



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Tidlig aktivitet hos respiratorpasienter – en metaanalyse

OVERSIKTSARTIKKEL

HANNA EIKÅS KLEM

E-post: heikas@ous-hf.no

Seksjon for ortopedisk rehabilitering

Ortopedisk avdeling

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med idé, studiedesign, datainnsamling, analyse og tolkning av data, utarbeiding/revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon. Hun deltok i tillegg med faglige innspill til litteratursøket.

Hanna Eikås Klem er M.Sc. i helsefagvitenskap fra Universitetet i Oslo, spesialfysioterapeut og enhetsleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TUVA SOFIE TVEITEN

Medisinsk fakultet

Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med datainnsamling, analyse av data, utarbeiding/revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.

Tuva Sofie Tveiten er medisinstudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIGRID BEITLAND

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med analyse og tolkning av data, utarbeiding og revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.

Sigrud Beitland er postdoktor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STINE MALERØD

Seksjon for klinisk service

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med datainnsamling, analyse av data, utarbeiding/revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.

Stine Malerød er spesialfysioterapeut og fagutviklingsfysioterapeut innen somatikk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DORIS TOVE KRISTOFFERSEN

Område for helsetjenester

Folkehelseinstituttet

Hun har bidratt med analyse og tolkning av data, utarbeiding/revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.

Doris Tove Kristoffersen er forsker og statistiker.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TERESE DALSNES

Biblioteket
Luftkrigsskolen
Forsvarets Høgskole
Trondheim

Hun har bidratt i litteratursøk, revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.
Terese Dalsnes er spesialbibliotekar. Hun var spesialbibliotekar ved Medisinsk bibliotek, Ullevål sykehus under arbeidet med søk til denne metaanalysen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIA BEATE NUPEN-STIENG

Seksjon for fysioterapi og sosialmedisin
Avdeling for klinisk service
Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med vurdering og sammenstilling av data, revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.
Maria Beate Nupen-Stieng er spesialfysioterapeut.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LILLEBETH LARUN

Område for helsetjenester
Folkehelseinstituttet

Hun har bidratt med studiedesign, analyse og tolkning av data, utarbeiding/revisjon av manus samt godkjenning av innsendte manusversjon.
Lillebeth Larun er seniorforsker og førsteamanuensis.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun var veileder for Hanna Klem da hun skrev masteroppgave ved Universitetet i Oslo.

BAKGRUNN

I Norge ble nesten 8 500 pasienter behandlet med respirator i 2019. Vi har undersøkt hvilken effekt tidlig aktivitet hos voksne respiratorbehandlede intensivpasienter har på varighet av respiratorbehandling, avvenningstid fra respirator, dødelighet, liggetid og uheldige hendelser.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Vi gjennomførte et systematisk litteratursøk etter randomiserte, kontrollerte studier i ni databaser. To forfattere selekterte studier, ekstraherte data og vurderte tilliten til dokumentasjonen med GRADE-metoden.

RESULTATER

3 270 sammendrag og titler ble lest. Vi inkluderte 17 studier med 1 805 pasienter og middels til lav risiko for systematisk skjevhet. Analysene viste effekt av tidlig mobilisering med gjennomsnittlig kortere respiratorbehandling ($-1,43$ døgn; 95 % KI $-2,68$ til $-0,18$, $p = 0,02$) og kortere liggetid i intensivavdeling ($-1,08$ døgn; 95 % KI $-1,95$ til $-0,21$, $p = 0,02$), med middels tillit til dokumentasjonen. Inspirasjonsmuskeltrening viste ingen effekt på varighet av respiratorbehandling ($-0,11$; 95 % KI $-1,76$ til $1,53$, $p = 0,89$) eller avvenningstid fra respirator ($-0,33$; 95 % KI $-1,31$ til $0,65$, $p = 0,51$), med liten tillit til dokumentasjonen. Verken tidlig mobilisering eller inspirasjonsmuskeltrening påvirket dødelighet. Det ble rapportert få uheldige hendelser.

FORTOLKNING

Analysene viser at tidlig mobilisering er trygt og kan gi kortere respiratorbehandlingstid og kortere liggetid i intensivavdeling, men tiltakene har ikke effekt på dødelighet. Inspirasjonsmuskeltrening viste ingen effekt på utfallsmålene.

I Norge ble det i 2019 registrert 14 354 behandlede pasienter ved intensivavdelinger, hvorav 59,2 % fikk respiratorbehandling (1). Pasienter som behandles med respirator på intensivavdeling, er utsatt for svekkelse av bevegelses- og respirasjonsmuskler som følge av intensivvervet muskelsvakhet (2, 3). Muskelsvakheten kan inntreffe få timer etter oppstart av intensivbehandlingen, og graden av svekkelse kan påvirke liggetid på sykehus, overlevelse samt varighet og resultat av rehabilitering (2). Intensivmedisinen har den siste tiden dreid mot at pasienter som tolererer det, skal vekkes tidlig fra sedasjon, bevege seg og puste så aktivt som tilrådelig (4). Samtidig opplever personale på intensivavdelinger at det eksisterer barrierer som vanskeliggjør intervensjonene (5).

Tiltakene innenfor *tidlig mobilisering* spenner fra passive øvelser og posisjonering til aktive øvelser og forflytning. Inspirasjonsmuskeltrening er spesifikk trening av inspirasjonsmuskulatur som kan gjøres mens pasienten får respiratorbehandling.

