

Effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak
på varighet av respiratorbehandling, avvenningstid
og dødelighet
hos voksne intensivpasienter

En systematisk oversikt og meta-analyse

Hanna Eikås Klem



Masteroppgave i Helsefagvitenskap

Avdeling for Helsefag

Institutt for Helse og Samfunn

Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2018

Mastergradsprosjekt

*Effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak på
varighet av respiratorbehandling, avvenningstid, dødelighet og liggetid
hos voksne pasienter
ved intensivavdelinger*

Systematisk oversikt og meta-analyse av randomiserte, kontrollerte studier

Student: Hanna Eikås Klem

Veileder: Lillebeth Larun, Forsker/førsteamanuensis, PhD, Folkehelseinstituttet

Innleveringsdato: 12.05.18

© Hanna Eikås Klem

År 2018

Effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak på varighet av respiratorbehandling, avvenningstid og dødelighet hos voksne intensivpasienter

Hanna Eikås Klem

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Teoretisk forankring: Pasienter behandlet på intensivavdeling er blant de sykeste, og dødeligheten er høyere enn i andre pasientkategorier. Pasientene mottar behandling for organsvikt eller skade, og får ofte sekundære plager og komplikasjoner som følge av intensivbehandlingen. Pasienter behandlet med respirator er spesielt utsatt for slik sekundær problematikk, deriblant svakhet i muskulatur, både i bevegermuskler og respirasjonsmuskler. Disse komplikasjonene kan være raskt innsettende, og kan føre til ytterligere forverring av tilstanden. Vi fysioterapeuter har mange aktuelle behandlingstiltak rettet mot respiratorbehandlede pasienter, og de siste årene har foretrukne tiltak vært at pasientene skal vekkes og mobiliseres så tidlig som mulig og puste så aktivt som mulig. Respiratorbehandlede pasienter har ofte begrensninger både med hensyn til fysisk kapasitet og fysiske rammer. Det er derfor svært viktig at vi vet hva slags behandling vi skal prioritere, og som kan ha effekt på utfallet av intensivbehandlingen.

Formålet med studien er å systematisk oppsummere og sammenstille eksisterende forskning vedrørende effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak på varigheten av respiratorbehandling, respiratoravvenningstid, dødelighet og liggetid hos intensivpasienter over 18 år. I tillegg beskrives uheldige hendelser og pasientsikkerhet.

Metode: Vi foretok et systematisk søk i databasene Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cinahl, PubMed, PEDro, SweMed+, Amed, The Cochrane Library og OT seeker. Det ble i tillegg innhentet referanser fra anerkjente nasjonale og internasjonale ressurspersoner på området. Seleksjon av studier ble utført av to personer, og risiko for systematisk skjevhet ble vurdert av to, etter Cochranes Risk of Bias-verktøy. Resultater fra de inkluderte studiene ble oppsummert i meta-analyser i fire ulike sammenligninger. For kontinuerlige utfallsmål ble standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD) rapportert, mens odds ratio (OR) er brukt for dikotome variabler. Der heterogeniteten mellom enkeltstudiene var stor (høy I^2), ble tilfeldig effektmodell benyttet. Ved liten heterogenitet (lav I^2), ble fiksert effekt benyttet.

Resultater: 14 randomiserte, kontrollerte studier av varierende metodisk kvalitet med til sammen 1246 deltakere i elleve land ble inkludert. Heterogeniteten mellom studiene var i noen av meta-analysene betraktelig. Analysene viste at tidlig, aktiv mobilisering kan ha stor effekt på varighet av respiratorbehandling (SMD -0,77 og KI -1,41, -0,14, $p = 0,02$), moderat effekt på liggetid på intensivavdeling (SMD -0,41, KI -0,81, -0,02, $p = 0,04$) og effekt på liggedøgn på sykehus ($p < 0,00001$). Inspirasjonsmuskeltrening kan ha stor effekt på avvenningstid (SMD -0,72 og KI -1,44, -0,01, $p = 0,05$). Tilliten til dokumentasjonen (GRADE) er for disse analysene

svært liten, noe som betyr at effekten ikke er sikker. Ingen av intervensjonene hadde sikker effekt på utfallet dødelighet, og tilliten til disse resultatene er liten eller middels. Svært få alvorlige uheldige hendelser var rapportert i studiene.

Konklusjon: Meta-analysene antyder at tidlig mobilisering kan ha effekt på varigheten av respiratorbehandling og liggedøgn på intensivavdeling og sykehus. Tilliten til dokumentasjonen er svært liten og liten, og effekten er ikke sikker. Analysene antyder også på at inspirasjonsmuskeltrening kan ha effekt på avvenningstid, men tilliten til dokumentasjonen er svært liten også her. Intervensjonene har trolig ingen effekt på dødelighet. Denne oversikten har avdekket at det kreves mer forskning innen fysioterapiledede, aktive tiltak til respiratorbehandlede pasienter.

Studiens registreringsnummer: CRD4201705878

Nøkkelord: Intensivpasienter, respirator, tidlig mobilisering, inspirasjonsmuskeltrening, systematisk oversikt, meta-analyse.

English abstract

Literature framework: Patients in need of treatment in the intensive care unit are among the sickest, and mortality rates are higher than in other patient categories. These patients are treated for organ failure or trauma, and often develop secondary complications due to the intensive care treatment. Patients in need of mechanical ventilation are especially at risk of developing secondary complications, for instance muscle weakness, both in the extremities and the respiratory system. These complications may occur early and further aggravate the patient's condition. As physiotherapists we have many treatments we can offer to patients on mechanical ventilation, and the last few years, the preferred treatments have involved early mobilization and early, active breathing. Mechanically ventilated patients in the ICU have neither the physical tolerance nor the time frames for us to treat them in long sessions. It is therefore important that we know which treatment we should prioritize, and which treatments that show effect on the patients' outcome of the ICU treatment.

Purpose: This review aims to systematically summarize the available research about the effect of active physiotherapy led interventions on the duration of mechanical ventilation, ventilator weaning time, mortality and length of stay in the ICU and in hospital in ICU patients aged 18 years or more. In addition, adverse events will be described.

Method: We conducted a systematic search in the databases Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cinahl, PubMed, PEDro, SweMed+, Amed, The Cochrane Library and OT seeker. In addition, references were collected from renowned resource persons within the field. Study selection was carried out by two people, as was risk of bias assessment. The results from the included studies were summarized in meta-analysis of four different comparisons. Standardized mean difference was used in analysis of continuous variables, and odds ratio was used in dichotomous variables. Where heterogeneity was high, a random effect model was used. If heterogeneity was low, fixed effect was used.

Results: 14 randomized, controlled studies of varying quality including a total of 1246 patients in eleven countries were included. Heterogeneity within some of the meta-analysis was high. The analysis showed that early, active mobilization may have a large effect on the duration of mechanical ventilation (SMD -0.77 and CI -1.41, -0.14, $p = 0,02$), a moderate effect on ICU length of stay (SMD -0.41, CI -0.81, -0.02, $p = 0,04$) and effect on hospital length of stay ($p < 0.00001$). Inspiratory muscle training may have a large effect on weaning time (SMD -0,72 and CI-1.44, -0.01, $p = 0,05$). The overall quality of the evidence (GRADE) is very low in three of these analysis and low in the last, which means that the effect is uncertain. None of the

interventions had effect on mortality, and the overall quality of the evidence is moderate. Very few adverse effects were reported in the included studies.

Conclusion: The meta-analysis shows that early mobilization may have effect on the duration of mechanical ventilation and length of ICU and hospital stay. Inspiratory muscle training may have effect on weaning time. The overall quality of this evidence is very low or low, which means that the effect is uncertain. The meta-analysis of mortality shows no effect of the interventions. The overall quality of this evidence is low or moderate. This systematic review has revealed that further research within physiotherapy led, active interventions is needed.

Registration of protocol number: CRD4201705878

Key words: Intensive care patients, mechanical ventilation, early mobilization, inspiratory muscle training, systematic review.

Forord

Jeg arbeider til daglig som spesialfysioterapeut ved Oslo Universitetssykehus, og helt siden starten av mitt yrkesliv har jeg vært svært interessert i de aller sykeste pasientene, spesielt de som behandles på intensivavdeling. Disse pasientene har vi ofte store muligheter til å hjelpe, men de balanserer på en fin linje mellom ressurser i og krav til de syke kroppene sine. Det er derfor vi som fysioterapeuter må vite hva som er mulighetene, begrensningene og hva som er den beste behandlingen for disse pasientene. Sammen med leger, sykepleiere og andre dyktige fagmennesker, legger vi en plan for behandling og forhåpentligvis forbedring. Selv om vi har lang klinisk erfaring, er det viktig at vi støtter oss til god forskning på vårt område. Jeg var derfor ikke i tvil om at jeg ville gjøre en systematisk oversikt som min masteroppgave. Ettersom mange av mine pasienter behandles med respirator, ønsket jeg å forsøke å oppsummere hva slags behandling som har effekt for disse pasientene.

