

Intensiv Symposium 2013, Hindsgavl Slot

25.-26.januar

Referenter: Marcela Carlsson, Ole Pedersen og Palle Toft

Fredag den 25. januar

Ældre på intensiv

Christian Fynbo Christiansen (CFC) fra Klinisk Epidemiologisk afdeling, Århus Universitets-hospital gennemgik problemstillinger omkring den voksende kohorte af aldrende patienter på intensiv afdeling. Aldersfordeling i den danske befolkning frem til 2050 med stigende andel af patienter over 80 år rejser et spørgsmål, om der skal skabes flere intensive pladser til denne patientkategori. CFC fokuserede organspecifikt på fysiologiske forandringer ved aldring, som starter ved 30 års alderen (CCM 2010;38:S452-9) samt på øget risiko for organdysfunktion med stigende alder (Crit Care 2009:R45).

CFC gennemgik vægtning af kroniske sygdomme ved hjælp af Charlson komorbiditets-index (J Chronic Dis 1987 og Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:962-70) og refererede, at 82% af 85+ årige har mere end en kronisk sygdom (Lancet 2012;380:37-43).

Visitation til intensiv terapi kræver en intensiv plads. Antal af intensivindlæggelser per 100.000 indbyggere ligger omkring 500 i Danmark, mens det ligger omkring 2000 i USA og 2300 i Tyskland. Afvisningsprocent af ældre patienter fra intensiv terapi stiger med alderen og der er store nationale forskelle (CCM;2012;40:132-8). Prædiktionsmodeller til visitation til intensiv terapi prøver at finde dem, der vil have gavn af behandling samt dem, der vil dø uanset hvad. Prædiktionsmodeller skal anvendes med forsigtighed og aldrig stå alene.

CFC gennemgik et studie, som viste, at der er overdødelighed blandt intensive patienter sammenlignet med baggrundsbefolkning i op til 3 år efter indlæggelsen på intensiv afdeling, specielt for dem med stigende komorbiditet (Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:962-70).

Afslutningsvis fremhævede CFC en opgørelse over behandlingsniveau hos 65-79-årige vs. 80+årige, som viste, at færre ældre behandles med respirator og dialyse (J Am Geriatr 53:88-93). CFC konkluderede, at der bliver flere ældre, også på intensivafdelingerne. Prognosen afhænger ikke alene af alder, men i høj grad af ledsagende kroniske sygdomme. Udfordringen bliver at identificere de ældre, der vil profilere af intensivterapi.

Kommunikation og den nødvendige samtale

Hans Henrik Bülow (HHB), Intensiv afdelingen, Holbæk Sygehus, berigede os med tips og ideer til den vanskelige (skræmmende), men nødvendige samtale med patient og pårørende. Det anslås, at mere end halvdelen af alle klagesager i sundhedsvæsenet kunne være undgået ved god kommunikation, hvilket indikerer, at kommunikationen kan forbedres de fleste steder. HHB fremdrog et studie af Tulsky et al. (J Gen Intern Med 1995;10:436-42) hvor 31 læger talte

med 31 patienter om liv og død. Samtalerne havde en median varighed af 10 min. og var domineret af lægerne (73% af tiden). Kun 10% talte om patienternes værdisæt og ønsker, og god livskvalitet for patienten blev ikke defineret. Ved EOL (*end of life*)-samtaler, hvor cancerpatienters holdning til livsforlængende behandling afklaredes, sås færre som ønskede ophold på intensiv medførende behandling med eksempelvis respirator, sammenlignet med cancerpatienter som ikke havde EOL-samtale (Zhang et al. Arch Intern Med 2009;169:480-88). Ressourceforbruget gennem den sidste uge af patientens liv var klart mindre i gruppen af patienter, som havde haft EOL samtale. Patienterne ønsker og forventer, at vi taler med dem uanset det drejer sig om genoplivning ved hjertestop eller respiratorbehandling (Gaber et al. Palliat Med 2004;18:626-29). Som HHB påpegede, ønsker ingen at bruge livets sidste uge i respirator.

HHB rettede herefter fokus mod samtaler med pårørende til kritisk syge patienter. På ny afsløredes, at lægen bruger størstedelen af konferencetiden til at tale (71% af tiden), men også, at jo længere tid de pårørende fik lov at tale, jo større tilfredshed hos de pårørende og færre konflikter læger og pårørende imellem (McDonagh et al. Crit Care Med 2004;32:1609-11. Laurette et al. N Engl J Med 2007;356:469-78).

