

Referat Intensiv Symposium, Hindsgavl, 23.-24. januar 2015

Jens Michelsen, Marcela Carlson, Palle Toft og Thomas Strøm.

TRISS

Lars Broksø Holst fra 4131 Rigshospitalet fortalte om TRISS studiet (Holst et al., Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1381-91). 50% af septiske patienter modtager blodtransfusion (Perner et al. N Engl J Med 2012). Med TRISS studiet ville man belyse effekten af en høj 5,6 vs. lav 4,3 mM hgb transfusions grænse til septic shockerede kritisk syge patienter. Studiet var designet som et Skandinavisk multicenter studie med 2x500 patienter. Det primære outcome var 90 dages mortaliteten. Forfatterne kunne vise en flot separation i de 2 grupper mht. hgb transfusionsniveau. Forfatterne fandt ingen forskel i 90 dages mortaliteten: 216 (43 %) vs 223 (45 %) P=0.44. Ligeledes rapporteres heller ingen forskel i de sekundære outcome (afhængig af lifesupport eller iskæmi). Konklusionen fra forfatterne var at en transfusionsgrænse på 4,3 mM hgb er acceptabel og sikker til patienter med septic shock.

Ny(ere) Orale Antikoagulantia (NOAK) anno 2015

Foreløbigt 3 markedsførte præparater i DK:

- Dabigatran etexilate (Pradaxa[®])
- Rivaroxaban (Xarelto[®])
- Apixaban (Eliquis[®])

Effekt og sikkerhed jvf 2 metanalyser fra 2014:

- Effekten af NOAK er sammenlignelig med vitamin K-antagonister
- NOAK udviser generelt større sikkerhed med hensyn til blødning

Generelle karakteristika:

- NOAK skal ikke monitoreres på grund af forudsigelig dosis-respons sammenhæng
- Virkningen indsætter 2-4 timer efter indtag
- Halveringstiden er 8-17 timer
- Proteinbinding og elimination: Pradaxa[®] er i mindre grad end de to øvrige præparater proteinbundet og udskilles primært renalt

Ved mistanke om ophobning/forgiftning eller ved behov for akut kirurgi kan følgende laboratorieanalyser anvendes vejledende:

- APTT og INR:

- Har forskellig følsomhed afhængig af præparat, udstyr og reagens
- Kan generelt ikke anvendes til afspejling af NOAK-effekten men vil dog stige ved svær forgiftet.
- Særligt tilstedeværelse af Apixaban[®] kan overses ved anvendelse af APTT og INR

Trombintid og ecarin-clotting tid:

- Normale værdier udelukker tilstedeværelse af Pradaxa[®] i blodet
- ROTEM[®]/TEG[®]:
 - Sparsomme data. Normal ROTEM[®] eller TEG[®] kan ikke med sikkerhed udelukke tilstedeværelse af NOAK
- Til vejledende vurdering af om patienten er under- eller over-antikoaguleret anvendes bedst måling af de forskellige præparater (P-Dabigatran, P-Rivaroxaban eller P-Apixaban)

Pause før kirurgi eller neuroaksial blokade

- Afhænger af præparat, blødningsrisiko og nyrefunktion
- Kirurgi:
 - 1-3 døgn ved normal nyrefunktion
 - 2-5 dage ved nyre- eller leverpåvirkning
- Neuroaksial blokade: 2-4 døgn
- Ingen heparinbridging ved pause

Genoptag efter kirurgi

- Afhænger af blødningsrisiko og nyrefunktion
- Xarelto[®] og Eliquis[®]: 6-12 timer post-op
- Pradaxa[®]: 4-12 timer post-op
- Vær opmærksom på at der ikke startes i fuld dosering hos patienter i behandlingsdosis

Forgiftning eller behov for akut kirurgi

- Foreløbigt ingen antidot til NOAK. Disse er under klinisk afprøvning.
- Dialyse kan anvendes ved Pradaxa[®]
- Octaplex[®] eller NovoSeven[®] er foreslået som mulige præparater

Fire unge forskere

Sian Robinsons vejleder, Palle Toft, redegjorde for Sians ph.d.-projekt, idet Sian desværre var blevet syg på dagen. Projektets titel: A feasible strategy for preventing blood clots in critically ill patients with acute kidney injury. Forud for dette studie har Sian gennemført 2 farmakokinetiske studier for at skræddersy den rette dosis Klexane til kritisk syge patienter. Herefter har Sian sammenlignet Klexane 1 mg/kg, som synes at være den optimale dosis med 40 mg dagl. Ph.d.-projektet forventes afsluttet foråret 2015.