Proessen med å gjøre en systematisk oversikt har vært enda mer lærerik enn jeg hadde sett for meg. Dette gjelder selvfølgelig det faglige utbyttet, men spesielt arbeidet med metoden. Jeg har støtt på mange utfordringer, men har, med kyndig veiledning, klart å forstå og løse disse. Jeg vil rette en enorm takk til min svært dyktige og alltid positive veileder, seniorforsker Lillebeth Larun (FHI), og hennes fleksible og kunnskapsrike kollega, statistiker Doris Tove Kristoffersen. Stor takk også til engasjerte og alltid rolige spesialbibliotekar Terese Dalsnes ved Medisinsk Bibliotek på Ullevål sykehus og til min nærmeste leder, Morten Rudsro, som har lagt til rette med permisjon, fleksibilitet og goodwill. Den som har lagt ned mest (fri)tid på dette, er nok min tålmodige og oppofrende andreleser Stine Malerød, som deler mitt glødende engasjementet for fagfeltet og pasientgruppa. Hjertelig takk også til Maria Beate Nupen-Stieng og Kristin Brautaset, to minst like engasjerte fagmennesker, som har vært andrelesere i siste del av prosessen. Sist men ikke minst, takk til min kjære mann Jørgen Klem, som har gitt meg rom for timevis foran Mac'en, og til sønnene mine, Kasper og Anders, som har lurt veldig på hvilken klasse jeg egentlig går i nå. Stor takk også til mine foreldre og svigerforeldre som har bidratt til at dette prosjektet kom i boks, og at jeg kom ut i den andre enden med fantastisk mye ny kunnskap og nytt engasjement.

Innholdsfortegnelse

1	INNLEDNING	5
1.1	FORMÅL OG PROBLEMSTILLING	5
2	TEORETISK BAKGRUNN	6
2.1	INTENSIVPASIENTEN	6
2.1.1	<i>Alvorlighetsgrad av sykdom</i>	6
2.1.2	<i>Respiratorbehandling</i>	7
2.1.3	<i>Mulige komplikasjoner av intensiv- og respiratorbehandling</i>	8
2.1.4	<i>Avvenning fra respirator</i>	10
2.2	FYSIOTERAPELEDEDE TILTAK TIL INTENSIVPASIENTER	10
2.2.1	<i>Tidlig mobilisering</i>	11
2.2.2	<i>Respirasjonsmuskeltraining</i>	12
2.2.3	<i>Pasientsikkerhet</i>	12
2.3	KUNNSKAPSBASERT PRAKSIS	13
2.4	KUNNSKAPSSYNET I EFFEKTSTUDIER	15
2.5	SYSTEMATISK OVERSIKT	16
2.6	META-ANALYSE	16
2.7	HVA ER GJORT TIDLIGERE?	17
2.8	AVGRENSNING	17
3	METODE	19
3.1	LITTERATURSØK	19
3.2	SELEKSJONSKRITERIER	21
3.2.1	<i>Inklusjonskriterier</i>	21
3.2.2	<i>Eksklusjonskriterier</i>	22
3.3	UTVELGELSE AV STUDIER	23
3.4	DATAEKSTRAKSJON	24
3.5	DATASYNTESE/ ANALYSE	24
3.5.1	<i>Kontinuerlige variabler</i>	24
3.5.2	<i>Dikotom variabel</i>	25
3.5.3	<i>Heterogenitet</i>	26
3.5.4	<i>Sensitivitetsanalyse</i>	26
3.5.5	<i>Signifikans</i>	26
3.5.6	<i>Sammenligninger av tiltak</i>	27
3.5.7	<i>Vurdering av risiko for systematisk skjevhet</i>	27
3.5.8	<i>Tillit til dokumentasjonen</i>	28
3.5.9	<i>Endringer i henhold til protokoll</i>	30
4	RESULTATER	31
4.1	SØKERESULTATER	31
4.2	BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER	32
4.2.1	<i>Populasjoner</i>	32
4.2.2	<i>Intervensjoner</i>	34
4.2.3	<i>Utfallsmål</i>	35
4.2.4	<i>Risiko for systematisk skjevhet</i>	37
4.3	EFFEKT AV INTERVENSJONENE	39
4.3.1	<i>Varighet av respiratorbehandling</i>	39
4.3.2	<i>Avvenningstid</i>	41
4.3.3	<i>Liggedøgn på intensivavdeling</i>	42
4.3.4	<i>Liggedøgn på sykehus</i>	43

4.3.5	<i>Dødelighet</i>	44
4.3.6	<i>Uheldige hendelser</i>	46
4.4	TILLIT TIL SAMLET DOKUMENTASJON.....	47
5	DISKUSJON	50
5.1	HOVEDFUNN	50
5.2	STYRKER OG BEGRENSNINGER VED OVERSIKTEN	50
5.3	HOVEDFUNN SETT OPP MOT ANNEN FORSKNING.....	56
5.4	MULIG BETYDNING FOR VIDERE PRAKSIS.....	59
6	KONKLUSJON	62
	REFERANSELISTE	63

Artikkel for innlevering til tidsskriftet *Fysioterapeuten*

Vedlegg I: Tillatelse til gjengivelse av figurer

Vedlegg II: Søkehistorikk

Vedlegg III: Screeningskjema

Vedlegg IV: Eksklusjonsskjema

Vedlegg V: Tabell 3 utvidet utgave

Vedlegg VI: Omregning av median til gjennomsnitt

Vedlegg VII: Sensitivitetsanalyse av omregnede og opprinnelige verdier

Vedlegg VIII: Samleskjema over risiko for systematisk skjevhet

Forkortelser og begrepsavklaringer

Begrep	Forklaring
Avvenning	Respiratoravvenning.
ABCDE-bundle	”Awakening and Breathing Coordination, Delirium monitoring/management and Early exercise/mobility- bundle”
Arteriekran	Et tynt plastrør som er lagt inn i en pulsåre (arterie). Dette brukes til kontinuerlig blodtrykksmåling og blodprøvetaking.
Atrofi	Reduksjon (svinn) av celler eller et organ ved tap av substans eller volum. Atrofi er en reversibel justeringsprosess.
Bevegelsesapparatet	Muskel-skjelettsystemet.
Combilizer	Sara® Combilizer. Mobiliseringshjelpemiddel som pasientene kan stå eller sitte i.
Dekanylering	Fjerning av trachealkanyle (hullet plastres) slik at pasienten puster på egenhånd.
Delir	Delirium Tremens. Forstyrrelser av bevissthet, oppmerksomhet og tankevirksomhet. Symptom på at sentrale og viktige kroppsfunksjoner er i ubalanse. Hjernen får ikke den tilførselen av næring og mineraler som er nødvendig for normal funksjon.
Diaphragma	Den store, kuppelformede muskelen som står for mesteparten av inspirasjonsmuskelaktiviteten.
Dislokasjon	At noe forskyver seg, i denne sammenheng medisinsk utstyr som kommer ut av posisjon.
Dødrom	Område i luftveier og lunger med sirkulasjon uten ventilasjon.
Ekspirasjon	Utpust.
Ekstremiteter	Armer og ben, henholdsvis overekstremiteter og underekstremiteter.
Ekstubasjonsprediktor	Tester for om man bør ekstubere pasienten eller ikke. Ofte diagnostiske tester med cut-off-verdier.
Ekstubasjon	Fjerning av endotrachealtube slik at pasienten puster på egenhånd.
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine.
Fiksert effekt	Det antas at alle inkluderte studier estimerer den samme sanne effekt.

Forest plott	Figur som fremstiller effektestimater med tilhørende usikkerhet for hver enkeltstudie og samlet effekt i en meta-analyse.
FRC	Funksjonell residualkapasitet.
Gjennomsnitt	Gjennomsnitt med tilhørende standard avvik. Brukes når materialet er normalfordelt.
Grå litteratur	Ikke-publisert litteratur.
Hemodynamikk	Forhold som vedrører krefter involvert i sirkulasjon av blod gjennom kroppens åre-system.
Hostemaskin	Maskin som hjelper pasienten å hoste ved å blåse luft inn i han/henne til et innstilt positivt trykk og trekke luft ut til et innstilt negativt trykk.
Hypoksemi	Lavt oksygeninnhold i blodet.
Hypotensjon	Lavt blodtrykk.
ICU	Intensive Care Unit, intensivavdeling.
I^2	I kvadrat. Test for å vurdere heterogenitet blant studier, oppgis som prosent.
IMT	Inspirasjonsmuskeltrening.
Inspirasjon	Innpust.
IQR	Interquartile Range, Interkvartilbredde, er variasjonsbredden til de midterste 50 % av observasjonene. 25 % av observasjonene har verdier lavere enn 25 % persentilen og 25% av observasjonene har verdier høyere enn 75 % persentilen.
KBP	Kunnskapsbasert praksis.
KI	Konfidensintervall: Omkring punkttestimatet. Det oppgis ofte 95% KI, som betyr at den sanne effekten ligger innenfor konfidensintervallet 95 % av tiden. Hvis konfidensintervallet krysser 0, er ikke effekten sikker.
Kinetec™	Utstyr for kontinuerlig passiv bevegelse (CPM) av ledd.
Manuelle teknikker	Teknikker anvendt i lungefysioterapeutisk behandling der terapeuten bruker sine hender på pasienten for å oppnå ønsket effekt.
Meta-analyse	Metode som slår sammen resultatene fra mange like studier slik at det er mulig å konkludere med høyere grad av sikkerhet om hvor god behandlingen er.
MRC	Medical Research Council (MRC) Scale for Muscle Strength.