HHB delte herefter rundhåndet ud af sine tips og tricks til en vellykket samtale. Vigtigst er, at have en Game-plan. Hvem skal jeg tale med, hvad forventes, hvad skal jeg sige, hvor skal jeg ende? Samtalens forløb skal være gennemtænkt på forhånd, og lægens sindsstemning skal kunne rumme diskussionen. Kan der afsættes tilstrækkelig tid? Hvis ikke, så udsæt samtalen, hvilket signalerer, at lægen tager samtalen alvorligt og han er forberedt (Rialon et al. J Palliative Care Med 2012;2:108).

Under samtalen bør begreberne holdes simple og kortfattede. Brug gerne røntgenbilleder – et billede siger mere end 1000 ord. Lægen bør ikke omtale avancerede behandlinger, hvis ikke de er en option for den pågældende patient. Vær ærlig. Journalfør referat af alle konferencer og samtaler med patient og pårørende.

Endelig kom HHB ind på yngre lægers beskudne uddannelse indenfor EOL-samtaler, oftest byggende på: See one, do one, teach one (Tulsky et al. Arch Intern Med 1996). I en undersøgelse blandt sygeplejersker, læger og samarbejdspartnere, afsløredes forskellig opfattelse af, hvornår tidspunktet for ophør af terapi er korrekt, hvilket bekræfter vigtigheden af hyppige, gensidigt forpligtende konferencer blandt involveret personale (Jensen et al. ICM 2011;37:1696-1705).

Efterfølgende var der stor spørgelyst og kommentarer fra tilhørerne.

Sundhedsøkonom Kjeld Møller Pedersen begyndte med et indlæg, der havde overskriften – Har vi råd til alle på intensiv?

Vi har mere end 32.000 indlæggelser på intensivafdelingen pr. år i DK. Omkostninger til intensiv terapi udgør i DK ca. 3,5 mia. DKK pr. år sv.t. 6 % af de samlede hospitalsomkostninger (Ugeskrift Læger 2007; 169: 727-30).

Rammevilkårene for økonomien de næste 5-10 år indebærer 0-vækst og hård prioritering i DK. Finansloven har været historisk ringe for sundhedsvæsenet. Der peges på økonomi-

seringsstrategier ved 0-vækst i form af øget produktivitet, øget kvalitetsarbejde, fravalg af dyr medicin med beskedne effekt samt egenomsorg og telemedicin til den voksne kronikergruppe.

I øvrigt har vi i DK ca. 7 intensivsenge pr. 100.000 indbyggere, hvilket er lidt mindre end Sverige, Holland og Australien, men bedre end New Zealand og England. Økonomerne har en tommelfingerregel om, at det såkaldte QALY (Quality-Adjusted Life Year) ikke må koste mere end 250-300.000 DKK. Intensiv terapi klarer lige netop denne tommelfingerregel (Value in Health 2011; 14: 113034).

Den leversygepatient på intensiv

Julia Wendon (JW) fra Kings College Hospital i London gav to foredrag om leverdysfunktion hos kritisk syge patienter. Hun startede humoristisk ved at kalde lever for et center af hele universet. JW gennemgik årsager til leversvigt samt kategorisering af leverdysfunktion. (J Clin Endocrinol Metab 2009). JW fremhævede, at alle iskæmiske leverskader kan progredierte til cholestase (J Clin Endocrinol Metab 2009), og hun viste mange billeder fra den kliniske praksis.

Alkohol betragtes som epidemi i UK, og specielt hos unge ses alkoholisk leversigt med stigende hyppighed. Syg lever, f.eks. fedtlever eller skrumpeliver, er meget følsom for stress. JW gennemgik et prospektivt multicenter studie med 38.000 intensive patienter vedrørende forekomst og prognose af tidlig leversvigt hos kritisk syge patienter. Tidlig leverdysfunktion var associeret med højere mortalitet (CCM 2007;35:1099-104).

JW forklarede behandlingsprincipper ved levertraumer. Nu om dage er den primære terapi ikke kirurgi, men invasiv radiologi og embolisering ved blødning samt ERCP og stent-behandling ved galdelækage.

JW gennemgik detaljeret de inflammatoriske mediatorer's rolle i hepatocytternes metabolisme. JW beskrev leveren som et immunologisk organ og byd på en detaljeret gennemgang af hepatocytternes mitochondrielle struktur samt funktion af heme-oxygenase 1, der har en hepatoprotektiv virkning.