I tidligere oversiktsartikler er det vist at tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening hos intensivpasienter kan understøtte avvenningsprosessen fra respirator og ha gunstig effekt på behandlingsresultatet (5–7). Disse har inkludert studier av ulik metodisk kvalitet, også lav. Bare i et fåtall av disse oversiktsartiklene er det vurdert tillit til dokumentasjonen ved GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (8). Det er publisert flere relevante studier siden forrige kunnskapsoppsummering. Vi inkluderte kun randomiserte, kontrollerte studier med aktive tiltak hos intuberte eller trakeotomerte pasienter og ekskluderte studier med lav metodisk kvalitet, i tillegg til at vi benyttet GRADE-metoden.

Formålet med oversikten var å sammenligne tidlig, aktiv mobilisering (heretter kalt tidlig mobilisering) og inspirasjonsmuskeltrening med standard behandling hos voksne intensivpasienter som fikk respiratorbehandling.

Metode

Vi har rapportert oversikten i henhold til PRISMA's sjekklister for systematiske oversikter (9). Protokollen er publisert i PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) med registreringsnummer CRD42017058780 (10). Det ble, før oppstart av arbeidet, gjort en protokollendring der avvenningstid ble føyd til primærutfallsmålene.

Seleksjonskriteriene inkluderte pasienter over 18 år behandlet med respirator i intensivavdeling, nærmere bestemt oralintuberte eller trakeotomerte pasienter. Intervensjonene var respirasjonsmuskeltrening, ledet aktive og aktive øvelser for ekstremitetene, mobilisering til sengekant, til sittende (stol), stående eller gående stilling samt bruk av sengesykkel. Kontrollgruppene fikk ingen behandling, annen behandling eller narrebehandling. Primære utfallsmål var varighet av respiratorbehandling, avvenningstid fra respirator og dødelighet på sykehus, ved 1–3 måneder, 1–6 måneder og etter ett år. Sekundære utfallsmål var liggetid i intensivavdeling og på sykehus samt uheldige hendelser. Cochrane definerer uheldige hendelser (adverse events) som et ugunstig eller skadelig utfall som forekommer under eller etter en intervensjon, men som ikke nødvendigvis er forårsaket av denne. Det skilles på alvorlige og mindre alvorlige uheldige hendelser (11). Vi inkluderte kun publiserte randomiserte, kontrollerte studier (RCT).

Vi gjennomførte, med hjelp fra spesialbibliotekar, et systematisk søk etter litteratur publisert i perioden 1.1.2006–27.4.2020 i databasene Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cinahl, PubMed, PEDro, SweMed+, Allied and Complementary Medicine Database (AMED), The Cochrane Library og OTseeker. Vi kombinerte tekst- og emneord som beskrev populasjon og intervensjon. Søket ble begrenset til engelsk og skandinavisk språk og randomiserte, kontrollerte studier og systematiske oversikter (se appendiks 1 for detaljert søkestrategi). I tillegg ble UpToDate, Mobilization Network og Intensive Care Medicine, tidsskriftet til The European Society of Intensive Care Medicine, håndسøkt. Seleksjon av studier ble gjort ved at titler og sammendrag, og deretter fulltekstartikler, ble gjennomgått av to forfattere

uavhengig av hverandre. Seleksjonen ble gjort i henhold til forhåndsdefinerte og piloterte seleksjonskriterier (ramme 1).

Ramme 1 Kriterier for utvelgelse av studier.

Design

Randomiserte, kontrollerte studier

Deltakere

Pasienter over 18 år

Pasienter som ble behandlet med respirator på intensivavdeling, oralintubert eller trakeotomert

Intervensjon

Respirasjonsmuskeltraining

Aktive og ledet aktive øvelser for ekstremitetene

Mobilisering til sengekant, til stol, stående eller gående stilling

Sengesykkel

Sammenligning

Kontrollgruppe som får annen eller ingen behandling

Primære utfallsmål

Varighet av respiratorbehandling

Avvenningstid fra respirator

Dødelighet på sykehus, etter 1–3 måneder, 1–6 måneder og etter ett år

Sekundære utfallsmål

Liggetid i intensivavdeling

Liggetid på sykehus

Pasientsikkerhet, uheldige hendelser

Publiseringsdato og språk

Publiseringsdato 1.1.2006–27.4.2020

Engelsk eller skandinavisk språk

Kun publiserte studier ble inkludert

Eksklusjonskriterier

Pasientene hadde skade eller sykdomsspesifikk svekkelse i muskulaturen

Intervensjonen var passiv eller overveiende passiv

Studier med andre utfallsmål, publiseringsår og språk

Studier med høy risiko for systematisk skjevhet

Dataekstraksjon til studiekarakteristikker (tabell 1) ble foretatt av én forfatter og sjekket av en annen. Data til metaanalysene ble ekstrahert av to forfattere uavhengig av hverandre. Dataene ble analysert i Review Manager 5 (RevMan 5) i en tilfeldig effektmodell, ettersom det eksisterte forholdsvis stor klinisk heterogenitet mellom studiene (12). For kontinuerlige variabler ble samlet effekt presentert som gjennomsnittsforskjell mellom gruppene (MD) og 95 % konfidensintervall (KI). For dikotome variabler ble samlet effekt presentert som oddsratio (OR), et effektmål for odds for en hendelse på angitt tidspunkt, og 95 % KI. Statistisk heterogenitet mellom studiene er oppgitt i prosent som I^2 .

Tabell 1

Beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene (n = 17).