Median	Brukes når materialet er skjevfordelt. Oppgis med tilhørende interkvartilbredde eller min-maks.
NMES	Nevromuskulær elektrisk stimulering via elektroder festet over muskulatur.
Normalfordeling	Sannsynlighetsfordeling av en tilfeldig variabel som kan fremstilles som en symmetrisk (klokkeformet) kurve, med et sentrert toppunkt og like lange "haler" på begge sider.
Oraltube	Respiratortube som går gjennom munnen ned i trachea.
Parese	Delvis eller ufullstendig lammelse.
PICO	Et verktøy for å kunne formulere tydelig og presis problemstilling i kunnskapsbasert praksis. P atient, I ntervention, C omparison, O utcome.
Pilotering	Prøve ut og evaluere.
RCC	Respiratory Care Centre.
RCT	Randomisert, kontrollert studie.
Rehabilitering	Flere aktører samarbeider om å gi nødvendig bistand til brukerens egen innsats for å oppnå best mulig funksjons- og mestringsevne, selvstendighet og deltakelse sosialt og i samfunnet.
Rayyan	Dataapplikasjon der man kan laste opp referanser til systematiske oversikter og kategorisere dem sammen med medleser. Det er anledning til å ha på blindet modus så man ikke ser hverandres vurderinger.
Reintubering	Når pasienten har hatt oraltube som har blitt fjernet, men grunnet forverring, må få ny oraltube.
Respirator	Pustemaskin.
RevMan	Review Manager, software for meta-analyser, utviklet av Cochrane Community.
SAT	Spontaneous Awakening Trial. Daglig stopping av sedativa så pasienten våkner.
SBT	Spontaneous Breathing Trial. Test der pasienten puster uten støtten fra respirator for å se om han/ hun er klar for ekstubasjon/ dekantylering.
SD	Standard avvik: gir verdienes gjennomsnittlige avstand fra gjennomsnittet

Sedasjon	Sovende eller beroliget tilstand som fremkalles av legemidler, sedativa.
Sepsis	Blodforgiftning.
Skjevfordeling	Fordeling av data som ikke gir en symmetrisk kurve, men et høyre- eller venstrestilt toppunkt og en lang hale på høyre eller venstre side.
SMD	Standardisert gjennomsnittsforskjell. Når enkeltstudiene måler samme variabel, men bruker forskjellige skalaer, er det nødvendig å standardisere resultatene til samme skala før analysen gjøres. SMD uttrykker størrelsen på intervensjonseffekten i sammenheng med variasjonen.
Spinalskade	Skade på ryggrad og ryggmarg.
Subgruppeanalyse	Analyse hvor tiltakseffekten er evaluert i en definert delmengde av deltakerne i en studie, eller i komplementære delmengder, f.eks fordelt på kjønn eller aldersgrupper. Sammenlikning av subgrupper bør skje med test for interaksjon og ikke ved å sammenlikne p-verdier.
Tilfeldig effekt	Det antas at de inkluderte studier estimerer hver sin sanne effekt som kommer fra den sanne familie av effekter.
Trachea	Rørformet organ i halsen som forbinder strupehodet med delingsstedet til de to hovedbronkiene.
Tracheotomi	Et snitt som lager en liten åpning i luftrøret.
Tracheostomi	Hullet som er i luftrøret etter utført tracheotomi. Man legger en kanyle i tracheostomien for å holde den åpen og beskyttet.
VAP	Ventilator-assosiert lungebetennelse (pneumoni).
Weaning	Respiratoravvenning, se over.

1 Innledning

Som fysioterapeuter har vi en rekke intervensjoner som kan være aktuelle å benytte i behandlingen av respiratorpasienter. Vi utøver ofte tiltakene sammen med blant andre sykepleierne, eller de utøver dem uten oss på tider vi ikke er på jobb. Det er av stor betydning å vite hvilke fysioterapiledede tiltak som har effekt på utfallet til disse pasientene for å lette prioriteringen mellom tiltak. Jeg har avgrenset intervensjonene i denne masteroppgaven til aktive tiltak, da det aktive er i fokus i mye nyere forskning og i nåværende praksis. Håpet mitt er at denne meta-analysen skal kunne gi noe til mitt nærmeste fagfelt, og forhåpentligvis også til kolleger i resten av Norge og utlandet. Den vi trolig også avdekke hvor det er mangler med hensyn til eksisterende forskning, og hvor man bør gjennomføre ytterligere forskning.

1.1 Formål og problemstilling

Formålet med studien er å systematisk oppsummere og sammenstille eksisterende forskning vedrørende effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak på varigheten av respiratorbehandling, avvenningstid, dødelighet og liggetid hos intensivpasienter over 18 år. I tillegg skal uheldige hendelser og pasientsikkerhet beskrives.

Problemstilling:

- Hvilke aktive, fysioterapiledede tiltak har effekt på varighet av respiratorbehandling, avvenningstid og dødelighet hos voksne pasienter ved intensivavdelinger?

Underproblemstillinger:

- Hvilke aktive, fysioterapiledede tiltak har effekt på antall liggedøgn på intensivavdeling og på sykehus?
- Er det trygt å gjennomføre tiltakene, eller inntreffer uheldige hendelser?

2 Teoretisk bakgrunn

2.1 Intensivpasienten

Pasienter som er innlagt på intensivavdeling får behandling for akutt og livstruende svikt i én eller flere organfunksjoner. De er av de aller sykeste pasientene, og dødeligheten blant dem er høyere enn på de fleste andre felt i medisinen. I 2015 var det registrert 15311 behandlede pasienter ved norske intensivavdelinger, og 12071 av disse var i live etter 30 dager (Kvåle, 2015). De vanligste årsakene til at voksne behandles på intensivavdeling, er større skader eller traumer, postoperativ organsvikt eller alvorlige infeksjoner, for eksempel sepsis. Behandlingen har i tillegg til å behandle pasientens grunnlidelse, som mål å forhindre sekundær skade av andre organer (Foreningen SNL, 2016). Intensivpasienter utvikler ofte sekundær organsvikt på grunn av blant annet hemodynamisk ustabilitet og bivirkninger av behandlingen (Bongard, Sue, & Vintch, 2008, s. 1). Mange intensivavdelinger har praktisert utstrakt grad av sedasjon, for å forebygge uro og engstelse og tillate behandling som for eksempel respiratorventilasjon (Needham, 2008). Sedasjonspraksisen varierer mellom land, sykehus og avdelinger, og det er fortsatt en vei å gå for å unngå å sedere pasientene for mye (Yassin, Terblanche, Yassin, & McKenzie, 2015).

2.1.1 Alvorlighetsgrad av sykdom

Pasientgrunnet på intensivavdelinger er preget av stor heterogenitet. Her behandles pasienter i alle aldre, med et vidt spekter av grunnsykdommer, intervensjoner og behandlinger (Kvåle, 2015). Sykdommens alvorlighetsgrad varierer også mellom pasientene, og man har utviklet systemer for å kunne predikere utfallet av intensivbehandlingen. Det eksisterer flere slike systemer, og to av de som brukes mest, er APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985) og SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II, (Le Gall, Lemeshow, & Saulnier, 1993). Dette er validerte verktøy som er utviklet på store grupper intensivpasienter for å kunne predikere dødelighet under intensivoppholdet (Leach, 2014). APACHE II består av 12 fysiologiske variabler og to sykdomsrelaterte variabler. Samlet sum vil befinne seg mellom 0 og 71, med 71 som mest alvorlig (Knaus et al., 1985). SAPS II består av tolv fysiologiske variabler, og skåren vil befinne seg mellom 0 og 163, der 163 er mest alvorlig. SAPS II genererer også en prosentvis prediksjon av dødelighet (Le Gall et al., 1993). APACHE II genererer ikke direkte en slik prosent, men det kan regnes om for å oppnå en slik prediksjon.

2.1.2 Respiratorbehandling

Respirasjonssvikt var i 2015 den viktigste årsaken til innleggelse på intensivavdeling i Norge, med respirasjonsstøttende behandling involvert i 58,6 % av alle intensivopphold (Kvåle, 2015). Slik behandling medfører at luft blåses inn i pasientens lunger og skaper et overtrykk i luftveiene. Derav kalles det ofte overtrykksventilasjon. Ved vanlig, spontan respirasjon trekker inspirasjonsmuskulaturen seg sammen, trekker på lungevevet og skaper et undertrykk i lungene, noe som fører til at luften strømmer inn i lungene (Cairo, 2012, s. 3).

Overtrykksventilasjon ble startet opp som behandling i 1952, som følge av polioepidemien i København (Oh, Bersten, & Soni, 2009, s. 355). Behandlingen krever et lukket system, og luften administreres enten gjennom en tett maske, en tube i nese eller munn (oraltube) eller via en kanyle i et hull på halsen (tracheostomi) (Oh et al., 2009, s. 3). I denne oppgaven skal jeg fokusere på invasiv respiratorbehandling, det vil si ventilasjon via oraltube eller tracheostomi, heretter kalt respiratorbehandling. Disse behandlingsmetodene administreres over lengre tid enn såkalt noninvasiv ventilasjon (NIV) via maske (Simonds, 2007, s. 232). NIV administreres hos våkne og samarbeidende pasienter, og behandlingen krever stadig overvåkning og konstant deltakelse fra sykepleierne (Myers & Johnson, 2008, s. 24).

Kliniske mål for respiratorbehandling er å:

- *Reversere respirasjonssvikt*
- *Reversere respiratorisk besvær*
- *Reversere hypoksemi*
- *Forebygge eller behandle atelektaser og opprettholde funksjonelt residualvolum (FRC)*
- *Reversere utmattelse i respirasjonsmuskulatur*
- *Tillate sedasjon*
- *Redusere oksygenforbruk for kroppen og hjertet*
- *Minimere komplikasjoner og redusere dødelighet*

(Hentet i Box 4-1 i Cairo, 2012, s. 49)

Oraltube

I oppstarten av respiratorbehandlingen administreres ofte luften via tube i nese eller munn. Dette kalles med en fellesbetegnelse endotracheale tuber, ettersom de passerer forbi svelg og

stemmebånd og forløper ned i trachea (Marino & Sutin, 2007, s. 493). I Norge brukes nasal intubering i liten grad hos voksne, men det utføres ofte der pasientene har skader eller forhold i ansikt eller øvre luftveier som gjør det vanskelig å legge oraltube. Respiratorbehandling via oraltube skal ikke være langvarig, ettersom det er ubehagelig, kan gi pneumoni, medfører stort dødrom og motstand mot luftstrømmen samt at de kan dislokere slik at ikke begge lungene ventileres (Cairo, 2012, s. 130; Marino & Sutin, 2007, s. 494). I praksis kan pasienter allikevel ha en slik tube over flere dager. Marino et al. (2007) oppgir fem til syv dager som maksimalt antall dager anbefalt for respiratorbehandling via oraltube (Marino & Sutin, 2007, s. 495).

