt ventileres et flertal af patienterne under operation med en inspiratorisk oxygenfraktion (FiO_2) på 0,30-0,40.
- ▶ I nogle kliniske studier har man fundet en positiv effekt på postoperativ sårinfektion og postoperativ kvalme og opkastning af ventilation med en højere FiO_2 (0,60-0,90).
- ▶ I et Cochranereview fra 2015 har man undersøgt evidensen for brug af en FiO_2 på 0,60-0,90 under operation i forhold til mortalitet og morbiditet, og man konkluderer, at der hverken foreligger sikker eller tilstrækkelig evidens for en gavnlig effekt af høj FiO_2 under operation.
- ▶ Heller ikke for andre patientgrupper er den eksisterende viden om iltbehandling og hyperoxi entydig eller tilstrækkelig.
- ▶ Indtil mere robust evidens angående iltbehandling af patienter under operation foreligger, anbefales en perioperativ FiO_2 over 0,40 ikke.

 **FIGUR 1**

Faldet i oxygens partialtryk (PO_2) fra inspireret luft til mitokondrie for inspiration af henholdsvis 100% oxygen (-) og 21% oxygen: atmosfærisk luft (-). Figuren er baseret på [6].



HOVEDRESULTATER AF COCHRANEREVIEW

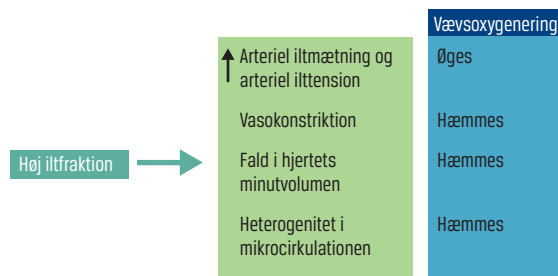
Wetterslev *et al* publicerede i 2015 et Cochranereview [5] om effekterne af en høj inspiratorisk oxygenfraktion til voksne patienter under kirurgi og evt. også i de første postoperative timer. I reviewet inkluderede man 28 studier, hvor man havde randomiseret patienter til en høj FiO_2 (0,60-0,90) eller en lavere kontrol- FiO_2 (0,30-0,40) perioperativt. Heraf indgik 15 studier (med 7.219 patienter) i analysen af postoperativ sårinfektion og otte studier (med 4.229 patienter) i analysen af mortalitet. De sekundære effektmål var bl.a. mortalitet inden for 30 dage, respirationsinsufficiens, alvorlige bivirkninger og varighed af postoperativ indlæggelse.

Der blev ikke fundet nogen signifikant association mellem FiO_2 og postoperativ sårinfektion eller mellem FiO_2 og mortalitet. Der blev heller ikke fundet nogen signifikant association mellem niveauet af FiO_2 og de øvrige effektmål. Det ser således ikke ud til, at en høj FiO_2 har en meget stor gavnlig effekt, men det er ikke muligt at udelukke en mere beskedne gavnlige effekt med relativ risiko-reduktion på omkring 20% i forekomsten af sårinfektion ud fra det antal patienter, der indtil videre er undersøgt. Det kan desværre heller ikke udelukkes, at en høj FiO_2 medfører en højere mortalitet.

I reviewet identificerede man flere metodeproblemer i de foreliggende studier med deraf følgende betydelig risiko for bias. Baseret på GRADE-analyser [14, 15] må evidensen således anses for at være af lav kvalitet, dvs. at nye studier kan ændre på resultatet. Til sammenligning publicerede Hovaguimian *et al* i 2013 [16]

 **FIGUR 2**

Gennem forskellige kardiovaskulære mekanismer leder en høj inspireret iltfraktion til ændringer i den perifere vævsoxygening. Figuren er baseret på [6].



og Yang *et al* i 2016 [17] systematiske review om høj perioperativ FiO_2 . Hovaguimian *et al* fandt en marginalt reduceret risiko for sårinfektion med høj FiO_2 og derudover en nedsat risiko for postoperativ kvalme og opkastning, men kun for ét ud af seks effektmål. Yang *et al* havde yderligere et stort studie med, men fandt ingen signifikant association mellem en høj FiO_2 og postoperativ sårinfektion.

OXYGENBEHANDLING TIL ANDRE PATIENTGRUPPER

En høj oxygenfraktion har længe været anbefalet til forskellige grupper af akut syge og tilskadede patienter [18].