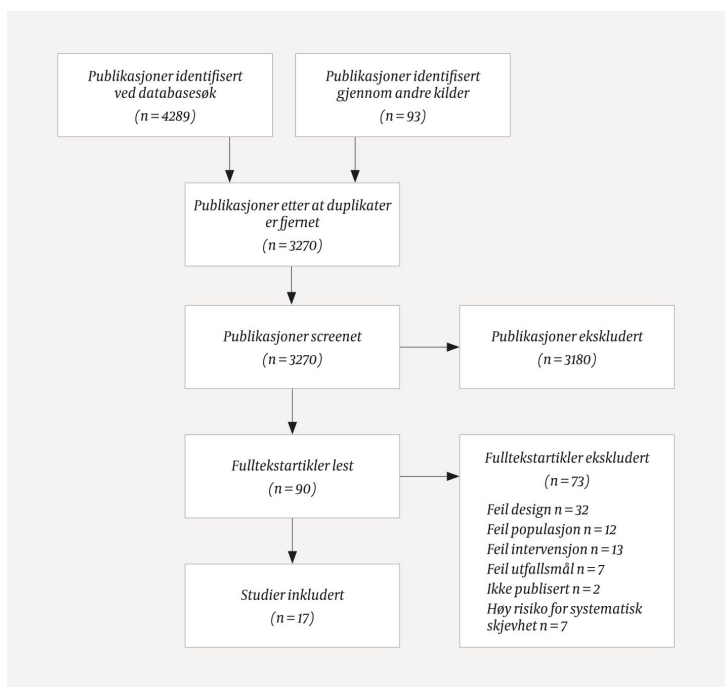
Førsteforfatter, Land årstall	Deltakere	Intervensjon	Kontroll
Amundadottir, Island 2019 (31)	n = 50 Blandet	Tidlig mobilisering 48 t etter inklusjon, 20 minutter eller mer to ganger daglig + standard behandling	Tidlig mobilisering 96 t etter inklusjon, én gang daglig + standard behandling
Burtin, 2009 (15)	n = 90 Kirurgisk og medisinsk	Sengesykling i 20 minutter, fem dager i uka + standard behandling	Standard behandling (lungefysioterapi og passiv/aktiv mobilisering av ekstremiteter + ev. mobilisering opp av seng)
Condessa, 2013 (22)	n = 92 Ikke beskrevet	Inspirasjonsmuskeltrening to ganger daglig sju dager i uka + standard behandling	Standard behandling (lungefysioterapi og passiv/aktiv mobilisering av ekstremiteter + posisjonering)
Dantas, 2012 (17)	n = 28 Generell	Tidlig mobilisering etter protokoll to ganger daglig sju dager i uka, blant annet øvelser for ekstremitetene og sengesykling	Standard behandling (passive øvelser for ekstremitetene)
Dong, 2014 (27)	n = 60 Generell	Tidlig mobilisering to ganger daglig	Ikke beskrevet
Dong, 2016 (16)	n = 106 Koronar bypass-operasjon	Preoperativ informasjon og tidlig mobilisering to ganger daglig	Rehabilitering med hjelp fra familien etter utskrivning fra intensivavdeling
Dos Santos ¹ , 2018 (23)	n = 28 Generell	Aktive øvelser med strikk	Passive øvelser og posisjonering
Eggmann, 2018 (29)	n = 115 Blandet	Tidlig, progressiv mobilisering med sengesykkel inntil tre ganger daglig i ukedagene + standard behandling	Standard behandling (tidlig mobilisering, lungefysioterapi og passive/aktive øvelser)
Hodgson, 2016 (18)	n = 50 Blandet	Tidlig mobilisering etter protokoll én time daglig	Enhetens vanlige tiltak: passiv bevegelse
Kho, 2019 (30)	n = 66 Medisinsk og kirurgisk	Sengesykling + standard behandling	Standard behandling (passive/aktive øvelser og tidlig mobilisering)
Martin, 2011 (21)	n = 69 Generell kirurgi- og brannskade	Inspirasjonsmuskeltrening fem dager i uka	Pusteøvelser i narre-inspirasjonsmuskeltrening-apparat, fem ganger i uka
Morris, 2016 (20)	n = 300 Medisinsk	Tidlig, intensiv mobilisering etter protokoll tre ganger daglig	Standard behandling i ukedagene når ordinert
Moss, 2016 (19)	n = 120 Blandet	Nivåinndelt tidlig mobilisering daglig	Standard behandling tre ganger i uka (passive øvelser, posisjonering og funksjonell rehabilitering)
Schaller, 2016 (25)	n = 200 Kirurgisk	Tidlig mobilisering i fem nivåer	Mobilisering etter retningslinjene til avdelinger
Schweickert, 2009 (26)	n = 104 Medisinsk	Tidlig mobilisering daglig	Standard behandling når ordinert
Tonella, 2017 (24)	n = 19 Blandet	Elektronisk inspirasjonsmuskeltrening to ganger daglig	Intermitterende forstøverbehandling
Wright, 2018 (28)	n = 308 Blandet	Intensiv tidlig mobilisering 90 minutter i ukedagene	Standard behandling 30 minutter i ukedagene

¹En intervensjonsgruppe og én kontrollgruppe valgt ut av den firearmede studien

Kontinuerlige variabler oppgitt som median og interkvartilbredde ble regnet om til gjennomsnitt og standardavvik (SD) for å kunne inngå i metaanalysene (13). Vi undersøkte ved sensitivitetsanalyser om resultatene i metaanalysene ble endret ved inklusjon av disse studiene. Metodisk kvalitet ble vurdert av to uavhengige forfattere etter kriteriene angitt i Cochranes verktøy for estimering av risiko for systematisk skjevhet (14). Ved uenighet ble en tredjeperson konsultert. Sensitivitetsanalyser ble gjort for å undersøke om risiko for systematisk skjevhet påvirket resultatene. Det ble gjort subgruppeanalyser innenfor studiene av tidlig mobilisering, med hensyn til antall behandlinger og aktivitetsgraden i kontrollgruppens intervensjon. To forfattere undersøkte tilliten til dokumentasjonen i studiene med lav risiko for systematisk skjevhet ved hjelp av GRADE-metoden (8). Som ledd i denne metoden ble publikasjonsskjevhet vurdert.

