Post intensive care syndrome

Tilde Skovkær Withen Olesen[1, 2], Mary Kruse[3], Malgorzata Pawlowicz-Dworzanska[3], Kirsten Klostergaard[1, 2] & Peter Derek Christian Leutscher[1, 2]

KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Center for Klinisk Forskning, Regionshospital Nordjylland
2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet
3) Anæstesiafsnit, Regionshospital Nordjylland

Ugeskr Læger 2017;179:V12160915

På trods af en høj 30-dagesmortalitet i forbindelse svær kritisk sygdom og intensiv terapi overlever årligt 15.000-20.000 af patienterne i Danmark [1]. Dette antal forventes at stige i årene fremover pga. både en aldrende population og forbedrede behandlingsmuligheder. Ofte er patienterne prædisponerede for udvikling af svær kritisk sygdom, bl.a. grundet høj alder, komorbiditet og livsstilsfaktorer. 30-dagesmortaliteten er fortsat høj. Hos de patienter, der overlever, er der risiko for udvikling af vedvarende neuropsykiatriske og fysiske senfølger. Disse senfølger har fået betegnelsen *post intensive care syndrome* (PICS) [2-4]. Konstellationen af de forskellige senfølger kan potentielt forekomme hos alle *post intensive* (PI)-patienter, men er særligt hyppigt rapporterede i studier med patienter med svær sepsis/septisk shock og/eller *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) [2, 5-8].

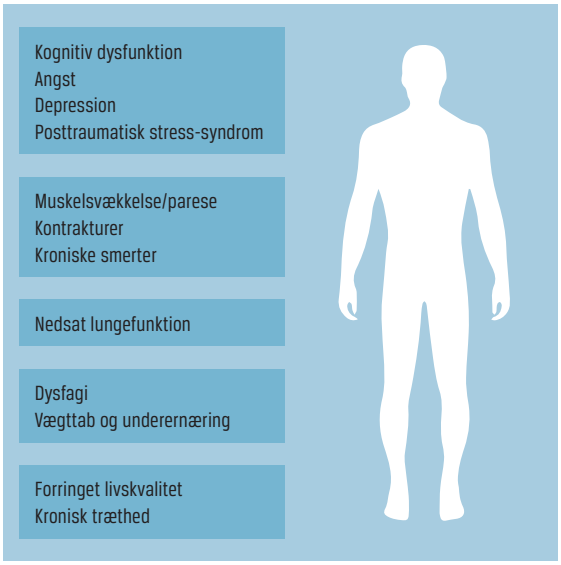
POST INTENSIVE CARE SYNDROME

Neuropsykiatriske senfølger

Depression, angst, posttraumatisk stress-syndrom (PTSD) og kognitiv dysfunktion er de væsentligste neuropsykiatriske senfølger af PICS (**Figur 1**) [2-4, 9-13]. Disse senfølger tenderer til at persistere i måneder til flere år efter udskrivelsen [7, 9-13]. Senfølgerne er associeret med nedsat dagligt funktionsniveau, forringet erhvervsevne og nedsat livskvalitet for den enkelte patient. Tilsvarende befinder de nærmeste pårørende sig ofte i en svært belastende situation i den tætte pleje- og omsorgskrævende kontakt med patienten. Familiemedlemmer til PI-patienter er i risiko for selv at få symptomer som depression, angst og PTSD, hvilket går under betegnelsen PICS-F [14].

FIGUR 1

Neuropsykiatriske og fysiske senfølger ved *post intensive care syndrome* [2-4, 9-13].



Tabel 1 viser forekomsten af psykiatriske senfølger blandt PI-patienter [7, 10-13]. Således rammes hver tredje patient af depression, angst eller begge dele. Tilsvarende ses en høj forekomst af PTSD. Tidligere psykiatrisk anamnese og erindringer om angst og psykotiske episoder under det intensive forløb er risikofaktorer for udvikling af depression, angst og PTSD [10-12]. Ligeledes forekommer der hos en stor andel af patienterne kognitiv dysfunktion i form af nedsat eksekutiv funktion og psykomotorisk hastighed samt forringet visuel hukommelse og arbejdshukommelse [2, 5, 7]. Forringelse af de kognitive funktioner opleves mest udtalt hos de patienter, der havde et højt dagligt aktivitetsniveau forud for indlæggelsen [2]. Udvikling af delirium under indlæggelse på en intensivafdeling, og i særligt grad en indlæggelse af længere varighed, prædikterer udvikling af kognitiv dysfunktion [15, 16]. Forringet eksekutivt funktionsniveau hos PI-patienter er i sig selv fundet at være associeret til efterfølgende udvikling af depression, angst, PTSD og nedsat livskvalitet [17, 18]. Tilsvarende er depression i sig selv årsag

