

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210306

Generaliseret, symmetrisk muskelsvaghed hos overlevende efter intensiv terapi

Helene Korvenius Nedergaard¹, Stine Estrup², Anders Storgaard³ & Hatice Tankisi⁴

1) Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling, Syddansk Universitetshospital Kolding, 2) Anæstesi- og Operationsklinikken 4013, Juliane Marie Centret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Bedøvelse og Intensiv Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, 4) Neurofysiologisk Klinik, Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V04210306

HOVEDBUDSKABER

- Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) er generaliseret, symmetrisk muskelsvaghed i forbindelse med kritisk sygdom og kan persistere i flere år.
- ICUAW medfører øget morbiditet og mortalitet, nedsat livskvalitet og tab af uafhængighed i hverdagen.
- Erkendelse af tilstanden, fokus på individuel rehabilitering og støtte i hverdagen er vigtigt.

I Danmark er der ca. 14.500 indlæggelser på intensivafdelinger om året, og 30-dages mortaliteten ligger omkring 20%. Med den teknologiske og medicinske udvikling i de seneste årtier har fokus inden for intensiv terapi flyttet sig fra overlevelse til en stor interesse for det liv, patienterne overlever til. Det er blevet tydeligt, at det kan tage meget lang tid at komme sig efter en indlæggelse på en intensivafdeling. Patienternes fysiske funktionsniveau risikerer at blive alvorligt forringet efter kritisk sygdom. En medvirkende årsag kan være intensive care unit-acquired weakness (ICUAW), som kendetegnes af en generaliseret, symmetrisk muskelsvaghed, som påvirker respirations- såvel som ekstremitetsmuskulatur (proksimale muskelgrupper mere end distale) [1], hvorimod ansigts- og øjenmuskulatur oftest ikke afficeres. Der ses ingen demyelinisering i modsætning til ved f.eks. Guillain-Barrés syndrom [2].

ICUAW blev først beskrevet i 1980'erne og har igennem årene haft en del forskellige betegnelser, f.eks. critical illness polyneuropathy (CIP), critical illness myopathy (CIM), acute necrotizing myopathy of intensive care eller critical illness neuromuscular syndrome [3]. Da der oftest er tale om både neuro- og myopati, og da det kan være vanskeligt at diagnosticere og skelne disse to fra hinanden i klinisk praksis, er det internationalt vedtaget at anvende betegnelsen ICUAW [3]. På nuværende tidspunkt er der ikke konsensus om de diagnostiske kriterier for ICUAW, og det præcise omfang af tilstanden kendes derfor ikke. I systematiske review rapporteres der om en prævalens på 25-100%, afhængigt af hvilke specifikke populationer, undersøgelsesmetoder og skæringsværdier der anvendes [2].



En 81-årig mand var indlagt på en intensivafdeling med hypoksisk respirationsinsufficiens pga. COVID-19. Han blev respiratorbehandlet og trakeostomeret. På billedet havde han været respiratorbehandlet i 40 dage og var i langsom fremgang. Han havde udtalt intensive care unit-acquired weakness og behov for støtte fra tre personer ved mobilisering til stående stilling. Billedet bringes med tilladelse fra patienten.

ICUAW kan have meget alvorlige konsekvenser for patienterne og er associeret med forringet livskvalitet [4], øget morbiditet og øget mortalitet, også efter udskrivelsen fra intensivafdelingen og fra hospitalet [5]. Størstedelen af patienterne på intensivafdelinger er ældre, og for dem kan en forværring i fysisk funktionsniveau betyde et stort tab af uafhængighed i hverdagen, behov for (øget) hjemmehjælp eller flytning til plejehjem.

Den fysiske funktion genvindes i et vist omfang over tid, dog har et større prospektivt studie vist, at svækkelsen kan persistere i op til to år efter udskrivelsen fra hospitalet [4]. Derfor vil mange læger også møde patienter, som har svært nedsat fysisk funktionsniveau efter udskrivelsen fra en intensivafdeling. Når patienter udskrives fra en intensivafdeling til stamafdelingen, kan de være så påvirkede af ICUAW, at de knapt nok kan trække i klokkesnoeren for at tilkalde hjælp.

Ætiologien for ICUAW har vist sig at være vanskelig at afklare. For nuværende har man ikke kunnet identificere en specifik årsag til ICUAW, andet en kritisk sygdom i sig selv (forstået som sepsis, multiorgansvigt og systemisk

inflammation) [3, 6] og dennes behandling. Kritisk sygdom er en katabol tilstand med reduceret proteinsyntese og øget proteinnedbrydning, og dette bidrager i kombination med langvarig immobilisering til muskelatrofi og -svækkelse [1]. Muskelbiopsier fra patienter med ICUAW har vist nekrose, inflammation og infiltration af muskeltvæv med fedtvæv og fibrotisk væv [7]. Påvirkning af mikrocirkulationen kan medføre ødem, reduceret ilttilførsel, ekstravasation af leukocytter og hypoperfusion, hvilket kan medføre mitokondriel dysfunktion og neuronskade [1]. Nyere resultater tyder på, at kompromitteret autofagi (en proces, som har til formål at fjerne beskadigede cellulære komponenter) under kritisk sygdom også kan være en bidragende faktor [1].