Niels G. Secher redegjorde for sit ph.d.-projekt: Grundforskning omkring hjertestop.

Genoplivningsfrekvensen ved hjertestop er øget signifikant de senere år, men procentdelen af patienter,

der kommer levende ud efter hospitalsophold, er lav, ca. 10%. Secher redegjorde for en dyreeksperimentel model ved asfystisk induceret hjertestop hos intuberede og ventilerede rotter. Ved hjertestop, påbegyndes genoplivning med hjertemassage, ventilation og adrenalin. Forskergruppen har fundet, at gas-anæstesi giver bedre koronar- og perfusionstryk under genoplivningen, men ikke øget genoplivningsrate.

Raluca Georgina Maltesen redegjorde for sit ph.d.-projekt: Brug af metabolomics til diagnosticering af akut lungeskade.

Theis Skovsgaard Itenov redegjorde for sit ph.d.- projekt: Prognostisering af akut nyresvigt. Gruppen havde analyseret data fra det tidligere PASS-studie, hvor Procalcitonin vejledt intervention blev undersøgt. I dette studie døde 24% af patienterne, 48% af patienterne genvandt nyrefunktionen og 28% genvandt ikke nyrefunktionen af total anlagt antal patienter indlagt med akut nyresvigt. I multivariat analyse var oliguri, forhøjet kreatinin samt høj alder markører for udvikling af akut nyresvigt. Siden har forskerne finpudset deres prædiktionsmodel.

Igangværende Multicenterstudier

Peter Buhl Hjortrup redegjorde for CLASSIC- studiet (Conservative versus liberal approach to fluid therapy of septic shock in intensive care). Studiet er planlagt som et multicenter, randomiseret, ublindt forsøg med inclusion af 150 patienter. I den ene gruppe anvendes target guidet liberal væsketerapi hvor isotone krystalloider, gives så længe de hæmodynamiske parametre forbedres. I den anden grunde anvendes trigger guidet konservativ væskestrategi 250-500 ml isoton krystalloid gives ved høj laktat, svær hypotension, marmorering eller svær oliguri.

Mette Krag redegjorde for SUP-ICU (Stressulcus profylakse i intensivafdelingen. Der er tale om en review-undersøgelse, et kohortestudie samt et randomiseret, kontrolleret studie, som skal påbegyndes i 2015-16. På basis af kohortestudiet er risikofaktorer for gastrointestinal blødning evalueret. I det randomiserede, kontrollerede studie vil forskerne undersøge Pantoprazol 40 mg x 1 i.v. sammenlignet med placebo.

Jens Ulrik Jensen redegjorde for CASS-studiet (The Cooling and surviving septic shock). Studiet er pågående, men ved interim analyse har forskerne fundet forstyrret, funktionel koagulation ved baseline hos 60-70% af patienterne. På nuværende tidspunkt er 560 patienter inkluderet i studiet, og patienterne randomiseret til normotermi eller mild induceret hypotermi med temperatur 32-34° C. Forskerne regner med at afslutte studiet i 2016-17.

Palle Toft redegjorde for NONSEDA-studiet, hvor non-sedation sammenlignes med sedation med dagligt opvågningsforsøg. Et prospektivt, randomiseret multicenterstudier med 7 centre i Skandinavien og planlagt til at inkludere 700 patienter med respiratortid mere end 24 timer. Baggrund for studiet er, at et tidligere single- centerstudie har vist, at non-sedation resulterede i signifikant reduceret indlæggelsestid på intensivafdeling, på hospital, forkortet tid på respirator samt reduceret frekvens af akut nyresvigt. I en apriori defineret subgruppe undersøges patienternes fysiske styrke, kognitive funktion og posttraumatisk stress disorders. På nuværende tidspunkt er 150 patienter inkluderet i studiet, der forventes afsluttet i 2017.