I sit andet foredrag fokuserede JW på hypoxisk hepatitis (HH), som hyppigst er udløst af hjertesvigt med lav cardiac output, septisk shock eller akut respiratorisk svigt (Int Care Med 2009;35:1397). Mortalitetens risikofaktorer ved HH er septisk shock, INR>2 og SOFA >10. Hepatopulmonært syndrom som komplikation til HH blev gennemgået (Gastroenterology 2006;131:69-75). Pt. med HH og icterus har meget højere mortalitet end pt. uden icterus (Hepatology 2012;56:2297-2304).

JW gennemgik et studie, som viste, at HH er uafhængig mortalitets risikofaktor (RR=4,1) hos patienter, der kræver vasopressor støtte (ICM 2011; 37:1302-10).

Afslutningsvis præsenterede JW en sygehistorie omhandlende en 23-årig mand, hvis svære HH med icterus, koagulopati, oliguri og coma var mistænkt for at være udløst af primær leversvigt, men viste sig at være forårsaget af svær kardiomyopati. Leverfunktion blev gradvis bedre i takt med behandling af hjertesvigt.

TRISS – Transfusion Requirement In Septic Shock

Lars Broksø Holst (LBH) fra København gav en status på TRISS-studiet. Studiet er et skandinavisk multicenterstudie med 25 deltagende intensivafdelinger fra Danmark, Norge og Sverige, som har til formål at sammenligne to forskellige transfusionsregimer til patienter med ikke-blødende septisk shock indlagt på intensiv. Målet er at randomisere 1000 patienter med septisk shock til 2 hæmoglobinniveauer: 4,3 og 5,6 mM. Studiets primære effektmål er 90-dages mortalitet. På datoen for Hindgavl symposiet var inkluderet 428 patienter, og LBH forventer at afslutte inklusionen med udgangen af december 2013. I lyset af det høje forbrug af blod i Skandinavien, inklusiv på intensivafdelingerne, samt en potential skadelig effekt af blodtransfusioner for den kritisk syge patient, ventes resultaterne med spænding. LBH perspektiverede TRISS-studiet ved kort at nævne et nyligt publiceret studie fra Barcelona. I studiet blev patienter med akut øvre gastrointestinal-blødning ligeledes randomiseret til 2 hæmoglobinniveauer for blodtransfusion. Her var forskellen signifikant til fordel for restriktiv strategi (N Engl J Med 2013;368:11-21).

CASS – Køling og overlevelse ved septisk shock

Maria Egede (ME), *Lars Hein (LH)* og *Jens-Ulrik Jensen (JUJ)* fortalte om CASS-studiet - Cooling And Surviving Septic shock. ME introducerede et spændende studie som har til formål, at undersøge om mild induceret hypotermi i 24 timer forbedrer overlevelsen hos patienter med svær sepsis/septisk shock. Patienterne randomiseres til enten køling eller normotermi. Under studiets forløb foretages interim analyser og målet er 560 inkluderede patienter. LH fortalte om erfaringen med deltagelse i multicenterstudie (MCT) og hvordan det forpligter de involverede afdelinger og medarbejdere. Det er vigtigt, at de daglige opgaver ikke genererer urimelig arbejdsbelastning. Den primære investigator på afdelingen skal ikke gøre arbejdet alene, men gå forrest og få kollegerne med. Der skal udvises begejstring, anerkendelse og indgydes motivation. Opsæt delmål for projektet, og overvej etablering af projektsygeplejerskegruppe til aflastning i det daglige arbejde. Endelig kunne JUJ berette om status for CASS. Der er foretaget 2 interim-analyser efter hhv. 10 og 50 patienter og studiet fortsætter. Allerede på nuværende tidspunkt udvises stor international interesse for studiet fra bl.a. *The Lancet*.

Nyt fra DID – Dansk Intensiv Database

Christian Fynbo Christiansen (CFC) fortalte om Dansk Intensiv Database (DID), hvis formål er at forbedre behandlingskvaliteten af intensivterapi gennem dataregistrering og resultat-analyse. CFC præsenterede de nationale resultater for de 8 kvalitetsindikatorer som indeholdes i DID. Ventilator-associeret pneumoni (VAP) vil for fremtiden udgå som indikator, da den ikke længere er et krav for akkreditering og registreringen er vanskelig. I stedet indføres registrering af septisk shock per 1. april i år. CFC kunne med tilfredshed berette om stigende indrapportering af data til DID. Alle afdelinger kan få udtræk af egne data i DID og kan foretage validering af data ved at sammenligne med egne registrerede data i eksempelvis *Critical Information System (CIS)*. Slutteligt fortalte CFC om årsrapporten for 2011 med alle 32.225 intensivindlæggelser og de igangværende projekter indenfor DID og regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). DID er ved at kunne levere brugbare resultater.