Evidensen for oxygenbehandling og hyperoxi er undersøgt hos kritisk syge patienter, der var indlagt på intensivafdeling [19, 20], patienter med traumatisk hjerneskade [19], patienter med apopleksi [19, 20], patienter, der var genoplivet efter hjertestop [19-21], og patienter med akut myokardieinfarkt (AMI) [22]. For de fire førstnævnte patientgrupper er der fundet en signifikant øget mortalitet blandt dem med hyperoxi. For patienter med AMI blev der i et Cochranereview fra 2013 derimod ikke fundet nogen signifikant forskel på dødeligheden hos patienter, som blev randomiseret til behandling med enten oxygen eller atmosfærisk luft.



Respirator og monitor med informationer om iltbehandling under universel anæstesi.

DEN KLINISKE HVERDAG

Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt overbevisende evidens for en gavnlig effekt af rutinemæssig høj FiO_2 (0,60-0,80) hos kirurgiske patienter. Antallet af patienter i studierne er dog utilstrækkeligt til at udelukke mindre, men stadig vigtige effekter, og det kan altså være relevant at gennemføre flere randomiserede studier.

Indtil yderligere evidens foreligger, anbefales det ikke rutinemæssigt at bruge højere FiO_2 end 0,40, da en højere FiO_2 (> 0,40) ikke er dokumenteret at gavne patienterne og heller ikke kan udelukkes at have en skadelig effekt.

KONKLUSION

I denne artikel belyses den eksisterende evidens for brugen af en høj perioperativ FiO_2 . Herudover er den nuværende evidens for oxygenbehandling hos andre patientgrupper kort gennemgået. Fælles for oxygenbehandling af både patienter i det perioperative forløb og andre patientgrupper er, at der ikke foreligger tilstrækkelig evidens til at anbefale en høj perioperativ FiO_2 .

SUMMARY

Trine Grodum Eskesen, Jacob Steinmetz & Lars S. Rasmussen:
Using a high inspiratory oxygen fraction during surgery
Ugeskr Læger 2016;178:V07160474

In this article we discuss the current level of evidence for using a high inspiratory oxygen fraction (0.60-0.90) during surgery. More than 7,000 patients have been included in randomized trials, but no significant beneficial effect was found in a recent meta-analysis as compared with 0.30-0.40 oxygen. A high oxygen fraction should be used to correct or prevent hypoxaemia in special situations, but the available studies do not allow a recommendation to use a high inspiratory oxygen fraction as a routine practice in surgical patients.

KORRESPONDANCE: Lars S. Rasmussen.
E-mail: lars.simon.rasmussen.01@regionh.dk

ANTAGET: 27. september 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. november 2016

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

LITTERATUR

1. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2035-42.
2. Greif R, Akca O, Horn EP et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *New Eng J Med* 2000;342:161-7.
3. Greif R, Lacy S, Rapf B et al. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91:1246-52.
4. Futier E, Marret E, Jaber S. Perioperative positive pressure ventilation: an integrated approach to improve pulmonary care. *Anesthesiology* 2014;121:400-8.
5. Wetterslev J, Meyhoff CS, Jørgensen LN et al. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD008884.
6. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Int Med* 2013;274:505-28.
7. Hafner S, Beloncle F, Koch A et al. Hyperoxia in intensive care, emer-

- gency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Ann Intens Care* 2015;5:42.
8. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M et al. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:28-33.
 9. Garcia-Botello SA, Garcia-Granero E, Lillo R et al. Randomized clinical trial to evaluate the effects of perioperative supplemental oxygen administration on the colorectal anastomosis. *Br J Surg* 2006;93:698-706.
 10. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *New Eng J Med* 1978;298:659-68.
 11. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH et al. Bench-to bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care* 2015;19:284.
 12. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP et al. Supplemental oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004;59:1016-9.
 13. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Resp Care* 2013;58:123-41.
 14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283-93.
 15. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:158-72.
 16. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N et al. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119:303-16.
 17. Yang W, Liu Y, Zhang Y et al. Effect of intra-operative high inspired oxygen fraction on surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2016;93:329-38.
 18. ATLS Student Course Manual. 9th ed. American College of Surgeons, 2012.
 19. Damiani E, Adrario E, Girardis M et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:711.
 20. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ et al. Association between arterial hyperoxia and outcome in subsets of critical illness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of cohort studies. *Crit Care Med* 2015;43:1508-19.
 21. Wang CH, Chang WT, Huang CH et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* 2014;85:1142-8.
 22. Cabello JB, Burls A, Empanaza JI et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007160.