Trachealkanyle

Dersom pasientene er i behov av langvarig respiratorbehandling, er anleggelse av en trachealkanyle å foretrekke. Man utfører en tracheotomi, som er et vanlig, lite inngrep hos intensivpasienter (Myers & Johnson, 2008). Legen lager et hull på halsen, som kalles tracheostomi. Tracheostomien kan anlegges enten kirurgisk, ved et skalpellsnitt, eller perkutant, ved et nålestikk som utvides (Marino & Sutin, 2007, s. 496). En kanyle føres deretter ned i tracheostomien. Denne måten å administrere luften på gir ofte mindre ubehag for pasientene, og de er derfor ofte i behov av mindre sedativa enn ved bruk av oraltube. En tracheostomi er også en mer oversiktlig og trygg tilgang for luften og medfører mindre dødrom, mindre motstand mot luftstrømmen og mindre risiko for skade i svelget. Det er også lettere å evakuere sekret og pasientene kan spise og drikke med samt snakke dersom de tolererer å ha talekanyle (Marino & Sutin, 2007, s. 495).

2.1.3 Mulige komplikasjoner av intensiv- og respiratorbehandling

Til tross for stadig utvikling av både utstyr og metoder innenfor respiratorbehandling, kan behandlingen gi en rekke sekundære plager og komplikasjoner (Kvåle, 2015). Ventilator-assosiert pneumoni (VAP) er en av disse. Dette er lungebetennelse som kommer som direkte følge av respiratorbehandlingen, og som starter 48 til 72 timer etter oppstart av behandlingen (Cairo, 2012, s. 294). Ettersom luften ved respiratorbehandling ofte administreres monotont og maskinelt, står pasientene også i fare for å utvikle atelektaser (Cairo, 2012, s. 507). Dette er sammenfall av luftveier og alveoler som gir økt behov for administrert oksygen, og som, i likhet med VAP, kan behandles med fysioterapi og mobilisering (Cairo, 2012, s. 262). En raskt innsettende komplikasjon av respiratorbehandling, er kraftsvekkelse og atrofi i pustemuskulatur. Dette fenomenet rammer spesielt den største inspirasjonsmuskelen,

diaphragma, og oppstarten av atrofi kan inntreffe få timer etter initiering av respiratorbehandlingen (Petrof, Jaber, & Matecki, 2010). I Schepens et al. sin single-senter kohortestudie fra 2015, fant forskerne at den største graden av atrofi inntraff innen 72 timer etter oppstart av respiratorbehandlingen. Varigheten av respiratorbehandling var i denne studien assosiert med graden av diaphragma-atrofi, målt ved daglig ultralydundersøkelse av muskelen (Schepens et al., 2015).

Respiratorbehandling er også assosiert med svinn av muskulatur i kroppen for øvrig (Bednarik, Vondracek, Dusek, Moravcova, & Cundrle, 2005; De Jonghe et al., 2002; Hermans, De Jonghe, Bruyninckx, & Van Den Berghe, 2008). Ettersom disse pasientene ofte er sederte og sengeliggende, kan de få endringer i muskelfibrene, i inflammasjonsmarkører og i metabolisme og potensielt utvikle Intensive Care Unit-Acquired Weakness, ICUAW (Hermans et al., 2008; Sandri et al., 2006; Stein & Wade, 2005). Denne tilstanden er en generalisert muskelsvakhet som ikke har noen annen årsak enn pasientens akutte sykdom og behandlingen vedkommende mottar. Studier har vist at svakheten kan inntreffe allerede etter 48 timer dersom pasienten er sengeliggende (Hermans, De Jonghe, Bruyninckx, & Van den Berghe, 2014; Puthuchery et al., 2013; Stevens et al., 2009). Hos pasienter som ble respiratorbehandlet lenger enn syv dager, har insidensen av ICUAW i studier blitt påvist å være 25- 60 % (De Jonghe, Lacherade, Sharshar, & Outin, 2009; Nordon-Craft, Moss, Quan, & Schenkman, 2012; Saxena & Hodgson, 2012). Utviklingen av ICUAW kan igjen gi forlenget avvenningstid, svekket funksjon, forlenget intensiv- og sykehusopphold og økt dødelighet (Hermans et al., 2008). Gjennomsnittlig respiratorbehandling etter oppvåkning var i en studie av Margaret Herridge et al. lenger hos pasienter med ICUAW enn pasienter uten ICUAW (Herridge et al., 2003). De intensivpasientene som ikke utvikler ICUAW er også i risikozonen for å utvikle atrofi og muskelsvakhet. En av årsakene til det, er at pasientene har begrenset mulighet for, og kapasitet til, å bevege seg. Komplikasjonene av et intensivopphold kan vise seg raskt etter innleggelse, og påvirker i stor grad pasientenes utfall, antall dager på sykehus og varigheten av rehabilitering (Hermans et al., 2014; Oh et al., 2009, s. 47).

Intensivdelir er en annen komplikasjon som kan inntreffe hos respiratorbehandlede intensivpasienter. Dette er en akutt innsettende tilstand med endring av bevissthet, endring i kognisjon og med bakenforliggende patofysiologi, blant annet en kjemisk ubalanse i hjernen (Cook, 2013). Det foreligger mange forklaringsmodeller og risikofaktorer til utviklingen av delir, og endotrahealtube eller trachealkanyle er en av faktorene nevnt av blant annet Van

Rompaey et al. (2009). Forfatterne av denne multisenterstudien fant at pasienter med respiratorbehandling administrert på nevnte måter, hadde høy odds ratio for utvikling av delir (Van Rompaey et al., 2009). Utvikling av delir vil igjen kunne gi behov for forlenget respiratorbehandling og forlenget opphold på intensivavdeling og sykehus. Det gir også økt risiko for død, med en tredobling av dødelighet ved seks måneder (Cook, 2013).

2.1.4 Avvenning fra respirator

Ettersom forlenget respiratorbehandling kan medføre økt dødelighet og dårligere fysisk funksjon (Chelluri et al., 2004; Truwit & Epstein, 2011, s. 218), ønsker man å avvikle denne behandlingen så snart det er tilrådelig. Men, dersom man fjerner respirasjonsstøtten for tidlig, vil man måtte reintubere, noe som igjen gir og økt risiko for komplikasjoner (Esteban et al., 2013). Det eksisterer svært mange ulike metoder og protokoller for vurdering av når pasientene er klare for avvenning, og hvordan denne skal foregå. Disse testene kalles ofte *spontaneous breathing trials*, SBT, og gjennomføres for å kartlegge om pasienten er klar for avvenning eller ekstubasjon (Hinds & Watson, 2008, s. 181). Det er utført store mengder primærforskning og oversikter på området, men avvenningstester uten spesifikk trening av pustemuskulaturen er eksklusjonsårsak for studier i denne systematiske oversikten. Mange av intensivpasientene er allikevel stadig under vurdering for ekstubasjon, eller i aktiv avvenning.

2.2 Fysioterapiledede tiltak til intensivpasienter

Tradisjonelt sett har fysioterapi til og rehabilitering av intensivpasienter bestått av passive eller aktive øvelser i seng, snuing og lungebehandling i seng. Mobilisering ut av seng har ofte vært praktisert når pasienten er over den akutte fasen (Hodgson, Berney, Harrold, Saxena, & Bellomo, 2013). I mange land praktiserer man nå tidlig mobilisering av intensivpasienter, noe som kan ha positiv effekt i akuttefasen så vel som i videre forløp (Connolly, O'Neill, Salisbury, & Blackwood, 2016). Tiltakene er mange, og spenner fra passive tiltak som passiv bevegelse og posisjonering med påfølgende rekruttering av lungeavsnitt, til aktive øvelser, aktiv forflytning og aktive pusteøvelser. Nervomuskulær elektrostimulering (NMES) og sengesykling brukes både som en del av den passive og aktive tilnærmingen. Intensivmedisinen og -forskningen har de siste årene hatt fokus på at pasientene som tolererer det, skal vekkes tidlig fra sedasjon, bevege seg og puste så aktivt som er tilrådelig (Elkins & Dentice, 2015; Needham, 2008). Aktive tiltak kan være deltakelse ved snuing i seng, øvelser i seng (inkludert sengesykkel) sitte- og ståtrening, forflytning til stol, gange på stedet eller gangtrening (Choi, Tasota, & Hoffman, 2008; Morris,

2007). Respirasjonsmuskeltrening er et annet aktivt tiltak til respiratorpasienter (Choi et al., 2008; Elkins & Dentice, 2015). Dette kan utføres både for in- og ekspirasjonsmuskulaturen, og utstyr kan kobles på respiratorpipe eller -kanyle for å oppnå ønsket effekt.

Tiltak som omtales som ABCDE- bundle har vist seg å ha effekt på forekomsten av delir (Balas et al., 2012; Bounds et al., 2016). Dette er en evidensbasert, interprofesjonell strategi for å unngå oversedasjon, begrense immobilitet og varighet av respiratorbehandling og forebygge utviklingen av delir og ICUAW (Balas et al., 2012). Effekten av ABCDE- bundle ble oppsummert i en meta-analyse fra 2015, og forfatterne fant blant annet at tiltakene har signifikant effekt på antall liggedøgn på intensivavdeling. Analysene viste også lavere, men ikke statistisk signifikant, effekt på dødelighet på sykehus (Trogrli et al., 2015). ABCDE- bundle er sammensatte tiltak, og jeg ønsker, med bakgrunn i min profesjon og mitt interesseområde, å begrense meg til fysioterapiledede tiltak på intensivavdelingen, mer spesifikt tidlig mobilisering og respirasjonsmuskeltrening. Jeg kaller det ikke kun fysioterapi, ettersom flere av tiltakene gjennomføres sammen med, og av og til av, sykepleierne på intensivavdelingene.

