

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V11190663

# Inhalationsanæstetika som sedation af intensivpatienter i respirator

Susanne K. Rysgaard Andersen & Frank Østergaard Hansen

Afdelingen for Operation og Anæstesiologi, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Ugeskr Læger 2020;182:V11190663

Kritisk syge patienter i respirator kan have behov for sedation. Enten for at de kan samarbejde og modtage behandlingen eller for patientkomfort for at nedsætte angst og smerte. I Danmark bliver intensivpatienter, som er i respirator og har behov for sedation, traditionelt sederet via kontinuerlig intravenøs administration af propofol/midazolam og opioid.

### HOVEDBUDSKABER

- Sevofluran anvendes til generel anæstesi på operationsstuen.
- Sevofluran kan anvendes til sedation af intensivpatienter i respirator via Anaesthetic Conserving Device.
- Inhalations sedation er mere målbar og styrbar end intravenøs sedation og kan have behandlingsmodulerende egenskaber.

Dyb sedation kan forlænge antallet af dage i respirator og dage, hvor patienterne er indlagt på en intensivafdeling. Ved sedation og længerevarende respiratorbehandling er der øget risiko for tilstødende infektioner, f.eks. ventilatorassocieret pneumoni. Det kan blive nødvendigt med andre organunderstøttende behandlinger, f.eks. dialyse og behandling med kredsløbsstabiliserende medikamenter [1-3].

Sedationsniveauet vurderes ud fra f.eks. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)-score [4]. Administrationen af sedativa justeres afhængigt af ønsket sedationsdybde. Intensivpatienter har organpåvirkning/multiorgansvigt, og den normale elimination af lægemidler er påvirket. Når sedationen seponeres, er opvågningen uforudsigelig og kan vare fra timer til mange dage. Den akkumulerede medicin i vævet er ikke umiddelbart målbar, og patienterne kan være overdoserede [2]. Opvågningen kan være så langvarig, at der opstår bekymring om patienternes cerebrale status, og dette medfører ofte unødvendige undersøgelser, f.eks. CT af cerebrum [3].

I Danmark er der knap 30.000 intensivindlæggelser om året, fordelt på 43 intensivafdelinger, og 46,5% behandles med respirator. Der modtages patienter fra mange specialer og 30-dagesmortaliteten er 20,9% [5].

Det er oplagt at foretage sedation med mere styrbare og målbare medikamenter. Opvågningen for de patienter, som bliver sederet, kan muligvis forkortes. Mange steder i udlandet anvendes der inhalationssedation til intensivpatienter i respirator.

I denne artikel gennemgås sedation af intensivpatienter i respirator med inhalationsanæstetika. Behandlingsmetoden er ny i Danmark, og der anvendes sevofluran. Der perspektiveres til sygdomme/tilstande, hvor denne behandlingsmetode i fremtiden måske kan få en mere fremtrædende plads.

## APPARATUR

### Inhalationsanæstetika på intensivafdeling

Inhalationsanæstetika anvendes på anæstesiapparater på operationsstuen til vedligeholdelse af generel anæstesi sammen med opioider efter intravenøs anæstesiindledning. Sevofluran optages via lungerne til blodet og kommer via cirkulationen til organer og væv. Langt størstedelen af cardiac output fordeles til karrige organer som lever, hjerte, nyrer og centralnervesystem. En mindre del går til muskelgrupper og den mindste del til fedt og karfattige organer. Sevofluran udskilles næsten fuldstændigt gennem lungerne, og kun 5% metaboliseres via leveren [6].

En respirator på en intensivafdeling kan bedre og mere skånsomt ventilere lunger, som enten er akut eller kronisk syge, end et anæstesiapparat kan.