Immunoparalysis and Sepsis

Professor Peter Pickkers fra Radboud University Medical Centre i Nijmegen, Holland fortalte om immunoparalyse ved sepsis. Han beskrev det paradigme skifte der er kommet indenfor vores opfattelse af sepsis, nemlig at det ikke er det inflammatoriske respons, der slår størstedelen af sepsispatienten ihjel, men i stedet patogenet og immunoparalyse i de senere stadier af sepsis der medfører død. Alle studier hvor man har forsøgt at hæmme proinflammatoriske mediatorer har således vist negative resultater. Et tegn på svigtende immunfunktion er reaktivering af virale infektioner, der hos kritisk syge patienter er associeret med risiko for invasive svampeinfektioner og død. En anden måde hvorpå man kan måle immunstatus hos kritisk syge patienter er vha. markøren mHLA-DR, der er nedreguleret hos alle sepsispatienter, men er associeret til bedre outcome, hvis den stiger igen efter det initiale septiske attack.

Mekanismerne der medierer immunoparalysen er kompleks og involverer næsten alle immunsystemets celler og mediatorer. Immunoparalysen under sepsis har mange ligheder med hvad man finder i mikromiljøet hos cancerceller, hvor hæmning af immunsystemet er nødvendig for tumorvækst. Cancerforskningen er derfor ved at bevæge sig væk fra kemoterapi og i stedet hen imod immunstimulerende farmaka som et middel mod cancer, og det er meget muligt at disse medikamenter også vil have en virkning hos sepsispatienter. Der er allerede lavet humane forsøg med flere forskellige immunstimulerende farmaka (IL-7, IFN- γ , GM-CSF) på sepsispatienter med lovende resultater, men der mangler stadig resultater fra store kliniske forsøg på hårde end-points.

Peter Pickkers fortalte afsluttende om et barn med leukæmi og behandlingsrefraktær invasiv svampeinfektion som han for nylig behandlede med IFN γ med god klinisk effekt.

ICU acquired delirium

Peter Pickkers fortsatte med en session om delirium. Delirium har en høj forekomst hos kritisk syge patienter og er associeret med et dårligt outcome. Pickkers referede flere studier som har rapporteret en association mellem delirium på intensivafdelingen og efterfølgende permanent cognitiv dysfunktion (Jama 2010;304(4):443-451, NEJM 2012;367;1 & CCM 2012;Vol 40;No 7). De seneste Amerikanske guidelines har hverken anbefalet eller frarådet brugen af haloperidol til kritisk syge patienter med delirium (Barr 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). Pickkers argumenterede derimod for brugen af haloperidol (Milbrandt et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2005;33:226-9, Girard TD et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Crit Care Med 2010;38:428-37). Aktuelt pågår et stort randomiseret Hollandsk studie placebo vs haloperidol (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785290>) som forhåbentligt vil give os yderligere svar på hvorvidt farmakologisk behandling ændrer outcome ved delirium hos kritisk syge patienter. (red: MIND USA pågår aktuelt i USA, studiet er mindre end det førnævnte Hollandske studie og har ikke mortalitet som primært endepunkt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01211522>)).

CRIC

Anders Perner fremlagde et nyt spændende forskningsinitiativ, Centre for Research in Intensive Care (CRIC), der netop har fået 36.000.000 kr. fra Innovationsfonden. Centret har allerede 3 store kliniske forsøg med i alt 9000 patienter i støbeskeen, SUP-ICU (Stress Ulcer Prophylaxis), TOD-ICU (Treatment Of Delirium) og

HOT-ICU (Hypoxia Oxygen Target), samt 2 metodologiske programmer. Anders Perner understregede at CRIC er et forskningscenter for alle danske intensiv afsnit.