2.2.1 Tidlig mobilisering

Tidlig mobilisering av pasienter ble først beskrevet og praktisert under andre verdenskrig, da soldater på krigssykehus ble mobilisert raskt for å komme tilbake i felten. I denne perioden beskrev man også for første gang konsekvensene av sengeleie (Needham, 2008). Det eksisterer flere definisjoner på hva som kan kalles som tidlig og hva som kommer inn under begrepet mobilisering. Det eksisterer ingen klar konsensus med hensyn til hvor tidlig man bør starte, og det kan være vanskelig å vurdere hva som er de beste tiltakene. Noen studier og kvalitetsindikatorer oppgir en cut-off på 72 timer for tidlig mobilisering (Patel, Pohlman, Hall, & Kress, 2014), andre initierer tiltakene enda tidligere og andre igjen senere, men ”tidlig i pasientens forløp”. Hodgson et al. (2013) definerer tidlig mobilisering som fysisk aktivitet innen de to til fem første dagene med kritisk sykdom eller skade. Flere studier og systematiske oversikter viser at tidlig mobilisering kan forebygge ICUAW (Eikermann & Latronico, 2013; Hermans et al., 2014). I en systematisk oversikt fra 2012 fant Adler et al. at tidlig mobilisering av intensivpasienter var trygt og effektivt og kan ha signifikant effekt på funksjonelle utfallsmål (Adler & Malone, 2012). Schellekens et al. anbefaler i sin oversiktsartikkel tidlig mobilisering i kombinasjon med inspirasjonsmuskeltrening for å

behandle svakhet i respirasjonsmuskulaturen hos intensivpasienter (Schellekens, Doorduyn, Roesthuis, Scheffer, & Heunks, 2016).

2.2.2 Respirasjonsmuskeltrening

Respirasjonsmuskulaturen er i en særposisjon blant skjelettmuskulaturen, ettersom de er i arbeid kontinuerlig gjennom livet. De er, i likhet med annen skjelettmuskulatur, trenbare, og treningen kan foregå ved at muskulaturen må jobbe lenger, på høyere intensitet eller oftere enn vanlig (McConnell, 2013, kap. 5). Inspirasjonsmuskeltrening foregår ved at man øker kravet til diaphragma og andre inspirasjonsmuskler med mål å øke styrken og utholdenheten til disse musklene. Man benytter ofte små apparater for å oppnå motstand eller terskel-krav til inspirasjonsmuskulaturen (Elkins & Dentice, 2015). Tiltaket har vært mye brukt i behandlingen av selvpustende pasienter med kronisk lungesykdom, og som treningsmetode for idrettsutøvere. Pasienter med primær muskulær svakhet i diaphragma, for eksempel pareser, kan også profitere på denne behandlingen. Både ekspirasjons- og inspirasjonsmuskeltrening har også vært brukt hos andre spesifikke pasientkategorier og - diagnoser. Studier har blant annet vist effekt hos pasienter med multippel sklerose, slag og spinalskade (Messaggi-Sartor et al., 2015; Ray, Udhoji, Mashtare, & Fisher, 2013; Roth et al., 2010). Inspirasjonsmuskeltrening er også en stadig mer foretrukket behandling internasjonalt for respiratorpasienter, men det har hittil i begrenset grad vært praktisert i Norge. Schepens et al. (2015), som i sin studie ved ultralyd påviste rask atrofi av diaphragma ved respiratorbehandling, anbefaler tiltak tidlig i pasientens forløp for å forsøke å forebygge diaphragmas muskelsvinn. Ekspirasjonsmuskeltrening involverer annen muskulatur enn inspirasjonstreningen, og gjøres ofte for å transportere sekret i luftveiene bedre. Det gjøres derfor ofte som del av treningen for å øke pasientens hostekraft (Kojima et al., 2006). Også her benytter man ofte små apparater som gir motstand, i dette tilfelle på utpust, og som genererer et positivt ekspiratorisk trykk (PEP), eller terskelmotstand (Kojima et al., 2006). Flere av disse apparatene kan brukes på tuber og kanyler hos respiratorpasientene, og man kan gjøre målinger av trykk, volum og annet under treningen av respirasjonsmuskulaturen.

2.2.3 Pasientsikkerhet

I følge Hjort (2011, s. 134), viser internasjonal litteratur at uheldige hendelser forekommer hos ca. 10 % av pasientene som legges inn på somatiske sykehus, noe som innebærer stor risiko. Hjort mener at vi er forpliktete til å gjøre det vi kan for å redusere risikoen for

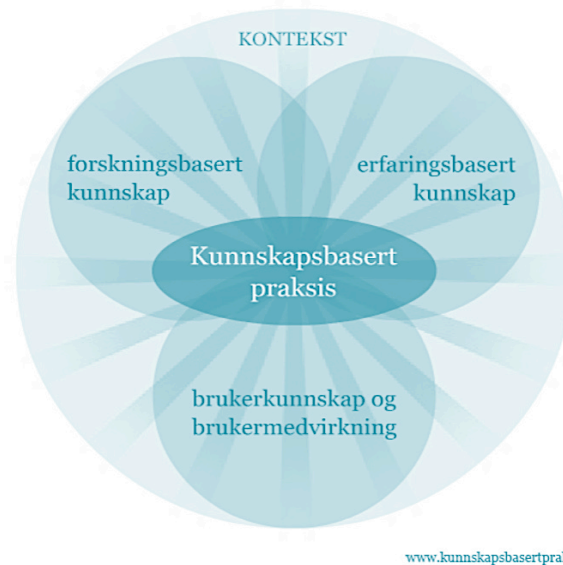
pasienter. Helsepersonell har naturligvis hovedansvaret for dette, og vi må derfor ha oppdatert kunnskap og beherske teknologien (Hjort, 2011, s 134). I Helsepersonelloven (1999, § 4) står det at *”Helsepersonell skal utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet og omsorgsfull hjelp som kan forventes ut fra helsepersonellens kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig”*. Et av de viktigste prinsippene innenfor medisinsk etikk er å ikke gjøre skade (SNL, 2016). I medisinsk og helsefaglig forskning stilles det også høye krav til etikk og hensyn til pasientens helse. Helsinkideklarasjonens § 17 omhandler risiko ved medisinsk forskning: *”Før man iverksetter forskning som involverer mennesker skal det gjøres en grundig vurdering av påregnelige risikoer og belastninger for enkeltpersonene og gruppene som er involvert i forskningen (...) Det må iverksettes tiltak for å minimere risikoer. Risikoene må kontinuerlig overvåkes, vurderes og dokumenteres av forskeren”* (The World Medical Association, 2013). Intensivpasienter har, i følge Soares, Salluh og Bozza, referert i Chiche et al. (2009, s. 9), høyere risiko enn andre pasienter for å oppleve uheldige hendelser på grunn av sykdommens alvorlighetsgrad, og ettersom de gjennomgår multiple intervensjoner. Uheldige hendelser igjen, er assosiert med økt sannsynlighet for død (Chiche, Moreno, Putensen, & Rhodes, 2009, s. 9).

2.3 Kunnskapsbasert praksis

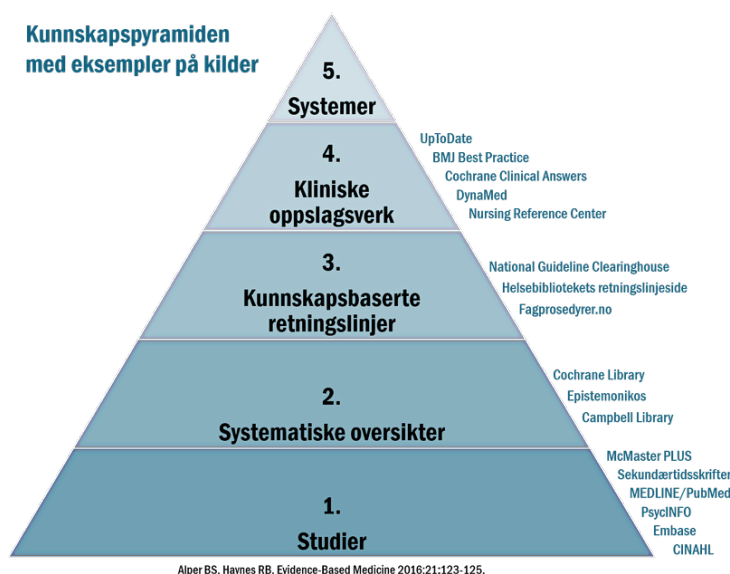
«Å utøve kunnskapsbasert praksis er å ta faglige avgjørelser basert på systematisk innhentet forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og pasientens ønsker og behov i den gitte situasjonen.»

(Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim, & Reinart, 2012, s 17)

Formålet med kunnskapsbasert praksis er å styrke beslutningsgrunnlaget til ansatte i helse- og sosialsektoren, og bevisstgjøre oss hvor vi henter kunnskapen vår fra (Helsebiblioteket, 2016). Som fysioterapeuter møter vi viktige spørsmål hver dag i pasientarbeid, undervisning og veiledning. Vi har mange kilder til kunnskap, blant annet utdanningen, kollegaer og eksperter, lærebøker og forskning (Jamtvedt, 2015). I følge forfatterne bak arbeidsboken *”Jobb kunnskapsbasert!”*, Nortvedt et al. (2012), er kunnskapsbasert praksis et samspill mellom forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap, kunnskapsbasert praksis og brukerkunnskap og - medvirkning. Dette samspillet påvirkes også av konteksten, og er framstilt i figur 1.