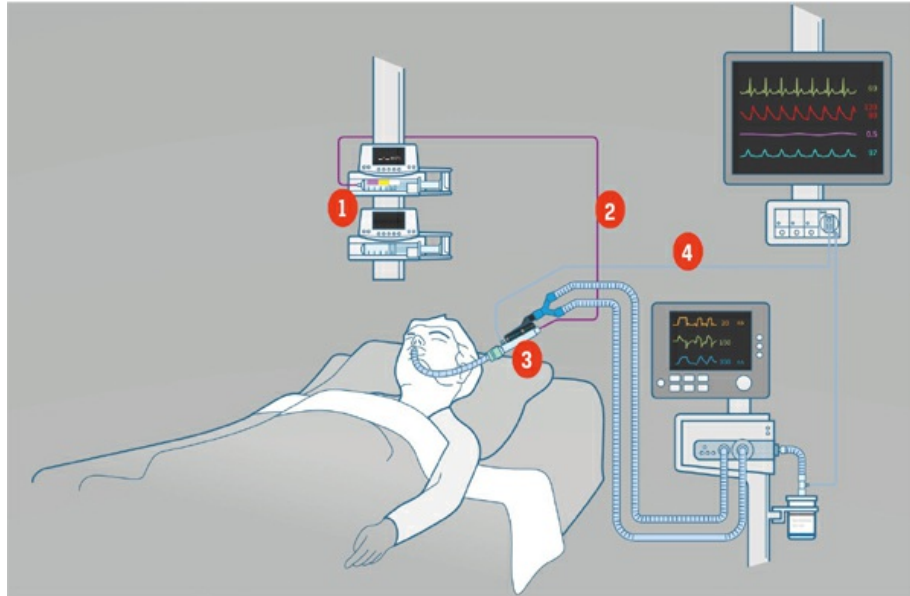
Anaesthetic Conserving Device (**Figur 1**) er et lille anæstesisystem, som kan anvendes med en respirator på intensivafdelinger. Den kan fordampe sevofluran og isofluran. Anaesthetic Conserving Device er et svensk produkt og anvendes i store dele af verden [7]. På markedet er der et tysk produkt, MIRUS Controller, som også kan administrere inhalationsanæstetika sammen med en respirator på intensivafdelinger. I denne artikel beskrives kun Anaesthetic Conserving Device.

**FIGUR 1** / Anaesthetic Conserving Device er kompatibel med en respirator på en intensivafdeling. Den kan fordampe inhalationsanæstetika, sevofluran og isofluran, som tilføres via en infusionslange. Anaesthetic Conserving Device fungerer også som bakteriefilter og heat and moisture exchanger filter til bevarelse af fugt og varme i de nedre luftveje.



Anæstesisystemet placeres mellem den endotrakeale tube og Y-stykket på respiratorslangerne. Den fungerer som bakteriefilter og heat and moisture exchanger filter for at bevare fugt og varme i de nedre luftveje. Via en infusionslange tilføres Anaesthetic Conserving Device flydende sevofluran, som fordamper, hvorefter patienten inhalerer anæstesigassen med inspirationen (**Figur 2**). Sedation med inhalationsgas er styrbart, da end-tidal sevofluran monitoreres via en måler på ekspirationsluften og en tilhørende monitor (**Figur 3**). End-tidal sevofluran angives i minimum alveolar concentration (MAC)-værdi eller i procent. Sedationsdybden monitoreres og vurderes med RASS-score og MAC-værdi. Disse justeres ved at øge/sænke infusionshastigheden af sevofluran til Anaesthetic Conserving Device [7]. Når sevofluran anvendes som sedation af intensivpatienter i respirator er MAC-værdien lavere end ved anæstesiindledning/anæstesivedligeholdelse på en operationsstue [2]. Anaesthetic Conserving Device reflekterer ca. 90% af den ekshalerede gas, hvorefter der sker en genindåndning [7], hvilket medfører et reduceret forbrug af anæstesimiddel [2]. Metaboliseringen og udskillelsen af sevofluran fra plasma er hurtig og stemmer overens med reduktionen i end-tidal sevofluran, når sedationen seponeres [8].

**FIGUR 2 /** Forenklet opsætning af Anaesthetic Conserving Device 1. Infusionsprøjte med sevofluran. 2. Infusion af sevofluran til Anaesthetic Conserving Device. 3. Anaesthetic Conserving Device. 4. Opsamling af gas i ekspirationsluften. Skitsen er udleveret af forhandleren af Anaesthetic Conserving Device. Nummereringen er foretaget af forfatterne.