Lørdag den 26. januar

Tre unge forskere

Igen i år var indbudt tre unge forskere indenfor intensiv terapi, til at fremlægge deres forskning. De fremlagde tre bredt funderede studier som nydeligt viser spændvidden indenfor dansk intensiv forskning.

Ronan Berg (RB) fra København fortalte om sine studier indenfor Dynamic cerebral autoregulation in sepsis.

Anne C. Brøchner (ACB) fra Odense fortalte om sit ph.d.-projekt The immune response following embolization, extensive surgery and ischemia/reperfusion.

Den sidste af de unge forskere var *Kirsten Rønholt Pedersen* (KRP) fra Aarhus. Hun inddrog børneintensiv ved at fortælle om Acute kidney in children undergoing surgery for congenital heart disease.

De 3 professorer

Palle Toft

Palle Toft lagde for med at fremlægge en amerikansk undersøgelse, hvor man har påvist en association mellem varigheden af delirium og dårligere kognitiv funktion og øget hjerneatrofi ved MR-skanning. Desværre blev MR-skanningen foretaget ved udskrivningen fra intensivafdelingen, hvorfor man ikke kunne konkludere nogen kausalitet (Crit Care Med 2012; 40: 2022-32, 21-82-89).

I den store australske Nice-Sugar undersøgelse havde forfatterne udført en post hoc analyse. I denne analyse kunne de påvise, at ikke alene alvorlig hypoglykæmi defineret som $BS < 2,3$, men også moderat hypoglykæmi $BS 2,3-3,9$ mmol/l, begge var associeret med øget mortalitet. Forfatterne konkluderede, at det var nødvendigt ikke alene at undgå svær hypoglykæmi, men også moderat hypoglykæmi. De anbefalede blod-glukose mål mellem 8-10 mmol/l. (NEJM 2012; 367: 1108-18).

En del danske anæstesiaafdelinger har deltaget i et europæisk kohortestudium af overlevelse efter ikke-hjertekirurgi, det såkaldte EUSOS (European Surgical Outcome Study). Dette studium viste, at mortaliteten var 4%, hvilket er højere, end man tidligere har estimeret og højere end mortaliteten ved hjertekirurgi, der er under 2%. Mest overraskende var, at 73% af de kirurgiske patienter, som døde, aldrig havde været indlagt på en intensiv afdeling (Lancet 2012; 380: 1059-65).

ET studie har vist, at skjolder på huden på UE omkring knæene korrelerer med øget mortalitet. Disse skjolder på UE korrelerer også med ilttensionen i vævene (Intensive Care Med 2012; 38: 976-83). Ændringerne er karakteristiske for UE, og de samme resultater genfindes ikke på fx hånden.

En multicenterundersøgelse har undersøgt, om man kunne øge ernæringstilbuddet ved at anlægge nasojejunal ernæringssonde sammenlignet med almindelig ventrikelsonde til respiratorpatienter med øget residual volumen i ventriklen. Overraskende viste undersøgelsen, at der ikke var nogen forskel i indtagelse af ernæring ved nasojejunal nutrition sammenlignet med nutrition i ventriklen. Derimod var der en signifikant øget forekomst af

mindre gastrointestinal blødning hos patienter, som blev ernæret med nasojejunal sonde (Crit Care Med 2012; 40: 2342-48).

Inden for de sidste 10 år er der gennemført 4 store undersøgelser af effekten af bugleje til patienter med ARDS. Alle undersøgelserne har vist, at bugleje bedrer oxygeneringen. En metaanalyse fra 2010 påviste også, såfremt man ser på de patienter, der oxygenerer dårligst og har en $PaO_2/FiO_2 < 100$, bedrer bugleje overlevelsen (Intensive Care Med 2010; 36: 585-99).

På Intensivkongressen i Lissabon i oktober 2012 præsenterede Guérin et al. det såkaldte PROSEVA Trial. Her havde man kun inkluderet ARDS patienter med en dårlig oxygenering. Der indgik 460 patienter i undersøgelsen, de blev randomiseret til bugleje 16 timer pr. dag sammenlignet med almindeligt rygleje, og alle blev ventileret med lungeprotektiv ventilationsmodus. Mortaliteten var 32,8 % hos de patienter, der lå i rygleje sammenlignet med kun 16 % hos de patienter, der lå i bugleje ($P < 0,00025$).