Nyt fra DID

Christian Fynbo Christiansen fremlagde traditionen tro nyt fra Dansk Intensiv Database (DID). Der blev givet stor ros til afdelingerne for høj registreringskomplethed. DID leverer data til et stigende antal forskningsprojekter og har blandt andet været med til at mane rygter i jorden omkring "weekend effekt", ved at levere data der viser, at mortaliteten ikke er forhøjet på intensivafdelinger i weekenden. DID er indgået i et nordisk samarbejde med de øvrige skandinaviske intensivregistre omkring kvalitetsmål og forskning.

De Nationale Guidelines

Bjarne Dahler-Eriksen fremlagde resultaterne fra Guideline-mødet, der blev afholdt dagen før Intensiv Symposiet. En ny guideline vedrørende pulmonale aspirationssyndromer og revisioner af eksisterende guidelines vedrørende sedation- og perkutan dilatationstracheostomi blev godkendt. Endelig blev et holdningspapir vedrørende sepsis godkendt og en følgegruppe med en repræsentant fra hver region vil arbejde videre med emnet. Næste år vil der i samarbejde med lungemedicinsk selskab blive arbejdet videre med NIV guidelines og en ny gruppe vil blive nedsat til at arbejde med guidelines for behandlingen af rhabdomyolyse. Endelig skal holdningsdokumentet vedrørende "Ethiske overvejelser vedrørende begrænsning eller ophør med intensiv terapi" revideres.

Coagulation in sepsis

Marcel Levi (ML) professor i intern medicin og dekan på medicinsk fakultet fra Amsterdams Universitet fremlagde et indlæg om koagulation og koagulationsforstyrrelser ved sepsis. ML gennemgik det kliniske billede af dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) med systemisk aktivering af koagulation resulterende i intravaskulær fibrin udfald og organsvigt samt forbrug af trombocytter og koagulationsfaktorer, som kan medføre blødning. DIC er en uafhængig prædikator af mortalitet i kliniske studier. (NEJM 2007;356(22):2301-11)

ML gennemgik detaljeret hele spektret af koagulopati ved systemisk inflammatorisk respons samt interaktioner mellem protein C, endotelial trombomodulin, proinflammatoriske cytokiner, inklusiv rollen af protease-aktiverede receptorer (Blood 2006, 107; 3912-21). ML talte endvidere om aktiveret protein C og dennes indflydelse på trombindannelse samt dokumentation for manglende behandlingseffekt af rekombinant aktiveret human protein C hos voksne med septisk shock. (NEJM 2012; 366(22):2055-64)

ML omtalte også XPRESS studie på voksne patienter med svær sepsis, der modtog både aktiveret protein C og profylaktisk heparin uden øgning af mortalitet hos dem, der i forvejen modtog profylaktisk heparinbehandling. (Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(5):483-90)

Til sidst fokuserede ML på tab af endotel-glycocalyx under sepsis, hvilket resulterer i aktivering af koagulation.

Platelets in critically ill patients

ML fastslog, at trombocytopeni er meget almindelig hos både medicinske og kirurgiske kritisk syge patienter og gennemgik de hyppigste årsag til trombocytopeni på intensiv afdeling.

Trombocytopeni ($< 100 \times 10^9$ /liter) er associeret med mortalitetsstigning og i sig selv en uafhængig prædikator af mortalitet. (Crit Care Med. 2000;28(6):1871-6)

ML gennemgik både knoglemarvsdepression, hæmofagocytose og DIC samt forbrugskoagulopati med fokus på trombocytter som immunologisk aktive celler. (Front Immunol. 2014 Dec 18;5:653)

I behandling af DIC henviste ML til de britiske guidelines for diagnosticering og terapi af DIC (Br J Haematol. 2009;145(1):24-33)

ML sluttede sit spændende foredrag med gennemgang af blødningsrelateret- og fortyndingsrelateret koagulopati. ML omtalte de funktionelle fibrinanalyser som thrombelastografi (TEG) til diagnosticering af kliniske blødningstilstande. ML viste, hvordan TEG måler koagulationsfaktorernes, fibrinogens- samt trombocytternes funktionsevne ved koageldannelse samt koagelnedbrydning (fibrinolyse), men påpegede, at TEG ikke er valideret til hyperkoaguable tilstande.