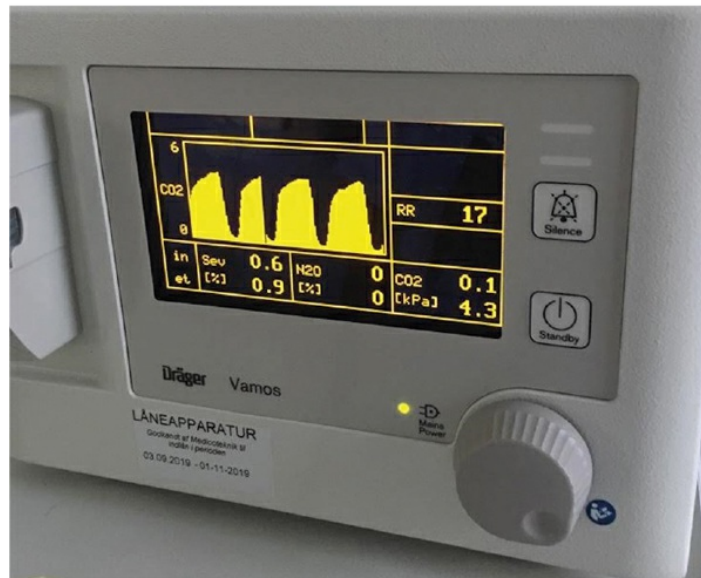
## INHALATIONSSEDATION VERSUS INTRAVENØS SEDATION

### Opvågning

Anæstetisigas akkumuleres ikke i vævet og kan udluftes, når sedationen seponeres, i modsætning til intravenøse anæstetimidler. I et review fra 2017 har man inkluderet otte små randomiserede studier med i alt 610 postoperative hjertekirurgiske patienter. Studiets resultater tyder på, at der er hurtigere opvågning og ekstubering efter seponering af inhalationssedation end efter intravenøs sedation. Der er ikke påvist forskel i indlæggelsestiden på intensivafdeling eller hospital [9].

I et andet systematisk review og en metaanalyse fra 2017 undersøgte man i en subgruppe korterevarende (< 24 timer) og længerevarende sedation (> 24 timer). I subgruppen blev fire randomiserede studier med i alt 181 patienter analyseret. Patienterne blev sederet med enten inhalationssedation eller intravenøs sedation. Den tidsmæssige forskel på, hvornår patienterne vågner, og hvornår de kan ekstuberes efter seponering af sedation, tiltager, jo længere sedationen med henholdsvis inhalationssedation og intravenøs sedation varer, og tiden er kortest efter inhalationssedation [10].

**FIGUR 3 /** Monitoren måler end-tidal sevofluran på ekspirationsluften hos en intensivpatient i respirator. Når inhalations-sedationen seponeres, kan reduktionen i sevofluran følges på monitoren. End-tidal CO<sub>2</sub> og respirationsfrekvens måles også.



I 2011 viste et randomiseret studie, at daglige justeringer i administrationen af opioid/sedativa er lavere ved inhalationssedation. Opioidforbruget 24 timer efter ekstubering ser ud til at være reduceret. Inklusionskriteriet var en forventning om > 24 timers sedation. Samlet blev der inkluderet 60 patienter, og 47 patienters forløb blev analyseret [11].

Opvågning efter sedation er multifaktoriel, og polyfarmaci, farmakokinetik og patienternes komorbiditet kan have indflydelse på opvågningen [2]. Studierne med inhalationssedation er meget små både kvalitativt og kvantitativt, og evidensen for inhalationssedation er meget lav. Det tyder på, at opvågning efter inhalationssedation er hurtigere end efter intravenøs sedation. Større randomiserede kontrollerede forsøg ønskes til belysning af dette [12].

Et retrospektivt studie med 200 kritisk syge kirurgiske patienter, som fik længerevarende sedation (> 96 timer), har vist lavere hospitalsrelateret mortalitet og 365-dagesmortalitet i isoflurangruppen end i propofol-/midazolamgruppen [13].

### Sygdomme og tilstande

Overlevende, som fik hjertestop uden for hospitalet, og som blev sederet med sevofluran (og behandlet med modificeret temperatursænkning til 36 °C), var kortere tid i respirator og havde færre indlæggelsesdage på både intensivafdeling og hospital end overlevende efter hjertestop behandlet med intravenøs sedation og køling til mellem 32°C-34°C. Derudover var incidensen af delirium reduceret i forhold til intravenøs sedation [14]. Sedation med isofluran har også vist hurtigere opvågning efter hjertestop [15]. Efter hjertestop kan hurtig opvågning gøre det muligt

tidligt i forløbet at vurdere prognosen for mulige følgesygdomme.