RISIKOFAKTORER

Der findes på nuværende tidspunkt ikke en effektiv behandling af ICUAW, og derfor er minimering af patienternes eksponering for risikofaktorer af største vigtighed. Risikofaktorerne kan inddeles i modificerbare og ikkemodificerbare. De modificerbare risikofaktorer kan ses som en række fokuspunkter for forsøg på optimering af behandlingen, og de ikkemodificerbare kan ses som punkter, der bør medføre øget opmærksomhed på ICUAW hos den pågældende patient [1, 8]. Det skal bemærkes, at de fleste risikofaktorer i høj grad er korrelerede, og der derfor er risiko for konfundering (Tabel 1).

TABEL 1 Risikofaktorer for intensive care unit-acquired weakness.

Ikkemodificerbare risikofaktorer

Høj sygdomssværhedsgrad ved indlæggelse [6-8]
Systemisk inflammation, sepsis, multiorgansvigt som årsag til indlæggelse [6-8]
Langvarig respiratorbehandling, langvarigt sygdomsforløb [9-11]
Kvindeligt køn [10, 11]
Høj alder [10, 11]
Præmorbid funktionsindskrænkning, f.eks. parese [12]
Generel skrøbelighed [12]

Modificerbare risikofaktorer

Hyperglykæmi under indlæggelsen [8]
Adskillige lægemidler, f.eks. vasoaktive stoffer, især betaagonister [9], visse antibiotika [8]
Kortikosteroid: kontroversielt og en evt. negativ effekt kan være medieret af hyperglykæmi [13]
Neuromuskulært blokerende stoffer: effekten er kontroversiel [8, 14]
Sedation, især dyb sedation [15]
Immobilisering, især langvarig [1]

DIAGNOSE

ICUAW er en eksklusionsdiagnose. Ofte vil diagnosen hvile på den typiske kliniske præsentation, som er generaliseret, symmetrisk muskelsvaghed, som involverer respirations- og ekstremitetsmuskulatur, særligt de proksimale muskelgrupper, men ikke ansigts- og øjenmuskulatur. ICUAW kan oftest udelukkes, hvis der er tegn på neurologisk sygdom, f.eks. Babinskis refleks, hvis ansigtsmuskulaturen er involveret, eller hvis muskelsvækkelsen er asymmetrisk [16].

Medical Research Council har udviklet en skala, MRC-skalaen, til diagnosticering af ICUAW. Den er baseret på manuel testning af kraft i 12 forskellige muskelgrupper, seks på hver side af kroppen, hvilket samlet kan give maksimalt 60 point, og hvor en score på 48 eller derunder indikerer ICUAW [17]. Begrænsningen er, at testningen kræver fuld Kooperation fra patienten, hvilket kan være vanskeligt at opnå, så længe patienten er indlagt på en intensivafdeling. Et studie af patienter på intensivafdeling viste, at 75% ikke var i stand til at deltage i testningen [18].

Håndgrebsdynamometri kan være en hjælp, når man skal stille diagnosen. Værdier på under 11 kg hos mænd og 7 kg hos kvinder indikerer ICUAW [16]. Denne test er simpel, men kræver også fuld Kooperation fra patienten.

Lumbalpunktur er oftest ikke nødvendig. Hvis den foretages, ses spinalvæsken oftest at være normal eller med let forhøjet proteinniveau [16]. Blodprøver er uspecifikke, kreatininkinaseniveauet kan være normalt eller let forhøjet, og myoglobinniveauet kan være let forhøjet. Muskelbiopsier er ofte ikke indicerede, medmindre der er tvivl om diagnosen [16].

Hvis der er interesse i at afklare den myopatiske komponent (CIM) versus den neuropatiske (CIP), eller hvis der er tvivl om diagnosen, kan elektrofysiologisk diagnosticering foretages i samarbejde med en neurologisk/neurofysiologisk afdeling. Her vil man anvende nålelektromyografi og nerveledningsundersøgelser [19-21].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Det er relevant at overveje en række neurologiske sygdomme i den diagnostiske fase. Hvis der er tvivl om diagnosen, bør man sørge for et tæt samarbejde med neurologisk/neurofysiologisk afdeling. I Tabel 2 nævnes de hyppigste relevante eksempler, men listen er ikke udtømmende.