Resultater

3 270 unike titler og sammendrag ble identifisert og lest. Av disse ble 90 artikler lest i fulltekst. 17 studier ble inkludert (15–31) og 73 ekskludert (figur 1).



Figur 1 Flytdiagram over utvelgelsesprosessen av studier i kunnskapsgrunnlaget.

Totalt 1 805 pasienter ble inkludert og antall deltakere varierte mellom 19 og 308. Det er oppgitt resultater for til sammen 1 782 pasienter. Gjennomsnittlig alder var i underkant av 60 år, og det var 56,2 % menn. I 13 av studiene var det pasienter fra blandet eller ikke spesifisert intensivavdeling (15, 17–19, 21–24, 27–31). To av studiene inkluderte pasienter fra medisinsk intensivavdeling (20, 26) og to fra kirurgisk intensivavdeling (16, 25). Det var noe varierende sykkelighet blant deltakerne (appendiks 2). Intervensjonen bestod av inspirasjonsmuskeltrening i tre studier (21, 22, 24), sengesykling i fire studier (15, 17, 29, 30) og øvrig tidlig mobilisering i ti studier (16, 18–20, 23, 25–28, 31). Vi identifiserte ingen studier med ekspirasjonstrening som møtte seleksjonskriteriene våre. Intervensjonene i kontrollgruppene er i analysene kalt *standard behandling*, og bestod i ingen behandling, annen behandling eller narrebehandling. Et fellestrekk for kontrollgruppene var at deltakerne her fikk mer passive, senere eller mindre intensive tiltak enn deltakerne i intervensjonsgruppene.

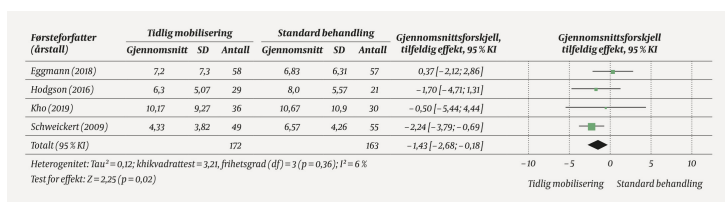
Risiko for systematisk skjevhet var lav i ni og middels i åtte av de inkluderte studiene (figur 2). Ingen av traktendiagrammene (funnel plot) indikerte publikasjonsskjevhet i analysene (appendiks 3). Resultater fra studiene med lav risiko for systematisk skjevhet presenteres i det følgende.



Figur 2 Oversikt over risiko for systematisk skjevhet.

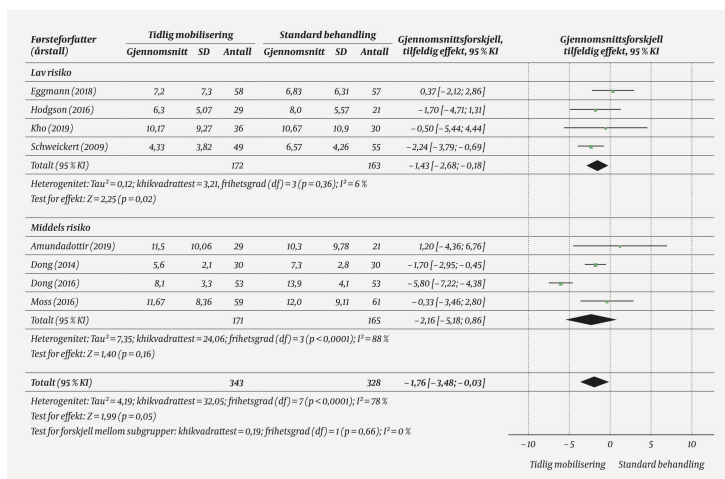
PRIMÆRUTFALL

Tidlig mobilisering versus standard behandling ga kortere respiratorbehandling (-1,43 døgn; 95 % KI -2,68 til -0,18, $p = 0,02$, fire studier, 335 pasienter), med middels tillit til dokumentasjonen (figur 3).



Figur 3 Balansediagram for utfallsmålet varighet av respiratorbehandling angitt i antall døgn. Sammenligning mellom tidlig mobilisering og standard behandling. De inkluderte studiene har lav risiko for systematisk skjevhet.

Ved inklusjon av studier med middels risiko for systematisk skjevhet ble det betydelig større statistisk heterogenitet i analysene, $I^2 = 78\%$. Samlet effekt var noe større, men mer usikker (-1,76 døgn; 95 % KI -3,48 til -0,03, $p = 0,05$, åtte studier, 671 pasienter) (figur 4).



Figur 4 Balansediagram for utfallsmålet varighet av respiratorbehandling angitt i antall døgn. Sammenligning mellom tidlig mobilisering og standard behandling. Studier med middels risiko for systematisk skjevhet er inkludert (subgrupper).