HOVEDBUDSKABER

- Hvert år indlægges et stort antal patienter på intensivafdelinger i Danmark med efterfølgende risiko for, at de får udvikle *post intensive care syndrome* (PICS). I takt med at intensivpatienter generelt bliver ældre og mere syge og at overlevelsen øges pga. bedre behandlingsmuligheder, vil vi kunne forvente flere patienter med PICS.
- PICS er en kompleks tilstand med neuropsykiatriske senfølger, herunder depression, angst, kognitiv dysfunktion, kronisk træthed og muskelsvækkelse/-smerter med nedsat livskvalitet til følge. Den bagvedliggende patofysiologiske årsag til PICS er multifaktorielt betinget. Forekomst af delirium synes at være associeret med øget risiko for udvikling af kognitiv dysfunktion.
- Der er behov for systematisk og ensartet ambulant opfølgning efter udskrivelse af patienter i Danmark fra intensivafdelinger for at identificere patienter, der har PICS og behov for, at der iværksættes neuropsykologisk rehabilitering samt øvrige støttende foranstaltninger.

TABEL 1

Reference	Patienter og studier, n	PICS-senfølge	Metode	Forekomst
Herridge et al, 2016 [7]	1.432 og 12	Kognitiv dysfunktion	Neuropsykologiske test-batteri af forskellige kognitive domæner, WAIS-R, MMSE, MAC-5	Kognitiv dysfunktion hos 70-100% af patienterne ved hospitalsudskrivelse, 46-80% efter 12 mdr. og 20% efter 5 år
Rabiee et al, 2016 [10]	4.113 og 38	Depression	HADS-D: 58% samt andre diagnostiske instrumenter	Depression: HADS-D ≥ 8, hos 29% af patienterne efter 2-3 mdr., 34% efter 6 mdr. og 29% efter 12-14 mdr.
Nikayin et al, 2016 [11]	2.880 og 27	Angst	HADS-A: 80% samt andre diagnostiske instrumenter	Angst: HADS-A ≥ 8, hos 32% af patienterne efter 2-3 mdr., 40% efter 6 mdr. og 34% efter 12-14 mdr.
Davydow et al, 2008 [12]	1.104 og 15	PTSD	IES, PDS, DTS, TSQ, SCID-PTSD	PTSD hos 19-22% af patienterne
Stevens et al, 2007 [13]	1.421 og 24	Neuromuskulær dysfunktion: CINMA	Kliniske og elektrofysiologiske undersøgelser	CINMA hos 46% af patienterne, undersøgt under indlæggelse og/eller ved opfølgning 1-12 mdr. post-ICU

CINMA = *critical illness neuromuscular abnormalities*; DTS = Davidson Trauma Scale; HADS-A = The Hospital and Anxiety Depression Scale-Anxiety Subscale; HADS-D = The Hospital and Anxiety Depression Scale-Depression Subscale; ICU = *intensive care unit*; IES = Impact of Events Scale; MAC-5 = Memory Assessment Clinics Self-rating Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; PDS = Posttraumatic Diagnostic Scale; PICS = *post intensive care syndrome*; PTSD = posttraumatisk stress-syndrom; SCID-PTSD = Structured Clinical Interview for DSM-IV; TSQ = Trauma Stress Questionnaire; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.

Metaanalyse af studier omhandlende neuropsykiatriske og fysiske senfølger i forbindelse med udvikling af *post intensive care syndrome* blandt overlevende patienter indlagt med svær kritisk sygdom.

til kognitiv dysfunktion, og der sker således en gensidig selvforstærkende negativ påvirkning af de neuropsykiatriske senfølger i forløbet af PICS [18].