TABEL 2 Differentialdiagnoser med kliniske karakteristika, som adskiller diagnosen fra intensive care unit-acquired weakness.

Differentialdiagnose	Kliniske karakteristika
Guillain-Barrés syndrom	Oftest involvering af kranienerver, bulbær parese, rygsmerter, neurogene smerter I spinalvæsken ses øget protein og der er oftest tale om en demyeliniserende tilstand ved ENG
Amyotrofisk lateral sklerose	Initial muskelatrofi, i nogle tilfælde fascikulationer, normale eller hyperaktive dybe senereflekser, akutte og kroniske neurogene ændringer på elektromyografi
Myasthenia gravis	Oftest normale dybe senereflekser, involvering af kranienerver, bulbær parese, positive acetylkolinreceptorantistoffer Diagnosen støttes af elektrofysiologisk undersøgelse: repetitiv nerve-stimulation hvor der ses dekrement
Rygmarvsskade	Komplet eller inkomplet tab af muskelfunktion, sensorisk og autonom funktion under niveauet for skaden Diagnosen støttes ofte væsentligt af anamnesen
Porfyri	Oftest ledsaget af kraftige mavesmerter, opkast og/eller forstoppelse, smerter i muskulaturen, psykiske symptomer: angst, uro og søvnløshed, evt. tab af følesans, evt. kramper Diagnosen støttes af blodprøver, urinprøver og ENG
Botulisme	Kranienerveinvolvering, autonom dysfunktion: mundtørhed, urinretention, debuterer oftest med synsforstyrrelser, tale- og synkebesvær, paralytisk ileus Der kan ses ptose, dilaterede lysstive pupiller Diagnosen støttes af elektrofysiologisk undersøgelse: repetitiv nervestimulation hvor der ses inkrement efter maksimal voluntær kontraktion eller højfrekvent stimulation
Myastent Lambert-Eatons syndrom	Sjælden autoimmun muskelsvindssygdom, gradvist indsættende muskelsvaghed, ofte debut i bækken- og lårmuskulatur Mundtørhed er karakteristisk Ca. 1/2 af tilfældene er associeret med underliggende cancer, især lungecancer Præsynaptisk voltage-gated calciumkanal-antistoffer kan ofte påvises i blodprøverne Diagnosen støttes af elektrofysiologisk undersøgelse: repetitiv nerve-stimulation, hvor der ses inkrement efter maks. voluntær kontraktion eller højfrekvent stimulation

ENG = nerveledningsundersøgelse.

BEHANDLING OG FOREBYGGELSE

I et systematisk review har man gennemgået farmakologiske interventioner til forebyggelse og behandling af ICUAW [22]. I de inkluderede studier havde man testet effekten af anabole steroider, væksthormon, propranolol (betablokerende medicin), immunglobulin og glutamin. Enkelte studier indikerede en effekt, men de fleste studier var prægede af en høj risiko for bias, og man anvendte surrogatendemål. P.t. er der ikke evidens for farmakologisk forebyggelse eller behandling af ICUAW [22].

Immobilisering er som nævnt en væsentlig modifierbar risikofaktor for ICUAW [1]. Flere studier har vist, at mobilisering af patienter under indlæggelsen på en intensivafdeling er mulig og kan gøres sikkert, også meget

tidligt i forløbet, hvor patienten muligvis stadig har behov for f.eks. vasopressor- eller respiratorbehandling [6, 23]. Flere studier indikerer, at mindre sedation og mere fysisk aktivitet medfører mindre ICUAW og dermed bedre fysisk funktionsniveau ved udskrivelsen [6, 23-25]. Der er dog også studier, hvor man ikke har fundet nogen positiv effekt af aktiv mobilisering under indlæggelsen [26, 27]. I et studie, der er publiceret for ganske nylig, har man undersøgt effekten af neuromuskulær elektrisk stimulation hos kritisk syge patienter og fundet en positiv effekt på bevarelse af muskelmasse, om end ikke muskelstyrke [28]. Denne eller lignende behandlinger kan måske i fremtiden bidrage til forebyggelse og behandling af ICUAW.

Specifikke træningsinterventioner efter udskrivelsen har også været undersøgt, men effekten har være begrænset [29]. I systematiske review på området har man fundet modstridende resultater og studier af generel lav kvalitet [30]. Det er dog vanskeligt at forestille sig, at fysioterapi, træning og rehabilitering ikke skulle have en vis positiv effekt, om end det optimale format ikke er fastlagt endnu.