Figur 1: Kunnskapsbasert praksis slik det er skissert på www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis Jamtvedt et al. (2015) hevder at systematiske oversikter er bærebjelken i kunnskapsbasert praksis. 6s- pyramiden, opprinnelig utviklet av Brian Haynes og hans medarbeidere, illustrerer godt prinsippet om å anvende så kvalitetsvurdert, oppsummert og anvendelig forskning som mulig (Jamtvedt, 2015, s. 54). Tanken er at man i sitt søk etter kunnskap, skal kunne starte øverst i pyramiden og jobbe seg nedover dersom man ikke finner svar på sitt spørsmål. Haynes et al. videreutviklet i 2016 6s til evidence-based healthcare (EBHC) 5.0-pyramiden (Alper & Haynes, 2016). EBHC 5.0- pyramiden er gjengitt i figur 2. Figur 1 og 2 er gjengitt med tillatelse fra Hilde Strømme, redaktør for kunnskapsbasertpraksis.no (vedlegg I).



Figur 2: EBHC 5.0-pyramiden slik den er fremstilt på www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis

2.4 Kunnskapssynet i effektstudier

”Kvantitativ forskning bygger på naturvitenskap og vitenskapssyn hovedsakelig inspirert av positivisme og kritisk rasjonalisme, men imidlertid blir kritisk teori og pragmatisme også anvendt som overordnet forståelsesramme”

(Drageset & Ellingsen, 2009)

I følge forfatterne sitert over, er positivismen naturvitenskapens vitenskapsteori (Drageset & Ellingsen, 2009). Posivismen vektlegger at vitenskapen kun skal holde seg til fakta som kan observeres og registreres. Autentisk kunnskap må være frembrakt ved positiv verifisering (bekreftelse) av hypoteser gjennom naturvitenskapelige metoder (Olsson og Sörensen samt Drageset, Ellingsen og Lindstrøm, referert i Drageset & Ellingsen 2009). Mot slutten av andre verdenskrig kom kritisk rasjonalisme/ postpositivisme (Aadland i Drageset & Ellingsen, 2009). Sentral innenfor denne retningen var Karl Popper (1902-1994), som hevdet at det ikke finnes noen vitenskapelig metode hvor hypoteser kan bekreftes ut fra observasjoner. I følge Popper lar ikke hypoteser seg bekrefte fordi det ikke kan sluttes fra observasjon av enkelttilfeller til allmenngyldige generaliseringer. Som eksempel brukte Popper den allmenne loven om at alle svaner er hvite. Hvis vi observerer 100 hvite svaner, betyr det at vi har erfaring om at 100 svaner er hvite, men loven kan ikke garantere mot at en svart svane plutselig dukker opp. Popper mente at man heller skal forsøke å bevise at en hypotese er usann, og bare hypoteser som kan falsifiseres (avkreftes) skal betraktes som vitenskapelige. Dette perspektivet ligger oftest til grunn ved kvantitative tilnærminger. Jo flere hypoteser som blir avkreftet, desto mer øker sannsynligheten for at en hypotese blir stående som gyldig (Drageset & Ellingsen, 2009). Popper mente også at man i stedet for forsiktige, trivielle hypoteser, skulle framsette dristige hypoteser, som ikke skulle verifiseres, men falsifiseres etter å ha gjennomgått strenge tester (Fjelland, 1995, s. 111). Vitenskapelige studier utformes ofte slik at man prøver å forkaste en definert nullhypotese for å sannsynliggjøre at en alternativ hypotese er sann. Nullhypotesen er en antakelse om at endringer i en uavhengig variabel ikke påvirker en avhengig variabel, altså utfallet (SNL, 2016). Innenfor effektstudier vil nullhypotesen være at det ikke er noen forskjell mellom gruppene. Veldig ofte er det forskjell mellom disse, og forskere ønsker derfor ofte å stadfeste om det er signifikant forskjell. Dersom det er signifikant forskjell mellom gruppene, kan nullhypotesen forkastes. Dersom det ikke er signifikant forskjell, blir nullhypotesen stående (Carter, 2011, s. 267).

2.5 Systematisk oversikt

”While individual trial study could fail to show a statistically significant treatment effect, systematic reviews and meta-analysis of combined results might reveal the potential benefits of treatment” (Wan, Wang, Liu, & Tong, 2014)

En systematisk oversikt er en litteraturoversikt som gir en objektiv vurdering og sammenstilling av eksisterende forskning (Egger, Smith, & Altman, 2001, s. 23). Metoden er designet for å identifisere, vurdere og sammenfatte den beste dokumentasjonen relatert til et spesifikt, avgrenset forskningsspørsmål (Boland, Cherry, & Dickson, 2014, s. 3). The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins & Green, 2011, kapittel 1.2.2) skisserer hovedkarakteristikkene til metoden slik, oversatt fra engelsk, av kandidaten:

- *”Tydelig beskrevet og på forhånd bestemte seleksjonskriterier for studier*
- *En eksplisitt, reproduserbar metode*
- *Et systematisk søk som har som mål å identifisere alle studier som faller inn under seleksjonskriteriene*
- *En vurdering av validiteten til inkluderte studier, for eksempel ved vurdering av risiko for systematisk skjevhet*
- *En systematisk presentasjon og syntese av karakteristikkene og funnene i de inkluderte studiene”*

Denne sammenstilte kunnskapen vil, sammen med spesialisert fagkunnskap, kunne hjelpe oss å ta avgjørelser angående hvilke intervensjoner man skal gi, og hvordan. Dette er kjernen i prinsippet kunnskapsbasert praksis, KBP (Nortvedt et al., 2012, s. 16) og kan ha betydning for utøvelsen av det aktuelle faget (Boland et al., 2014, s. 3). Metoden systematisk oversikt egner seg godt til å besvare problemstillingene i denne oppgaven, og kan gi viktige indikasjoner med hensyn til hvilke intervensjoner man bør prioritere i behandlingen av respiratorbehandlede intensivpasienter. En systematisk oversikt kan presenteres i form av en narrativ analyse, der det oppsummeres og beskrives med ord hva funnene er, eller i en meta-analyse (Boland et al., 2014, s. 12 og s. 112).

2.6 Meta-analyse

En meta-analyse oppsummerer effektestimatet fra flere studier til ett effektestimat ved hjelp av statistiske metoder. Ofte er enkeltstudier for små til å påvise en faktisk effekt av en

intervensjon, mens meta-analyser har flere deltakere og dermed styrken til å oppsummere effekt der enkeltstudier ikke gjør det (Boland et al., 2014, s. 112; Wan et al., 2014). Meta-analysen resulterer i et aggregert mål på effekt med tilhørende konfidensintervall og p-verdi for statistisk signifikans (Boland et al., 2014, s. 112). For at man skal kunne gjøre en meta-analyse, må studiene være like (homogene) nok. Fordi studiene som kombineres er forskjellige, vil det alltid være noe variasjon eller heterogenitet mellom dem. Heterogenitet kan være *klinisk* (forskjeller mellom deltakerne, tiltakene eller utfallsmålene), *metodisk* (forskjell i studiedesign eller risiko for skjevheter mellom studiene) eller *tilfeldig* (Stiftelse for helsetjenesteforskning, 2013). Det er vanlig å presentere en meta-analyse ved hjelp av et forest plott. Dette er en figur som plottes effektestimater med tilhørende usikkerhet for hver enkeltstudie og samlet effekt med tilhørende usikkerhet. En slik fremstilling kan gjøres ved bruk av Review Manager (RevMan), et program for meta-analyse utviklet av Cochrane Collaboration (Review Manager, 2014).

2.7 Hva er gjort tidligere?

Det foreligger oppsummert forskning på fysioterapi og fysioterapiledede tiltak til intensivpasienter, men flertallet av oversiktene fokuserer på funksjonsspesifikke utfallsmål. I oversikter som omhandler bevegelsesapparatet, kan slike utfallsmål være for eksempel muskelstyrke eller gangdistanse. I studier på respirasjonsmuskeltrening, er inspirasjons-/ekspirasjonstrykk og ekstubasjonsprediktorer eksempler på vanlige utfallsmål. Det forelå pr. april 2016 ingen systematisk oversikt over effektstudier på respiratorpasienter som samlet så på aktive intervensjoner for bevegelsesapparatet og respirasjonsmuskulatur og oppsummerte effekt med hensyn til varighet av respiratorbehandling, avvenningstid, dødelighet og liggetid. Jeg søkte våren 2016 i Prospero og Centre for Reviews and Dissemination og fant at det ikke var registrert noen slik oversikt under arbeid. Det foreligger systematiske oversikter på spesifikke intervensjoner, blant annet på inspirasjonsmuskeltrening (Elkins & Dentice, 2015), tidlig mobilisering (Castro-Avila, Serón, Fan, Gaete, & Mickan, 2015) og forebygging av ICUAW (Hermans et al., 2014).

2.8 Avgrensning

I denne systematiske oversikten vil jeg ikke skille på forebygging og behandling av de kliniske problemstillingene, ettersom disse ofte går over i hverandre i den kliniske hverdagen med intensivpasienter. Jeg derfor heller ikke skille på om det er påvist ICUAW eller ikke hos pasientene i aktuelle studier. Jeg vil ha fokus på respiratorbehandlede pasienter og på tiltakene

tidlig mobilisering og respirasjonsmuskeltraining. Jeg vil ikke ha noen cut-off for hva som er tidlig intervensjon, men søke etter studier som benytter begrepet tidlig mobilisering, som også er aktiv. Jeg skiller heller ikke på respirasjonsmuskeltraining med hensyn til om målet er å øke styrke eller utholdenhet, eller med tanke på hva slags apparater man benytter i trainingen.