Fysiske senfølger

Af fysiske senfølger efter svær kritisk sygdom indgår et spektrum fra generel muskelsvækkelse til egentlig parese, som er associeret til *critical illness myopathy* og/eller *critical illness polyneuropathy* (Figur 1) [2, 3, 6, 7]. Den samlede betegnelse for denne gruppe af fysiske senfølger benævnes *critical illness neuromuscular abnormalities* og er rapporteret at forekomme hos 40% af PI-patienterne (Tabel 1) [13]. Den patofysiologiske årsag til disse senfølger er formentlig relateret til det systemiske inflammatoriske respons under det intensive forløb. Tillige indgår anvendelse af kortikosteroider og neuromuskulært blokerende midler som mulige faktorer. Kontrakturer, kroniske smerter, nedsat lungefunktion samt dysfagi og vægttab er andre hyppigt forekommende fysiske senfølger efter svær kritisk sygdom [3, 4, 13].

Det nedsatte fysisk funktionsniveau er i høj grad medvirkende til udvikling af neuropsykiatriske senfølger som depression og angst [7]. Ligeledes kan disse neuropsykiatriske senfølger i sig selv have en negativ effekt på patientens egen perception af de fysiske senfølger og ydermere forringe dennes motivation og indsats i et rehabiliteringsforløb.

BAGVEDLIGGENDE ÅRSAGER TIL UDVIKLING AF POST INTENSIVE CARE SYNDROME

Senfølgerne ved PICS kan som udgangspunkt relateres til patientens kritiske tilstand, der førte til indlæggelse på en intensivafdeling. De risikofaktorer, som indgår i udvikling af delirium, gælder i høj grad også for udvikling af PICS. Delirium kan betragtes som en akut stressreaktion, der signalerer, at kroppen, og i særlig grad hjernen, befinder sig i en alvorlig belastningstilstand. Delirium prædikterer mange af de senfølger, der indgår i det samlede PICS-billede, men i særlig høj grad udviklingen af kognitiv dysfunktion (**Figur 2**) [2-5, 9-16, 19, 20].

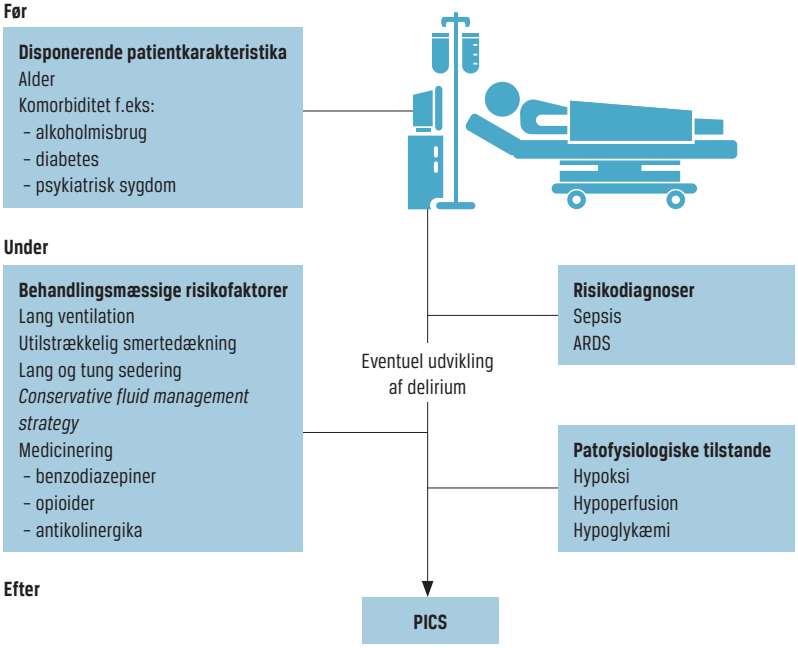
Ved sygdomsforløb som sepsis/septisk shock og ARDS fremhæves oxidativ stress og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner som en central patofysiologisk mekanisme i udvikling af septisk encefalopati og efterfølgende PICS [20]. Øvrige patofysiologiske tilstande, der indgår i udvikling af PICS, er hypoksi, hypoperfusion og dysreguleret glukoseniveau i det intensive forløb [4, 5]. Som tidligere anført indgår også prædisponerende patientfaktorer som somatisk og psykiatrisk komorbiditet, misbrug og alder i den samlede PICS-risikoprofil. Endvidere indgår flere elementer i den intensive terapi som risikofaktorer, f.eks. langvarig mekanisk ventilation, utilstrækkelig smertedækning og/eller sedering [3, 4, 9, 15, 16]. Der har i de senere år været øget opmærksomhed på mulige utilsigtede konsekvenser af *conservative fluid management strategy* som behandlingsmodalitet ved respirationssvigt. Denne behandling kan afkorte forløbet med mekanisk ventilation, men kan have den utilsigtede konsekvens, at den øger risikoen for, at patienten udvikler kognitiv dysfunktion [5].