Mere end 20% af de patienter, der har behov for mekanisk ventilation, mens de er på intensivafdelingen, har acute respiratory distress syndrome (ARDS), og mortaliteten er høj [16, 17]. Ætiologien til ARDS er hyppigst sepsis, som er udgået fra enten lungerne eller andre organsystemer. Patofysiologisk ses diffus alveolær skade, som er forårsaget af alveolær inflammation, ødem og epitelskade [18]. Eksperimentelle modeller af ARDS har vist, at inhaleret sevofluran har immunmodulerende virkninger og derved forbedrer gasudvekslingen [19-21], reducerer alveolært ødem [21] samt dæmper lungebetændelse og systemisk betændelse [22, 23]. Det er også påvist i et mindre pilotstudie, at sevofluran forbedrer oxygenering og reducerer markører for epitelskade og inflammation i forhold til midazolam [24]. Der afventes større studier, før man ved, om sevofluran er en mulig behandlingsmodalitet ved ARDS.

Refraktær status astmatics og livstruende bronkospasmer hos børn kan behandles med inhalationsanæstetika, isofluran og sevofluran, som har bronkodilaterende egenskaber. Der kommer hurtigt bedring i gasudvekslingen og peak inspiratory pressure [25, 26]. Der foreligger ingen nyere studier med voksne. Både børn og voksne vil i denne tilstand som oftest have behov for dyb sedation, og når der anvendes inhalationssedation, behandles bronkospasmerne samtidig. Hos voksne patienter, som har KOL i eksacerbation og behov for respiratorbehandling, kan man muligvis behandle bronkospasmer med inhalationssedation og derved afkorte forløbet.

Et mindre studie har vist, at kritisk syge børn kan sederes effektivt med sevofluran, hvis de efter fire døgn fortsat er svære at sedere med konventionel intravenøs sedation. I løbet af den første time kunne der reduceres i intravenøst administrerede sedativa. I studiet blev der anvendt Bispectral Index Score (BIS) til objektiv måling af sedationsdybde. BIS har vist forbedret sedation efter påbegyndelse af sevofluranbehandling [27].

Sedation af voksne patienter, der er indlagt på intensivafdelinger, er indimellem udfordrende, f.eks. når det gælder stofmisbrugere og patienter med alkoholoverforbrug. Intravenøst administrerede sedativa kan kræve et volumen, som kan kompromittere kredsløbet og måske medføre behov for kredsløbsstabiliserende medikamenter. Inhalationssedation kan muligvis gøre sedationen af denne type patienter mere stabil, og dermed opnås et mindre behov for justeringer af sedativa.

## DISKUSSION

Patienter i respirator kan være vågne. Inhalationssedation kan anvendes til patienter, som i forvejen har et behov for at blive sederet.

### Fordele

Inhalationssedation er blevet nemmere at administrere og kan anvendes sammen med en

respirator på intensivafdelingerne. Tidligere skulle patienterne flyttes til en operationsstue og et anæstesiapparat, hvis sygdommen var så refraktær, at man ønsker at benytte inhalationsanæstetika som behandling, f.eks. ved livstruende bronkospasmer. Det er ikke uden risiko at transportere akut kritisk syge patienter rundt. Derudover kan en respirator mere skånsomt ventilere lungesyge patienter end et anæstesiapparat. Ved interhospital/intrahospital transport har udstyret en størrelse, som gør det muligt at medbringe.

Inhalationsanæstetika akkumulerer ikke i vævet. Anæstesigas er målbar og styrbar via en monitor. Eliminationen sker ved udluftning gennem respirationen, uafhængigt af intensivpatienternes øvrige organsvigt, og opvågningen efter inhalations sedation sker formentligt hurtigere. Inhalationsanæstetika kan have behandlingsmodulerende egenskaber ved ARDS. Der er studier på vej om ARDS og sevofluran.

## Ulemper

Der er ikke påvist alvorlige neurologiske eller organtoksiske bivirkninger ved lavdosisinhalations sedation. Inhalations sedation er kontraindiceret ved malign hypertermi og forhøjet intrakranielt tryk. Der er kasuistiske meddelelser om renal dysfunktion med polyuri [28]. Derudover kan der være en stigning i  $p\text{CO}_2$  [7]. Som ved andre sedativa kan der blive behov for at ordinere kredsløbsstabiliserende medikamenter.

## KONKLUSION

Inhalationsanæstetika, som anvendes til sedation af intensivpatienter i respirator, kan have farmakologiske fordele sammenlignet med intravenøs sedation. Resultaterne af flere studier tyder på, at opvågningen og tid til ekstubation er kortere efter inhalations sedation end efter intravenøs sedation, og at der kan være behandlingsmodulerende egenskaber.