3 Metode

3.1 Litteratursøk

Et godt utført litteratursøk danner grunnlaget for en systematisk oversikt (Kirkehei & Ormstad, 2013). Et slikt litteratursøk gjøres for å identifisere all relevant forskning som eksisterer om et bestemt spørsmål. Grundigheten og framgangsmåten i litteratursøket er noe av det som skiller systematiske oversikter fra tradisjonelle oversiktsartikler, og et omfattende litteratursøk kan styrke oversiktens validitet. Arbeid med systematisk søking krever særskilt kompetanse, og en spesialtrent bibliotekar bør derfor involveres tidlig, og bør være delaktig i å utvikle søkestrategien (Stiftelse for helsetjenesteforskning, 2013, s. 26). I prosessen med litteratursøket til denne oversikten, kom spesialbibliotekar Terese Dalsnes tidlig inn, og hun var involvert i alle deler av litteratursøket.

I arbeid med forskningsspørsmål vedrørende effekt, er det vanlig å benytte et PICO-skjema for å konkretisere hvilke pasienter, tiltak og utfallsmål man vil undersøke. PICO er en engelsk forkortelse der P står for patient/ population, I for intervention, C for comparison og O for outcome. Man kan også legge til en S i dette akronymet, som vil si noe om hva slags type studier man er ute etter å finne (Kirkehei & Ormstad, 2013). Jeg utarbeidet et PICOS-skjema inspirert av tekstord fra andre systematiske oversikter på samme tema, og under samarbeid med spesialbibliotekar ble det tilføyd tekstord. Tabell 1, seleksjonskriterier, gjengir PICOS for vårt arbeid.

Vi søkte i databasene Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cinahl, PubMed, PEDro, SweMed+, Amed, The Cochrane Library (CENTRAL og systematiske oversikter), OT søker (vedlegg II: Dokumentasjon av søkehistorikk). Søket ble gjort ut ifra Populasjon og Intervensjon i PICO, noe som var et bevisst strategi fra spesialbibliotekar sin side for å unngå å miste verdifulle treff i søket. Vi gjorde derfor et bredt, systematisk søk på populasjoner og intervensjoner, i tillegg til metode, RCT og systematiske oversikter. Etersom fysioterapi til intensivpasienter har utviklet seg mye de siste årene, og det var sannsynlig å få mange treff, ble søket avgrenset med hensyn til årstall. I databasene det var mulig, ble det avgrenset til ”siste ti år” eller 2006- 2016.

Tidsrammene for det utførte litteratursøket ble dermed 01.01.2006- 09.06.2016. I PubMed ble det bare søkt etter siste års publikasjon, ettersom det Ovid Medline og PubMed overlapper, men publikasjoner kommer tidligere i PubMed enn de kommer indeksert i Medline (U.S. National

Library of Medicine, 2017). Søket ble også avgrenset med hensyn til språk der det lot seg gjøre, og inkluderte norsk, svensk, dansk og engelsk. Dette valget ble gjort ettersom vi vurderte at det ikke var tid til å få gjort oversettelser fra andre språk innenfor rammene til en masteroppgave.

Vi søkte først på emneord, kalt MeSH og Emtree-ord, som er standardiserte ord som beskriver innholdet i publikasjonene (Nortvedt et al., 2012, s. 58). MeSH er forkortelse for Medical Subject Heading, medisinske termer eller nøkkelord som benyttes av The National Library of Medicine for å indeksere referansene i MEDLINE, PubMed, Cochrane, SweMed+ og Cinahl (Nortvedt et al., 2012, s. 58). Emtree er emneordene i EMBASE, organisert hierarkisk, og med MeSH-termer inkorporert (Nortvedt et al., 2012, s.172). Søket etter emneord ble utvidet ved å bruke ”explode” i de databasene der det var aktuelt. Dette inkluderte emneordene som er ordnet under hovedemneordet (Laake, Olsen, & Benestad, 2008, s. 159). Etter at vi hadde søkt på emneord, søkte vi på tekstord, som er ord som forekommer i tittel, sammendrag, eller tekst. Når man søker med tekstord, er det viktig å være bevisst, og benytte seg av, ulik stavemåte, samt alle mulige synonymer til de aktuelle søkeordene (Laake et al., 2008, s. 160), noe vi gjorde.

I de fleste databaser kan man kombinere søkeordene med boolske operatører. De vanligste boolske operatørene er AND, OR og NOT. Bruk av AND gir treff på referanser der søkeord 1 og 2 forekommer samtidig. OR vil gi treff der søkeord 1 eller 2 eller begge forekommer. NOT brukes foran ord man ikke vil ha i trefflisten. NOT bør i følge Laake et al. (Laake et al., 2008, s. 156) og Kilvik et al. (Kilvik, 2007, s. 39) brukes med forsiktighet. Vi kombinerte søkeordene og synonymene i kategorien P fra PICO med OR, det samme ble gjort med søkeordene og synonymene i kategorien I. Vi kombinerte deretter treffene fra P og I med AND. Vi brukte ikke NOT i søkene. Vi benyttet avstandsoperatører, som ADJ, NEAR og NEXT. Et eksempel på dette er ((critical* adj2 (ill or illness)) or ((intensive or critical or respiratory) adj2 (therap* or care))).ti,ab. Adj2 betyr at de aktuelle ordene ikke har mer enn to ord imellom seg. Ti. betyr title og ab. betyr abstract. Det er her også benyttet trunkering, som gir treff på alle ord som begynner med bokstavene før trunkeringen. Therap* er såkalt høyretrunkering, det kan også gjøres venstretrunkering, som vil gi treff på alle ord som slutter på bokstavene etter trunkeringen (Kilvik, 2007, s. 39).

Vi gjorde ikke et omfattende håndsøk i papirutgaver av tidsskrifter, ettersom de fleste referanser nå er tilgjengelig elektronisk, og søket var avgrenset til de siste ti år. Dersom søket hadde inkludert flere tiår tilbake, ville håndsøk være mer aktuelt (Boland et al., 2014, s. 42). Det ble

allikevel gjort et slags håndsøk ettersom vi gjennomgikk referanselister i systematiske oversikter for å identifisere aktuelle RCT'er. Vi gjorde ikke et systematisk søk etter grå litteratur, ettersom dette ville ta mye tid. "The Luxembourg Convention" fra 1998 (referert i Hopewell, McDonald, Clarke, & Egger, 2007) definerer grå litteratur som "*that which is produced on all levels of governmental, academics, business and industry in print and electronic formats, but which is not controlled by commercial publishers*". Eksempler på grå litteratur er konferanse-sammendrag, forskningsrapporter, bokkapitler, upublisert data, avhandlinger, retningslinjer og personlig korrespondanse (Hopewell et al., 2007). Der det var treff i litteratursøket som var upublisert materiale, kontaktet kandidaten forfatterne for å undersøke om det var publisert. Noen forfattere svarte, men ikke alle. Ikke-publiserte studier ble ekskludert.

I tillegg til det systematiske søket ble det innhentet referanser fra anerkjente nasjonale og internasjonale ressurspersoner på området, og vi gikk gjennom referanser fra de ti siste årene i UpToDate, Mobilization Network og <http://icmjournal.esicm.org>, online-versjonen av Intensive Care Medicine, tidsskriftet til organisasjonen ESICM. Etter at alle referansene var identifisert, et ble gjort EndNote duplikatsjekk og deretter manuell duplikatsjekk. Etter duplikatsjekkene var det 1642 sammendrag å gå gjennom. Det systematiske søket er ikke fagfellevurdert med PRESS (McGowan et al., 2016).

3.2 Seleksjonskriterier

3.2.1 Inklusjonskriterier

Vi inkluderte pasienter som var oralintuberte eller tracheotomerte, behandlet med respirator på intensivavdeling, 18 år eller eldre. Tiltakene i intervensjonsgruppa var aktive eller overveiende aktive, i form av én eller flere av følgende: respirasjonsmuskeltrening, aktive eller ledet aktive øvelser for ekstremitetene, mobilisering (til sengekant, stol, stående og gående) og overveiende aktiv sengesykling. Kontrollgruppene i studiene mottok annen eller ingen behandling, eventuelt narrebehandling. De primære utfallsmålene i oversikten er varighet av respiratorbehandling, respiratoravvenningstid (kalt avvenningstid) og dødelighet (på sykehus, 1-3 måneder, 1-6 måneder og etter ett år). De sekundære utfallsmålene er antall liggedøgn på intensivavdeling, antall liggedøgn på sykehus og pasientsikkerhet/ uheldige hendelser. Studiene måtte rapportere ett eller flere av utfallsmålene for å være aktuelle for inklusjon. Det ble kun inkludert primærforskning i form av publiserte, randomiserte, kontrollerte studier (RCT). Publikasjonsdato for artiklene var 2006-2016 og de var skrevet på engelsk eller skandinavisk språk.

3.2.2 Eksklusjonskriterier

Studier der pasientene hadde spinalskade eller annen skade- eller sykdomsspesifikk svekkelse i respirasjonsmuskulatur ble ekskludert. Det ble også studier der intervensjonen var passiv eller overveiende passiv. Dette var passive øvelser, NMES (nevromuskulær elektrisk stimulering), passiv bruk av respirator/ bag/ hostemaskin, passiv sykling, Kinetec™, ståsenge, sengeheis og Sara® Combilizer. Studier der intervensjonen var Spontaneous Breathing trial, SBT, som del av Spontaneous Awakening Trial (SAT) uten spesifikk trening av respirasjonsmuskulaturen eller kroppen for øvrig, ble også ekskludert. Studier gjort på pasienter som ble respiratorbehandlet på avdelinger etter intensiv i behandlingssløyfen, ble ekskludert. Dette gjaldt for eksempel Respiratory Care Center (RCC). Studier med feil utfallsmål ble ekskludert, det samme ble studier med feil årstall og språk. Dersom 90 % av populasjonen eller intervensjonene i en studie havnet inn under inklusjonskriteriene, ble dette regnet som godt nok til å inkluderes.