Else Tønnesen

Herefter gennemgik *Else Tønnesen* et par ernæringsstudier. Et multicenterstudie fra Greet Van den Berghe har sammenlignet supplement med parenteral ernæring efter henholdsvis dag 2 eller efter 8 dage. I dette studie var den sene initiering af parenteral ernæring associeret med færre komplikationer, men der var ikke nogen forskel i mortalitet (NEJM 2011; 365: 506-517). Resultaterne fra Van den Berghes studium står lidt i kontrast til et studium, der blev publiceret i Lancet d. 3. december 2012.

Der er tale om et schweizisk 2 center studium med 305 patienter. Patienter, som blev ernæret med mindre end 60% af målt enteral nutritionsbehov blev randomiseret til enten at fortsætte med enteral nutrition eller at blive suppleret med parenteral ernæring. Patienterne, som fik parenteral ernæring, havde i denne undersøgelse færre infektioner og var kortere tid på respirator. JL Vincent kommenterer i en editorial i Lancet i december 2012 disse 2 studier. Efter Vincents mening bør supplerende parenteral ernæring først blive anvendt efter 4-7 dage på intensivafdeling og skal sandsynligvis kun gives til de mest alvorligt syge patienter eller langtidsligere, som har vedvarende kaloriedeficit trods forsøg på enteral ernæring.

I et andet studium havde man evalueret effekten af kaffe. Kaffedrikkere lever generelt mere usundt, men hvis man justerer for rygning og andre confounders, er der omvendt association mellem kaffedrikning og mortalitet. Efter mere end 6 kopper kaffe dagligt øges den gavnlige effekt af kaffedrikning dog ikke (NEJM 2012; 366: 20, Maj 17).

I et stort randomiseret multicenterstudie med mere end 2.000 patienter har man evalueret effekten af acetylcystein versus placebo som profylakse mod akut nyresvigt ved kontrast-indgift. Desværre reducerede acetylcystein ikke frekvensen af kontrastinduceret akut nyreskade, og der var ingen effekt på mortaliteten (Circulation 2011; 124: 1250-1259).

Endelig tog Else Tønnesen endelig afsked med aktiveret protein-C, idet det nyligt publicerede studium - Prowess-Shock Studiet publiceret i NEJM 2012; 22. maj) heller ikke kunne påvise nogen bedret overlevelse ved behandling med aktiveret protein-C. Den manglende reproduktion af lægemidler, der har vist gavnlige effekt præklinisk samt i fase 2 og enkelte fase 3

studier er ikke unikt for intensiv medicin, det samme har man observeret inden for klinisk cancerforskning (Nature 2012; 483: 531).

Anders Perner

Endelig gennemgik Anders Perner 6S-studiet, hvor man har sammenlignet HES 130/0.42 med Ringers acetat ved patienter med svær sepsis (NEJM 2012;367:124-34). I dette studium øgede HES mortaliteten, antallet af patienter med nyresvigt samt forbruget af blodtransfusioner. Senere i 2012 publicerede J. Myburgh et al. i NEJM CHEST studiet med 7.000 voksne intensive patienter, der blev randomiseret til enten 6% HES 130/0,4 (Voluven) eller 0,9% krystalloid). Patienter, som blev behandlet med HES, havde et større forbrug af transfusionsblod, men der var ikke nogen forskel i mortaliteten hverken totalt eller i sepsis under gruppen. I Myburghs studium var der en højere stigning i S-kreatinin, mens der ikke var nogen signifikant forskel i diuresen. Patienter, som blev behandlet med stivelse, blev behandlet med dialyse hos 7%, mens dette tal kun var 5,8% i de patienter, der blev behandlet med krystalloider. Derimod er fremkomsten af ny kardiovaskulær organsvigt signifikant mindre i den gruppe, der blev behandlet med stivelse. Forskellen mellem 6S-studiet og CHEST-studiet kan forklares ved, at patienterne i CHEST-studiet var mindre syge og fik HES i lav dosering.

Til sidst gennemgik Anders Perner en undersøgelse med 942 patienter med øvre gastrointestinal blødning, som blev randomiseret til blodtransfusion ved hæmoglobin <4,3 mmol versus 5,6 mmol (NEJM 2013; 368: 11-21). Patienterne, som blev transfunderet med en restriktiv strategi, havde signifikant bedre overlevelse.