De foreliggende studier er små og ikke homogene. De største af studierne er med postoperative hjertekirurgiske patienter. I fremtidige større og bedre studier, f.eks. randomiserede kontrollerede studier med kritisk syge medicinske og kirurgiske intensivpatienter, må det afgøres, om inhalations sedation gavner patienterne og er sikkert at anvende.

Korrespondance: *Susanne K. Rysgaard Andersen*. E-mail: [susanne.r.andersen@gmail.com](mailto:susanne.r.andersen@gmail.com)

Antaget: 23. marts 2020

Publiceret på Ugeskriftet.dk: 6. april 2020

Interessekonflikter: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

Litteratur: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

---

**SUMMARY****Inhaled sedation for patients in the intensive care unit**

*Susanne K. Rysgaard Andersen & Frank Østergaard Hansen:*

Ugeskr Læger 2020;182:V11190663

Volatile anaesthetics can be used for sedation in mechanical ventilated patients in the intensive care unit (ICU). Anaesthetic Conserving Device allows sevoflurane to be vaporised using a critical care ventilator. When comparing inhaled volatile sedation with intravenous sedation it shows, that there is a shorter time to wake-up, reduced extubation time and shorter stay in the ICU, and this is underlined in this review. The treatment is globally used in hospitals, in Denmark it is new. Sevoflurane has some properties, which may be useful in the therapy of some diseases, for example acute respiratory distress syndrome and bronchospasm.

**LITTERATUR**

1. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
2. Laferriere-Langlois P, d'Aragon F, Manzanarez W. Halogenated volatile anesthetics in the intensive care unit: current knowledge on an upcoming practice. *Minerva Anesthesiol* 2017;83:737-48.
3. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusion in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
4. Sedationsstrategi – målrettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom. Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin, 2014. [www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2015/09/Sedationsstrategi-bilag-sept15.pdf](http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2015/09/Sedationsstrategi-bilag-sept15.pdf) (15. sep 2019).
5. Dansk Intensiv Database. Årsrapport 2017/2018. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/specifikke-procedurer/intensiv-database/> (15. sep 2019).
6. Forman SA, Ishizawa Y. Inhaled anesthetic pharmacokinetics: uptake, distribution, metabolism, and toxicity. I: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA et al, red. *Miller's anesthesia*. 8 ed. Saunders, 2014: 638-69.
7. Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device "AnaConDa" for delivering volatile anesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput* 2018;32:595-604.
8. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using delivery system (AnaConDa) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2014;80: 655-65.
9. Spence J, Belly-Côte E, Donald S et al. Efficacy and safety of inhaled anaesthetic for postoperative sedation during mechanical ventilation in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118:658-69.
10. Kim HY, Lee JE, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:49 e8976.
11. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011;37: 933-41.
12. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M et al. Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with



- standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: a meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg* 2017;124: 1190-9.
13. Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J et al. Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:6-13.
  14. Bos AT, Muijters Q, Janssen L. Sevoflurane combined with a modified cooling strategy significantly, icu and hospital length of stay in post-cardiac arrest survivors. *Interv Cardiol* 2019;11:35-42.
  15. Krannich A, Leither C, Engels M et al. Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: an observational propensity-matched study. *Crit Care Med* 2017;45:e384-e390.
  16. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al, ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
  17. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al, LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315:788-800.
  18. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
  19. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L et al. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:455-63.
  20. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC et al. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology* 2009;111: 1238-48.
  21. Schläpfer M, Leutert AC, Voigtsberger S et al. Sevoflurane reduces severity of acute lung injury possibly by impairing formation of alveolar oedema. *Clin Exp Immunol* 2012;168:125-34.
  22. Suter D, Spahn DR, Blumenthal S et al. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg* 2007;104:638-45.
  23. Steurer M, Schläpfer M, Steurer M et al. The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 2009;155:224-30.
  24. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:792-800.
  25. Manathon P, Kofke WA. Toxicity of inhaled agents after prolonged administration. *J Clin Monit Comput* 2018;32:651-66.
  26. Turner DA, Heitz D, Cooper MK et al. Isoflurane for life-threatening bronchospasm: a 15-year single-center experience. *Respir Care* 2012;57:1857-64.
  27. Mencía S, Palacios A, García M et al. An exploratory study of sevoflurane as an alternative for difficult sedation in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:335-41.
  28. Cabibel R, Gerard L, Maiter D et al. Complete nephrogenic diabetes insipidus after prolonged sevoflurane sedation: a case report of 3 cases. *A A Pract* 2019;12:155-9.