FOREBYGGELSE OG OPFØLGNING AF POST INTENSIVE CARE SYNDROME

Som udgangspunkt er det en vanskelig opgave at fore-

FIGUR 2

Elementer i den samlede risikovurdering for *post intensive care syndrome* (PICS) [2-5, 9-16, 19, 20].



ARDS = *acute respiratory distress syndrome.*

bygge udvikling af PICS, som på mange måder i sig selv må betragtes som en konsekvens af svær kritisk sygdom. Endvidere er PICS ofte multifaktorielt betinget med flere bidragende risikofaktorer og varierende klinisk præsentation, hvilket gør det svært at intervenere specifikt med et målrettet forebyggende udkomme. Der kan dog foretages forskellige generelle præventive tiltag, som kan reducere omfang og forløb af PICS-senfølger, og som der allerede er klinisk opmærksomhed på (**Tabel 2**) [21-28]. Først og fremmest er det af altafgørende betydning med tidlig opsporing og kliniske interventioner af svær kritisk sygdom, herunder svær sepsis/septisk shock og ARDS. Tilstande med hypovolæmi og hypoksi samt dysregulering af glukose og natrium bør nøje korrigeres. En metaanalyse har vist, at tidlig indsat ergo- og fysioterapi har givet bedre livskvalitet, fysisk funktionsevne samt perifer og respiratorisk muskelstyrke og har øget antallet af respiratorfrie dage samt forkortet længden af intensiv behandling og hospitalsindlæggelse [22].

I den samlede strategi bør delirium monitoreres med anvendelse af Confusion Assessment Method Intensive Care Unit-score med fokus på tidligt indsat forebyggelse og behandling, herunder tiltag som skærmning, tæt patientkommunikation og -orientering samt søvnhygiejne, smertelindring og nøje afstemt sederingsregime i kombination med de øvrige grundlæggende intensive behandlingstiltag [23]. Om end der har været sat spørgsmålstegn ved den dokumenterede effekt af antidelirøs medicinsk behandling [24], synes der dog at være bred konsensus om rationalet for brug af risperidon, olanzapin, lavdosis haloperidol eller dexmedetomidin som tillægsbehandling af kortere varighed hos delirøse patienter med utilstrækkelig respons på nonfarmakolgisk intervention [23, 25, 26].

I Danmark er der p.t. ingen egentlig konsensus om opfølgning af patienter, som har eller er i risiko for at få PICS. Således varierer tilbud og omfang af opfølgning på de enkelte intensivafdelinger rundt om i regionerne. I flere tilfælde eksisterer et sådan specifikt tilbud ikke, men er blot en del af et normalt udskrivelsesforløb med en rehabiliteringsplan, der er baseret på en umiddelbar vurdering af patienten på stamafdelingen. Ofte inddrages vigtige oplysninger fra det tidligere intensive forløb ikke i den endelige rehabiliteringsplan, som således ikke i tilstrækkelig omfang dækker de behov, som patienten reelt måtte have i forbindelse med udvikling af PICS. Sikring af en mere sammenhængende overgang fra intensivafdeling til stationær afdeling mht. monitorering, behandling, pleje og omsorg af patienten i det samlede hospitalsforløb har derfor stor betydning [27].