PERSPEKTIV

ICUAW påvirker mange patienter, der er indlagt på intensivafdelinger, og øger sygelighed, dødelighed og risiko for genindlæggelse samt giver tab af uafhængighed i dagligdagen og nedsat livskvalitet [1, 5]. For nuværende er det ikke en etableret praksis at screene systematisk for ICUAW ved udskrivelsen fra en intensivafdeling. Effektiv forebyggelse, behandling eller rehabilitering er ikke fastlagt endnu. Et øget fokus på patienternes individuelle behov for rehabilitering og øget støtte i dagligdagen er nødvendig på både intensivafdelinger, de hospitalsafdelinger, hvor man modtager patienter fra intensivafdelinger, og i almen praksis efter udskrivelsen. Derfor er viden om eksistensen og konsekvenserne af ICUAW vigtig på tværs af de allerfleste specialer.

I disse år er der fokus på at minimere brugen af sedation på intensivafdelinger og samtidig øge aktiv mobilisering under indlæggelsen. Dette kan muliggøre mere forskning i ICUAW, når det drejer sig om både ætiologi, forebyggelse og behandling. Samarbejde på tværs af specialer, f.eks. intensiv terapi og neurofysiologi, kan give os en mere detaljeret viden om patofysiologi og diagnosticering. Forhåbentlig vil det en dag blive muligt at forebygge, diagnosticere og behandle ICUAW til glæde for kritisk syge patienter.

Korrespondance *Helene Korvenius Nedergaard*. E-mail: helene.korvenius.nedergaard@rsyd.dk

Antaget 25. august 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. oktober 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2021;183:V04210306

SUMMARY

Generalised, symmetric muscle weakness in survivors after intensive therapy

Helene Korvenius Nedergaard, Stine Estrup, Anders Storgaard & Hatice Tankisi

Ugeskr Læger 2021;183:V04210306

ICU-acquired weakness (ICUAW) is often found in critically ill patients and is characterised by a generalised, symmetric weakness, affecting limb (proximal more than distal) and respiratory muscles. It is a diagnosis of exclusion. ICUAW is associated with increased morbidity and mortality, and decreased quality of life. The aetiology is not completely understood, and there is no established treatment or prevention yet. The most

important risk factors are high disease severity, multiorgan failure, systemic inflammation and prolonged immobilisation. Individual needs for rehabilitation must be defined, as argued in this review.

REFERENCER

1. Vanhorebeek I, Latronico N, van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020;46:637-53.
2. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:1626-36.
3. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37:S299-S308.
4. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a 2-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014;42:849-59.
5. Hermans G, van Mechelen H, Clerckx B et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:410-20.
6. Lipshutz AKM, Gropper M. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2013;118:202-15.
7. Derde S, Hermans G, Derese I et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:79-89.
8. Yang T, Li Z, Jiang L et al. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018;138:104-14.
9. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL et al. Impact of vasoactive medications on ICU-acquired weakness in mechanically ventilated patients. *Chest* 2018;154:781-7.
10. Chlan LL, Tracy MF, Guttormson J, Savik K. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2015;24:e91-e98.
11. de Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *J Am Med Assoc* 2002;288:2859-67.
12. Goossens C, Marques MB, Derde S et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:89-101.
13. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46:1411-20.
14. Moss M, Huang DT, Brower RG et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008.
15. Foster J. Complications of sedation in critical illness: an update. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2016;28:227-39.
16. Latronico N, Hermans G. Critical illness neuromyopathy. I: Preiser J, Herridge M, Azoulay E, red. *Lessons from the ICU –post-intensive care syndrom*. European Society of Intensive Care Medicine, 2020:43-60.
17. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care* 2013;17:R229.
18. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care* 2011;15:R43.
19. Latronico N, Bolton C. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.
20. Z'Graggen W, Tankisi H. Critical illness myopathy. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:200-4.
21. Tankisi H, de Carvalho M, Z'Graggen W. Critical illness neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:205-7.
22. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM. Pharmacological therapy for the prevention and treatment of weakness after critical illness. *Crit Care Med* 2016;44:1198-205.
23. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
24. Nedergaard HK, Jensen HI, Olsen HT et al. Effect of non-sedation on physical function in survivors of critical illness – a substudy of the NONSEDA randomized trial. *J Crit Care* 2021;62:58-64.

25. Anekwe DE, Biswas S, Bussi eres A, Spahija J. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Physiother (United Kingdom)* 2020;107:1-10.
26. Wright SE, Thomas K, Watson G et al. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax* 2018;73:213-21.
27. Menges D, Seiler B, Tomonaga Y et al. Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2021;25:1-24.
28. Segers J, Vanhorebeek I, Langer D et al. Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients – a within subject randomized controlled trial. *J Crit Care* 2021;62:65-71.
29. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL et al. Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:901-10.
30. Connolly B, Salisbury L, O’Neill B et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane database Syst Rev* 2015;6: CD008632.