Årets gang ved de fire professorer

Anders Perner gennemgik de nye væskeresuscitationsstudier, Process og Arise, disse studier viser, at Early goal directed therapy resulterede i mere væskeindgift, mere anvendelse af vasopressorstoffer, flere inotropi- behandlinger og flere blodtransfusioner, men outcome var uændret.

Derefter gennemgik Anders Albius- studiet, hvor human albumin bliver sammenlignet med krystalloider, der var ingen forskel i mortalitet mellem de 2 grupper.

Herefter blev Sepsis PAM-studiet gennemgået. I dette studie blev højt middelarterietryk mellem 80-90 sammenlignet med lavt middelarterietryk 75-70 mm Hg. Der var ingen forskel i mortalitet. Da man undersøgte den subgruppe af patienter, der havde hypertension, var nyrefunktionen bedre i højtryks MAP-gruppen. Antallet af refraktære arytmier var højere i gruppen, hvor højt MAP blev opnået primært ved noradrenalin infusion.

Bodil Steen Rasmussen fokuserede på studier med ARDS og akut lungeskade. I et studie fra 2014 synes Simvastatin at have en gavnlige effekt på overlevelse ved ARDS dog non-signifikant. I et andet studie, også fra 2014, synes Rosuvastatin dog at være associeret med dårligere overlevelse ved ARDS-patienter, dog igen non-signifikant.

Nyt studie har sammenlignet konventionelt iltbehandling med en mere konservativ tilgang. Dette studie viser signifikant bedret overlevelse ved en konservativ, mere restriktiv tilgang til optimal ilt saturation.

Palle Toft redegjorde for et nyt studie angående anvendelse af humant albumin til levercirrose-patienter med infektion andet end spontan bakteriel peritonitis. Overlevelsen ved anvendelse af humant albumin var 70% sammenlignet med en overlevelse på 78% ved de patienter, der kun blev behandlet med antibiotika. Således er der ikke evidens for at anvende humant albumin til levercirrose-patienter med infektion andet end spontan bakteriel peritonitis.

Palle Toft redegjorde for intensiv lægers fascination af højt MAP vedligeholdt ved vasopressorbehandling. I samtlige studier med anvendelse af vasopressor-terapi til opnåelse af et vist MAP, handler intensivlæger altid således, at det aktuelle MAP er højere end det i studiet ønskede MAP.

To nye studier med køling præhospitalt ved hjertestop blev publiceret i 2014. Det ene studie med indgift af koldt krystalloid allerede under genoplivningen, det andet kort tid efter opnåelse af ROSC. Der var ingen gevinst ved overlevelse eller neurologisk outcome ved dette.

Et enkelt studie i 2014 har ved indgift af store doser D-vitamin til kritisk syge patienter med D-vitaminmangel kunnet påvise en signifikant bedret overlevelse. Her var der tale om en subgruppeanalyse.

Else Tønnesen gennemgik utilsigtet effekt ved langtidssedation til kritisk syge patienter. Hvordan vi ikke ukritisk kan overføre brugen af anæstesimidler til langvarig sedation af kritisk syge patienter. Else gennemgik, hvordan langvarigt brug af nitrogenoxid havde resulteret i knoglemarvsdepression, og hvordan bruge af Etomidat som langtidssedation signifikant havde øget mortaliteten hos kritisk syge patienter.

Herefter gennemgik Else et nyt metaanalysestudie af propofol. Mortaliteten hos patienter som havde fået propofol som langtidssedation var 5%, sammenlignet med 4,5% hos en gruppe af patienter, som var blevet sederet med andre sedativ. Studiet konkluderer således, at propofol ikke havde nogen skadelig effekt på overlevelsen, langtidsanvendelse hos kritisk syge patienter.

Næste års Hindsgavl Intensiv symposium er allerede fastlagt til 29-30/1 2015.