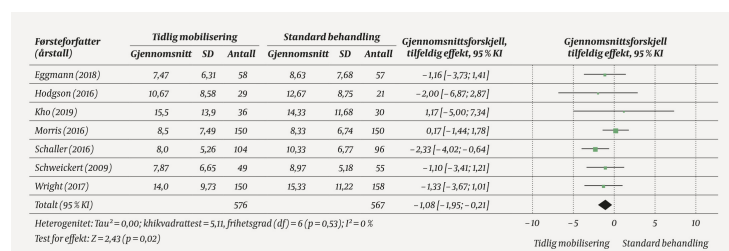
Inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling viste ingen effekt på varighet av respiratorbehandling ($-0,11$ døgn; 95 % KI $-1,76$ til $1,53$, $p = 0,89$, to studier, 146 pasienter), med liten tillit til dokumentasjonen (resultat ikke vist, kan fås ved å kontakte førsteforfatter).

Avvenningstid fra respirator ble ikke rapportert i studiene med tidlig mobilisering med lav risiko for systematisk skjevhet. Inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling viste ikke effekt ($-0,33$ døgn; 95 % KI $-1,31$ til $0,65$, $p = 0,51$, én studie, 77 pasienter), med liten tillit til dokumentasjonen (resultat ikke vist, kan fås ved å kontakte førsteforfatter).

Metaanalyser basert på dokumentasjonen med middels tillit, fant ingen effekt av treningen på dødelighet (resultat ikke vist, kan fås ved å kontakte førsteforfatter).

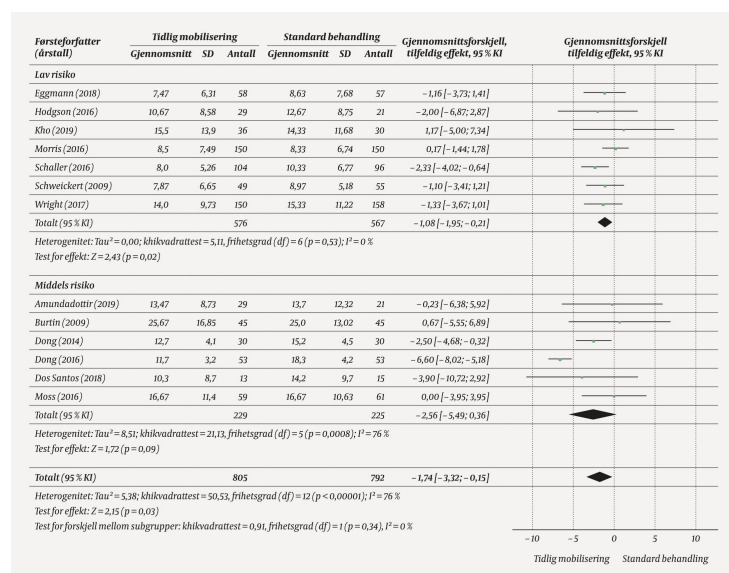
SEKUNDÆRUTFALL

Tidlig mobilisering versus standard behandling ga kortere liggetid i intensivavdeling ($-1,08$ døgn; 95 % KI $-1,95$ til $-0,21$, $p = 0,02$, sju studier, 1 143 pasienter), med middels tillit til dokumentasjonen (figur 5).



Figur 5 Balansediagram for utfallsmålet liggetid i intensivavdeling angitt i antall døgn. Sammenligning mellom tidlig mobilisering og standard behandling. De inkluderte studiene har lav risiko for systematisk skjevhet.

Ved inklusjon av studier med middels risiko for systematisk skjevhet ble det betydelig større statistisk heterogenitet i analysene, $I^2 = 76\%$. Samlet effekt var noe større, men mer usikker ($-1,74$ døgn; 95 % KI $-3,32$ til $-0,15$, $p = 0,03$, 13 studier, 1 597 pasienter) (figur 6). Det var ingen effekt på liggetid på sykehus (resultat ikke vist, kan fås ved å kontakte førsteforfatter), med middels tillit til dokumentasjonen. Ingen av studiene rapporterte effekt av inspirasjonsmuskeltraining på liggetid.



Figur 6 Balansediagram for utfallsmålet liggetid i intensivavdeling angitt i antall dager. Sammenligning mellom tidlig mobilisering og standard behandling. Studier med middels risiko for systematisk skjevhet er inkludert (subgrupper).

Tilliten til dokumentasjonen og årsaker for nedgradering er oppsummert i tabell 2a og b, der GRADE-metoden er brukt for vurdering.

Tabell 2a

Resultattabell der tilliten til dokumentasjonen er vurdert etter GRADE-metoden. MD = gjennomsnittsforskjell, OR = oddsratio.

Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko ved standard behandling	Risiko ved tidlig mobilisering			
Varighet av respiratorbehandling	-	MD 1,43 lavere (2,68 lavere til 0,18 lavere)	-	335 (4)	Middels ¹
Dødelighet på sykehus	161 per 1 000	12 per 1 000 (55 til 42)	OR 0,90 (0,61 til 1,33)	835 (6)	Middels ²
Dødelighet etter 1-3 måneder	73 per 1 000	34 per 1 000 (62 til 51)	OR 0,51 (0,14 til 1,80)	200 (1)	Middels ³
Dødelighet etter 1-6 måneder	200 per 1 000	20 per 1 000 (70 til 45)	OR 0,95 (0,54 til 1,65)	723 (3)	Middels ²
Liggetid i intensivavdeling	-	MD 1,08 lavere (1,95 lavere til 0,21 lavere)	-	1 143 (7)	Middels ²
Liggetid på sykehus	-	MD 0,62 lavere (2,89 lavere til 1,65 høyere)	-	1 143 (7)	Middels ²

¹Samlet antall deltakere er under 400

²Brede konfidensintervaller i studiene

³Det er kun én studie i analysen

Tabell 2b

Resultattabell der tilliten til dokumentasjonen er vurdert etter GRADE-metoden. MD = gjennomsnittsforskjell, OR = oddsratio.

Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko ved standard behandling	Risiko ved inspirasjons- muskeltrening			
Varighet av respiratorbehandling	-	MD 0,11 lavere (1,76 lavere til 1,53 høyere)	-	146 (2)	Liten ^{1,2}
Avvenningstid fra respirator	-	MD 0,33 lavere (1,31 lavere til 0,65 høyere)	-	77 (1)	Liten ¹³

Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt deltakere (95 % KI)	Antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko ved standard behandling	Risiko ved inspirasjons- muskeltrening			
Dødelighet på sykehus	99 per 1 000	36 per 1 000 (78 til 77)	OR 0,62 (0,19 til 2,03)	161 (2)	Middels ²

¹Samlet antall deltakere er under 400

²Brede konfidensintervaller i studiene

³Det er kun én studie i analysen

SUBGRUPPEANALYSER

Vi gjorde subgruppeanalyser av kontinuerlige variabler i alle studiene av tidlig mobilisering, med hensyn til antall behandlinger og hvor aktive tiltakene i kontrollgruppene var. Ingen av balansediagrammene viste signifikant forskjell mellom subgruppene (resultat ikke vist, kan fås ved å kontakte førsteforfatter).

PASIENTSIKKERHET

I 13 av de 17 inkluderte studiene ble det rapportert om hvorvidt det hadde forekommet uheldige hendelser (15, 18–22, 24–30). Rapporteringen var mangelfull i flere studier (appendiks 4). Kun to alvorlige hendelser var rapportert: bradykardi og saturasjonsfall til under 80 % (20, 26). I studiene av inspirasjonsmuskeltrening var det rapportert om null hendelser (21, 22, 24). Det var ikke oppgitt antall økter. I sju studier av tidlig mobilisering var det oppgitt både antall uheldige hendelser og antall treningsøkter i intervensjonsgruppene (15, 19, 25, 26, 28–30). I disse studiene var det oppgitt totalt 79 uheldige hendelser i løpet av 5 675 intervensjonsøkter, noe som tilsvarer 1,4 %. Vi har regnet med 35 hendelser i to studier som førte til at intervensjonen ble avbrutt tidlig (15, 26). I kontrollgruppene var det mangelfull rapportering av antall uheldige hendelser og/eller antall økter. Vi fant altså at intervensjonene medførte et lavt antall uheldige hendelser. Grunnlaget for å sammenligne med kontrollgruppene var mangelfullt. Fullstendig oversikt over alle uheldige hendelser i studiene finnes i appendiks 4.

SENSITIVITETSANALYSE

I analysene av studier med lav risiko for systematisk skjevhet var det ikke grunnlag for sensitivitetsanalyser av omregnede verdier (resultat ikke vist, kan fås ved å kontakte førsteforfatter).

Diskusjon

Denne systematiske oversikten omfattet 17 randomiserte, kontrollerte studier av inspirasjonsmuskeltrening og tidlig mobilisering. Metaanalysene viser at tidlig mobilisering kan føre til kortere respiratorbehandlingstid og kortere liggetid i intensivavdeling. Vi fant ingen effekt av tidlig mobilisering på avvenningstid fra respirator, med kun én studie i sammenligningen. Tidlig mobilisering ga heller ingen effekt på dødelighet eller liggetid på sykehus. Analysene av inspirasjonsmuskeltrening viste ingen effekt på varighet av respiratorbehandling eller avvenningstid fra respirator eller på dødelighet på sykehus.

Dokumentasjonsgrunnlaget for inspirasjonsmuskeltrening var lite, og resultatene må tolkes med forsiktighet. Det var beskrevet få uheldige hendelser knyttet til bruken av tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening, og kun to alvorlige uheldige hendelser.

Vi fant at tidlig mobilisering i gjennomsnitt reduserte varighet av respiratorbehandling

med halvannet døgn sammenlignet med standard behandling. Connolly og medarbeidere fant også en positiv effekt av tidlig mobilisering på varighet av respiratorbehandling i sin oversikt over systematiske oversikter (32). Vi fant ingen effekt av inspirasjonsmuskeltraining på dette utfallsmålet. Reduksjon av respiratortiden er beskrevet som et mål i Norsk intensivregisters årsrapport fra 2019 (1). Kortere respiratortid vil trolig kunne føre til færre komplikasjoner, økt kapasitet og reduserte kostnader for intensivavdelingene.

Vi fant ingen studier med lav risiko for systematisk skjevhet der man hadde undersøkt effekten av tidlig mobilisering på avvenningstid fra respirator. Kun én studie av inspirasjonsmuskeltraining undersøkte dette utfallsmålet. Vorona og medarbeidere fant i sin systematiske oversikt av inspirasjonsmuskeltraining effekt på avvenningstiden fra respirator (33). Elkins og medarbeidere fant i sin systematiske oversikt at inspirasjonsmuskeltraining førte til høyere andel vellykkede avvenningsforsøk fra respirator (34). Avvenningstid fra respirator er et utfallsmål som er avhengig av flere faktorer, blant annet hvilke kriterier man benytter for å kategorisere pasienten som avvenningsklar, samt hvordan selve avvenningen er gjennomført (34).

Våre analyser viste at verken tidlig mobilisering eller inspirasjonsmuskeltraining hadde effekt på dødelighet. I to tidligere systematiske oversikter der man sammenlignet tidlig mobilisering med standard behandling, fant man også lik dødelighet i gruppene (35, 36).