Om end internationale forskning i det seneste årti har tilvejebragt megen ny vigtig viden om forekomsten af PICS, er kendskabet til effekt af forskellige former for intervention, såvel forebyggende som opfølgende, fortsat begrænset. Der er udført flere studier, men disse er ofte af heterogen karakter og metodologisk svære at sammenligne, hvilket gør det vanskeligt at overføre viden til evidensbaseret praksis [28]. Der er dog dokumentation for, at tidlig iværksat fysisk rehabilitering på intensivafdeling og stamafdeling samt efter udskrivelsen har en væsentlig positiv effekt på patienternes funktionsniveau og samtidig reducering af de neuropsykiatriske senfølger [21]. Ligeledes synes anvendelse af patientdagbøger at kunne bidrage til et positivt rehabiliteringsforløb. Endelig er der høstet gode erfaringer med psykologisk terapi til støtte af patienterne i opnåelsen af bedre selvindsigt og forståelse for de PICS-relaterede senfølger som forudsætning for at træne de nødvendige mestringsfærdigheder.

Der er brug for et sundhedsfagligt team i tilknytning til den intensivafdeling, hvor patienten har været indlagt med svær kritisk sygdom, for i ambulant regi at give patienten og de pårørende mulighed for at blive debriefet af en læge og/eller en sygeplejerske om det intensive forløb og for efterfølgende at planlægge det videre rehabiliteringsforløb hos fysioterapeut og ergoterapeut. Eftersom de neuropsykiatriske senfølger udgør en så væsentlig del af symptombilledet ved PICS, bør disse senfølger evalueres af en neuropsykolog som led i den samlede rehabiliteringsstrategi [21]. I Danmark er klinisk neuropsykologi desværre et lavt prioriteret speciale i relation til somatiske sygdomsom-

råder, og som konsekvens heraf er mulighederne for neuropsykologisk vurdering og vejledning generelt ganske begrænsede på danske sygehuse, hvor der ellers kunne være klinisk indikation for en sådan vurdering, som det f.eks. er tilfældet for patienter, der har PICS med neuropsykiatriske senfølger, herunder kognitiv dysfuntion. Mini Mental State Examination anvendes hyppigt af ergoterapeuter og praktiserende læger til screening for demens og kognitiv status. Der dog vigtigt at gøre opmærksom på, at testen ikke i tilstrækkelig grad har den nødvendige sensitivitet til undersøgelse af kognitiv funktion ved udredning for PICS [29].

Det er tilsvarende vigtigt at have opmærksomheden rettet mod forekomsten af PICS-F blandt de nærmeste pårørende [13]. Disse har ofte brug for både psykologisk støtte og støtte på anden vis, f.eks. bevilling af plejeorlov, for at kunne varetage de mange hjælpefunktioner i forbindelse med patientens rehabiliteringsforløb.

KONKLUSION

PICS er en hyppigt forekommende og sammensat tilstand med længerevarende psykiatriske, kognitive og fysiske senfølger hos patienter, som har været indlagt med svær kritisk sygdom. Tilstanden er hyppigt rapporteret i studier med patienter, der har været indlagt med svær sepsis/septisk shock og ARDS. I det intensive forløb indgår der flere patofysiologiske risikofaktorer for udvikling af PICS, ligesom præmorbiditet kan disponere for tilstanden. Den samlede risiko for udvikling af PICS kan i et vist omfang mindskes ved forskellige forebyggende tiltag. Særligt ved opsporing og intervention rettet mod akut delirium, som i høj grad prædikterer udvikling af kognitiv dysfunktion. Patienter med PICS bør have tilbud om et tværdisciplinært rehabiliteringsforløb i fysioterapeutisk og neuropsykologisk regi.

TABEL 2

Forebyggelse og opfølgning af *post intensive care syndrome* [21-28].

Forebyggelse
Tidlig intervention:
Tidlig opsporing af kritisk sygdom på afdelingen
Sepsisscore på afdelingen
Mobilt akutteam tilgængeligt
Fokus på risikopatienter:
Sepsis
ARDS
Fokus på kliniske parametre og behandling:
Blodsukkerkontrol
Kontrol af S-natriumkoncentration
Feberkontrol
Reduktion af abstinenser og smerter
Deliriumscreening samt forebyggelse:
Confusion Assessment Method Intensive Care Unit-score
Fokus på omgivelser
Tidlig rehabilitering:
Fysioterapi
Ergoterapi
Øget fokus på sedering:
Kortere afstemt sedering
Opfølgning
Opfølgende møde med læge og sygeplejerske fra en intensivafdeling
Individuelt tilrettelagt rehabiliteringsprogram
Opfølgning af specialuddannet personale, f.eks. neuropsykolog
Dagbog i intensivregi til understøttelse af hukommelse og perception af forløbet