Tidlig mobilisering førte til om lag ett døgn kortere liggetid i intensivavdeling. Vi kunne ikke påvise effekt på liggetiden på sykehus. Kayambu og medarbeidere fant effekt på liggetid både i intensivavdeling og på sykehus (36). Kortere liggetid i intensivavdeling vil, i likhet med kortere respiratorbehandlingstid, føre til færre komplikasjoner for pasientene og potensielt gi økt kapasitet og færre kostnader.

Vi fant få uheldige hendelser. Dette var rapportert i kun 1,4 % av mobiliseringsøktene i studiene. En tidligere systematisk oversikt og metaanalyse viste at uheldige hendelser forekom ved 2,6 % av mobiliseringsøktene og at dette fikk uheldige konsekvenser for pasientene i 0,6 % av tilfellene (37). Det ble oppgitt null uheldige hendelser i studiene av inspirasjonsmuskeltraining. Det må tas høyde for at det kan være uheldige hendelser som ikke har blitt rapportert. Det er også en utfordring at uheldige hendelser er ulikt definert i studiene, og i noen studier er det heller ikke predefinert (11). Primærstudier har vist at tidlig mobilisering i intensivavdeling er trygt og gjennomførbart (37, 38).

Det er metodiske begrensninger i arbeidet vårt. Studiene av tidlig mobilisering hadde variasjon i tiltak både i intervensjons- og kontrollgrupper, og kontrollgruppens tiltak var dårlig beskrevet i flere av studiene. Disse faktorene kan ha hatt innvirkning på resultatene, som kan ha blitt mer heterogene. Vi har gjort subgruppeanalyser for å forsøke å samle studier som er mer like, uten at vi fant signifikant forskjell mellom gruppene. Det er også et kjent problem innen intensivforskning, der man har en relativt høy tidlig dødelighet, at det kan være problematisk å få gode oppfølgingsdata. Utfallsmålene i denne oversikten kan være konfundert av dette (39).

Det er kun utført blinding i to av studiene i de presenterte metaanalysene (21, 23). Det er vanskelig å blinde deltakere og personell for intervensjonene vi har inkludert. Vi har gitt høy risiko for manglende blinding, men ikke trukket for dette i GRADE-metoden, fordi vi tror det ikke påvirket resultatene. Wood og medarbeidere fant i sin metaepidemiologiske oversikt med 146 metaanalyser lite bevis for at manglende blinding fører til overdrevet effekt ved objektive utfallsmål (40).

Vi har harde utfallsmål som ikke sier noe om livskvalitet, selvhjelpenhet eller andre pasientrapporterte utfallsmål. Slike utfallsmål er klinisk relevante og av stor betydning for pasienter og pårørende. Tipping og medarbeidere fant at høy dose av tidlig mobilisering er assosiert med økt livskvalitet etter seks måneder (35).

Det er flere styrker ved vår systematiske oversikt og metaanalyse. Vi gjennomførte et grundig, systematisk litteratursøk. To uavhengige forfattere har bidratt i utvelgelsen av studier, ekstraksjon av data og kvalitetsvurderingen, noe som hever kvaliteten på arbeidet.

Kvaliteten på studiene er også forholdsvis høy, ettersom vi ekskluderte studier med høy risiko for systematisk skjevhet.

Kliniske implikasjoner av analysene våre er at tidlig mobilisering av voksne intensivpasienter med respirator bør gjennomføres i praksis. Studier har vist at det er trygt og gjennomførbart (38, 41). Imidlertid finnes det en rekke opplevde barrierer som påvirker gjennomføringen av tidlig mobilisering på intensivavdeling (42). Praksisstudier har vist at tidlig mobilisering av intensivpasienter i liten grad blir gjennomført (43, 44). Øvrebø fant i sin studie om mobiliseringspraksis på intensivavdeling ved Stavanger universitetssjukehus at intensivpasienter første gang ble mobilisert etter i gjennomsnitt åtte døgn med respiratorbehandling. Det gikk i gjennomsnitt fem døgn fra pasientene var mobiliseringsklare til de ble mobilisert. På dagvakter ble 40 % av mobiliseringsklare respiratorpasienter mobilisert, mens 21 % av mobiliseringsklare respiratorpasienter ble mobilisert på kveldsvakter. Denne studien viser at det også i Norge er behov for kvalitetsarbeid med hensyn til tidlig mobilisering av intensivpasienter med respiratorbehandling (45).

Det pågår en del studier av alle intervensjonene vi har undersøkt. Det vil være spesielt interessant å følge studiene om sengesykling, ettersom de fleste eksisterende studiene undersøker sikkerhet og gjennomførbarhet ved denne typen mobilisering.

KONKLUSJON

Denne systematiske oversikten og metaanalysen viser at tidlig mobilisering av voksne intensivpasienter med respiratorbehandling kan føre til kortere respiratorbehandlingstid og kortere liggetid i intensivavdeling. Intervensjonen ga ingen effekt på dødelighet. Vi fant ingen effekt av inspirasjonsmuskeltrening på varighet av respiratorbehandling, avvenningstid fra respirator eller dødelighet på sykehus. Det er forholdsvis få studier der man har undersøkt inspirasjonsmuskeltrening, og vi trenger fremtidige studier der denne intervensjonen blir gjennomgått. Også pasientrapporterte utfallsmål på lang sikt bør undersøkes, og i årene som kommer, vil studier forhåpentligvis også si mer om effekten av sengesykling.

HOVEDFUNN

Tidlig mobilisering av respiratorpasienter gir trolig litt kortere respiratorbehandlingstid.

Inspirasjonsmuskeltrening har muligens liten eller ingen effekt på avvenningstid fra respirator.

Tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening har trolig ingen effekt på dødelighet, og det er rapportert få uheldige hendelser.

LITTERATUR:

1. Buanes EA, Kvåle R, Barratt-Due A. Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. Versjon 1.1. Bergen: Norsk intensivregister, 2020. https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/37_arsrapport2019_norsk_intensivregister.pdf Lest 19.3.2021.
2. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310: 1591–600. [PubMed][CrossRef]
3. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care* 2015; 30: 1151.e9–14. [PubMed][CrossRef]
4. Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA* 2008; 300: 1685–90. [PubMed][CrossRef]

5. Cameron S, Ball I, Cepinskas G et al. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *J Crit Care* 2015; 30: 664-72. [PubMed][CrossRef]
6. Moodie L, Reeve J, Elkins M. Inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength in patients weaning from mechanical ventilation: a systematic review. *J Physiother* 2011; 57: 213-21. [PubMed][CrossRef]
7. Zhang L, Hu W, Cai Z et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0223185. [PubMed][CrossRef]
8. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group, 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> Lest 19.3.2021.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535. [PubMed][CrossRef]
10. National Institute for Health Research. Prospero. <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> Lest 19.3.2021.
11. Peryer G, Golder S, Junqueira D et al. Chapter 19: Adverse effects. I: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 61. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-19> Lest 19.3.2021.
12. Review Manager (RevMan). Dataprogram. 5.3 ed. København: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
13. Wan X, Wang W, Liu J et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 135. [PubMed][CrossRef]
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J et al. Kapittel 8. I: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2. utgave. Chichester: John Wiley & Sons, 2019.
15. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37: 2499-505. [PubMed][CrossRef]
16. Dong Z, Yu B, Zhang Q et al. Early rehabilitation therapy is beneficial for patients with prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Int Heart J* 2016; 57: 241-6. [PubMed][CrossRef]
17. Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24: 173-8. [PubMed][CrossRef]
18. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R et al. A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44: 1145-52. [PubMed][CrossRef]
19. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D et al. A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1101-10. [PubMed][CrossRef]
20. Morris PE, Berry MJ, Files DC et al. Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2694-702. [PubMed][CrossRef]
21. Martin AD, Smith BK, Davenport PD et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care* 2011; 15: R84. [PubMed][CrossRef]
22. Condessa RL, Brauner JS, Saul AL et al. Inspiratory muscle training did not accelerate weaning from mechanical ventilation but did improve tidal volume and maximal respiratory pressures: a randomised trial. *J Physiother* 2013; 59: 101-7. [PubMed][CrossRef]
23. Dos Santos FV, Cipriano G, Vieira L et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 2020; 36: 580-8. [PubMed][CrossRef]
24. Tonella RM, Ratti LDSR, Delazari LEB et al. Inspiratory muscle training in the intensive care unit: A new perspective. *J Clin Med Res* 2017; 9: 929-34. [PubMed][CrossRef]

25. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1377–88. [PubMed][CrossRef]
26. 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. [PubMed][CrossRef]
27. Dong ZH, Yu BX, Sun YB et al. Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014; 5: 48–52. [PubMed][CrossRef]
28. 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. [PubMed][CrossRef]
29. Eggmann S, Verra ML, Luder G et al. Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *PLoS One* 2018; 13: e0207428. [PubMed][CrossRef]
30. Kho ME, Molloy AJ, Clarke FJ et al. Multicentre pilot randomised clinical trial of early in-bed cycle ergometry with ventilated patients. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6: e000383. [PubMed][CrossRef]
31. Amundadottir OR, Jonasdottir RJ, Sigvaldason K et al. Effects of intensive upright mobilisation on outcomes of mechanically ventilated patients in the intensive care unit: a randomised controlled trial with 12-months follow-up. *Eur J Physiother* 2019; 21: 68–78. [CrossRef]
32. Connolly B, O'Neill B, Salisbury L et al. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax* 2016; 71: 881–90. [PubMed][CrossRef]
33. Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S et al. Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 735–44. [PubMed][CrossRef]
34. Elkins M, Dentice R. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review. *J Physiother* 2015; 61: 125–34. [PubMed][CrossRef]
35. Tipping CJ, Harrold M, Holland A et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2017; 43: 171–83. [PubMed][CrossRef]
36. 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. [PubMed][CrossRef]
37. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S et al. Safety of patient mobilization and rehabilitation in the Intensive Care Unit. Systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 766–77. [PubMed][CrossRef]
38. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 139–45. [PubMed][CrossRef]
39. Egleston BL, Scharfstein DO, Freeman EE et al. Causal inference for non-mortality outcomes in the presence of death. *Biostatistics* 2007; 8: 526–45. [PubMed][CrossRef]
40. Wood L, Egger M, Gluud LL et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336: 601–5. [PubMed][CrossRef]
41. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM et al. Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care* 2014; 29: 395–400. [PubMed][CrossRef]
42. Dubb R, Nydahl P, Hermes C et al. Barriers and strategies for early mobilization of patients in Intensive Care Units. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 724–30. [PubMed][CrossRef]
43. Berney SC, Harrold M, Webb SA et al. Intensive care unit mobility practices in Australia and New Zealand: a point prevalence study. *Crit Care Resusc* 2013; 15: 260–5. [PubMed]
44. Nydahl P, Ruhl AP, Bartoszek G et al. Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Crit Care Med* 2014; 42: 1178–86. [PubMed][CrossRef]
45. Øvrebo L, Hansen BS. Mobiliseringsaktivitet hos intensivpasienter. *Inspira Tidsskrift for anesthesi-*

Publisert: 12. mai 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0351

Mottatt 20.4.2020, første revisjon innsendt 29.6.2020, godkjent 19.3.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no