ARDS = *acute respiratory distress syndrome.*

SUMMARY

Tilde Skovkær Withen Olesen, Mary Kruse, Malgorzata Pawlowicz-Dworzanska, Kirsten Klostergaard & Peter Derek Christian Leutscher:

Post intensive care syndrome

Ugeskr Læger 2017;179:V12160915

Patients surviving severe critical illness commonly develop post intensive care syndrome (PICS). The syndrome consists of a constellation of cognitive dysfunction, depression, anxiety and post-traumatic stress disorder combined with physical weakness. Different contributing risk factors for development of PICS have been identified. Furthermore, close family members of the patient are at risk of developing similar psychiatric manifestations. Focus should be on early preventive measures during hospitalization and post-ICU follow-up with a multidisciplinary approach.

KORRESPONDANCE: *Peter Derek Christian Leutscher.*
E-mail: p.leutscher@rn.dk

ANTAGET: 17. august 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. november 2017
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

En fuldstændig referenceliste kan rekvireres ved kontakt til forfatterne.

LITTERATUR

1. Dansk Intensiv Database. Årsrapport 2014/2015. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Kompetencecenter for Epidemiologi og Biostatistik (KCEB-) Nord, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2015.
2. Iwashyna T, Ely E, Smith D et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors and severe sepsis. JAMA 2010; 16:1787-94.
3. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. Crit Care Med 2011;39:371-9.
4. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med 2012;40:502-9.
5. Mikkelsen M, Christie J, Lanken P et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study – long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am Respir Crit Care Med 2012;185;1307-15.
6. Herridge MS, Tansey CM, Matté A et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2011;364: 1293-304.
7. Herridge M, Moss M, Hough C et al. Recovery and outcome after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. Intensive Care Med 2016;42;725-38.
8. Jones C, Griffiths RD. Mental and physical disability after sepsis. Minerva Anestesiol 2013;79:1306-12.
9. Jackson JC, Mitchell N, Hopkins R. Cognitive functioning, mental health

and quality of life in ICU survivors: an overview. Psychiatr Clin N Am 2015;38;91-104.
10. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD et al. Depressive symptoms after critical Illness: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2016;44:1744-53.
11. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry 2016;43:23-9.
12. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:421-34.
13. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med 2007;33:1876-91.
14. Jezierska N. Psychological reactions in family members of patients hospitalised in intensive care units. Anaesthesiol Intensive Ther 2014;46:42-5.
15. Davydow DS, Zatzick D, Hough CL et al. In-hospital acute stress symptoms are associated with impairment in cognition 1 year after intensive care unit admission. Ann Am Thorac Soc 2013;10:450-7.
16. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Crit Care Med 2010;38:1513-20.
17. Bienvenu J, Colantuoni E, Mendez-Tellez P et al. Cooccurrence of and remission from general anxiety, depression and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. Crit Care Med 2015;43:642-53.
18. Duggan MC, Wang L, Wilson JE et al. The relationship between executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: Results from the BRAIN-ICU investigation. J Crit Care 2017;37:72-9.
19. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med 2013;369: 1306-16.
20. Streck EL, Comim CM, Barichello T et al. The septic brain. Neurochem Res 2008;33:2171-7.
21. Parker A, Sricharoenchai T, Needham DM. Early rehabilitation in the intensive care unit: preventing physical and mental health impairments. Curr Phys Med Rehabil Rep 2013;1:307-14.
22. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2013;41:1543-54.
23. National Institute for Health and Excellence guidelines. Delirium: prevention, diagnosis and management. National Institute For Health and Care Excellence, London, 2010.
24. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013;41:263-306.
25. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CD005594.
26. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1460-8.
27. Häggström M, Bäckström B. Organizing safe transitions from intensive care. Nurs Res Pract 2014;2014:175314.
28. Jensen JF, Thomsen T, Overgaard D et al. Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intens Care Med 2015;41; 763-75.
29. Pfoh E, Chan KS, Dinglas VD et al. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. Clin Care 2015; 19:220-31.