Tabell 1: Seleksjonskriterier

	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Pasienter	<ul style="list-style-type: none"> - Oralintuberte eller tracheotomerte - Behandlet med respirator på intensivavdeling - 18 år eller eldre 	<p>Pasienter med spinalskade eller annen skade- eller sykdomsspesifikk svekkelse i respirasjonsmuskulatur</p> <p>Pasienter som ble respiratorbehandlet på avdelinger etter intensiv i behandlingssløyfen, for eksempel Respiratory Care Center (RCC)</p>
Intervensjoner	<p>Aktiv eller overveiende aktiv intervensjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respirasjonsmuskeltrening - Aktive eller ledet aktive øvelser for ekstremitetene - Mobilisering (til sengekant, stol, stående og gående) - Aktiv eller ledet aktiv sengesykling 	<p>Passiv eller overveiende passiv intervensjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Passive øvelser - NMES (nevromuskulær elektrisk stimulering) - Passiv bruk av respirator/ bag/ hostemaskin - Passiv sengesykling - Kinetec™ - Ståsenge/ Sara® Combilizer - Sengeheis - Spontaneous Breathing trial, SBT, som eneste intervensjon
Kontrollgrupper	<p>Pasienter som i studiene fikk annen eller ingen fysioterapiledet behandling, eventuelt narrebehandling</p>	<p>Ingen</p>

Utfallsmål	<i>Primære utfallsmål:</i> - Varighet av respiratorbehandling - Avvenningstid fra respirator - Dødelighet på sykehus 1-3 måneder 1-6 måneder etter ett år <i>Sekundære utfallsmål:</i> - Liggedøgn på intensivavdeling - Liggedøgn på sykehus - Pasientsikkerhet/ uheldige hendelser	Andre utfallsmål
Studiedesign	Publiserte, randomiserte, kontrollerte studier (RCT)	Andre studiedesign
Språk	Engelsk eller skandinavisk språk	Andre språk
Årstall	Publikasjonsdato 2006-2016	Andre årstall

3.3 Utvelgelse av studier

I følge Higgins et al. (Higgins & Green, 2011, kapittel 7.1) er utvelgelse av studier en viktig beslutningsprosess i arbeidet med en systematisk oversikt. De anbefaler derfor at to personer uavhengig leser og vurderer sammendrag og studier. Dette vil minske risikoen for at man går glipp av relevante referanser. Ulik vurdering mellom de to personene avklares ved diskusjon, og dersom det er vedvarende uenighet, bør en tredjeperson konsulteres (Kilvik, 2007).

Sammendragene som ble identifisert i databasesøket og via andre kilder beskrevet over, ble lest og vurdert av to personer (Kandidaten/ HEK og Stine Malerød). Dette ble gjort i henhold til et skreddersydd screeningskjema med seleksjonskriteriene (vedlegg III). Screeningskjemaet ble pilotert ved at vi leste 100 sammendrag og deretter holdt et møte for å samstemme forståelsen av seleksjonskriteriene. Alle referansene fra litteratursøket ble lastet opp i www.rayyan.com (Ouzzani M, 2016). Sammendragene og vurderingene var kun tilgjengelige for oss to, og vi leste dem uavhengig av hverandre, samt gjorde vurderingene blindet for hverandres valg. Da vi hadde lest alle sammendragene og gjort vurderingene, ble blindingen opphevet, og vi gikk gjennom

sammendrag det var uenighet om. Hvert av disse sammendragene ble diskutert og vi kom til enighet. Det var ingen vedvarende diskrepans mellom oss, men der det var uklarheter, ble en tredje person konsultert (Lillebeth Larun), slik at vi kunne treffe en beslutning. Referanser inkludert av både HEK og SM ble lest av begge i fulltekst og inkludert til eller ekskludert fra neste trinn i prosessen. Samme screeningskjema ble brukt, og det ble igjen holdt møte etter at vi hadde lest ti fulltekstartikler, for å avklare uklarheter. Der det var uenighet med hensyn til fulltekstartiklene, ble hver artikkel gjennomgått og diskutert. Assistanse ble ved behov innhentet fra samme tredjeperson som tidligere (LL). Det skulle også være enighet mellom HEK og SM om årsak til at studier ble ekskludert, og det oppnådde vi.

3.4 Dataekstraksjon

I Cochrane Handbook for Systematic Reviews (2011, kapittel 7.6.2), anbefales det at minimum to uavhengige personer henter ut data til et pilotert dataekstraksjonsskjema for å minske risikoen for feil og skjevhet introdusert av personell (Higgins & Green, 2011). Av praktiske hensyn, ettersom dataene fra inkluderte studier ble hentet ut til flere ulike skjemaer og tabeller til ulik tid, og noen regnet om, ble dette gjort av én person (HEK). Utfallsmålene ble hentet ut fra flere deler av studiene; tabeller og figurer, tekst og flytdiagram. Utfallsmål oppgitt som median og IQR ble ført inn i et excelark med omregning av verdiene (kapittel 3.5.1). Etter testing av omregnede verdier, ble dataene i sin endelige form ble ført inn i sammenligninger og meta-analyser i softwareprogrammet RevMan (Review Manager, 2014). I tillegg er karakteristikker ved de inkluderte studiene hentet ut og oppsummert i tabell 3 og i vedlegg VI, utvidet tabell 3. All dataekstraksjon ble dobbeltsjekket av én person (SM eller Kristin Brautaset).

3.5 Datasyntese/ analyse

Utfallsmålene som ble hentet ut fra studiene var varighet av respiratorbehandling, avvenningstid, liggedøgn på intensivavdeling, liggedøgn på sykehus og dødelighet på sykehus, i intervallene 1-3 måneder og 1-6 måneder samt etter ett år. Disse ble inkludert i meta-analyser. Varighet av respiratorbehandling, avvenningstid og liggedøgn er alle kontinuerlige variabler, mens dødelighet er en dikotom variabel. I tillegg ble uheldige hendelser hentet ut og beskrevet.

3.5.1 Kontinuerlige variabler

Når man skal gjøre en meta-analyse av kontinuerlige utfallsmål, må utfallsmålene være angitt i gjennomsnitt og standard avvik (SD) (Higgins & Green, 2011, kap. 9.4.5.3). Median og IQR

oppgis ofte i studier der dataene er skjevfordelte (Higgins & Green, 2011, kap. 7.7.3.5). Dersom inkluderte studier har rapportert utfallsmålene som median og interkvartilbredde (IQR), er den beste løsningen å forsøke å skaffe rådata fra forfatterne. Dette er en svært tidkrevende prosess i alle ledd, og det var ikke rom for denne løsningen i en masteroppgave med gitte tidsrammer. Kontinuerlige utfallsmål oppgitt som median og IQR kan regnes om til gjennomsnitt og SD (Higgins & Green, 2011, kap. 9.4.5.3). Wan et al. (2014) har utarbeidet en kalkulator for slik omregning, og denne ble brukt for omregning av median og IQR til gjennomsnitt og SD for fire av utfallsmålene i denne oversikten. P-verdi for de enkelte studiene ble beregnet med de konverterte verdiene for å se om studiene endret signifikansstatus ved omregning. For å evaluere betydningen av å bruke studier med omregnede verdiene i en meta-analyse, må man gjøre en sensitivitetsanalyse. Det innebærer at man gjør analysene med og uten inkludering av studiene med omregnede verdier. Dette ble gjort for de fire omregnede utfallsmålene; varighet av respiratorbehandling, avvenningstid, liggedøgn på intensivavdeling og liggedøgn på sykehus, alle i sammenligningen tidlig mobilisering versus standard behandling. Effektestimatet i meta-analysene av kontinuerlige variabler rapporteres i denne oversikten som standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD) med tilhørende 95% konfidensintervall der tilfeldig effekt (RE) er brukt for enkeltstudiene (Higgins & Green, 2011, kap. 9.2.3.2). Studiene har ikke målt utfallsmålene på ulik måte, som er vanlig når man benytter SMD (Higgins & Green, 2011, kap.9.2.3.2), men oppstarten av målingene til de kontinuerlige dataene er ulik. Dette gjelder spesielt utfallsmålet avvenningstid, ettersom det er ulikt når en pasient vurderes som klar for avvenning. SMD på $< 0,40$ regnes som liten, $0,40$ til $0,70$ som moderat og $> 0,70$ tilsier stor effekt (Higgins & Green, 2011, kap. 12.6.2).

3.5.2 Dikotom variabel

Den dikotome variabelen dødelighet rapporteres som odds ratio (OR), og usikkerhet i estimatet er her beregnet med fiksert effekt (FE) (Higgins & Green, 2011, kap. 9.2.2). Utfallsmålet var oppgitt i flere deler av studiene, og for at de skulle kunne presenteres sammen, er dødelighet på intensivavdeling fra Hodgson et al. sin studie (2016) samt dødelighet etter én måned i Moss et al. sin studie (2016) presentert sammen med de andre utfallsmålene kalt *dødelighet på sykehus*. Dødelighetstallene for intervallene 1-3 og 1-6 måneder er hentet i flytdiagrammer og regnet ut, slik at de kan presenteres sammen (Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016).

3.5.3 Heterogenitet

For å vurdere metodisk heterogenitet er det vanlig å beregne størrelsen I^2 i tillegg til å se på størrelsen og retningen av effekten og p-verdien for heterogenitet mellom studiene. I^2 beskriver prosentandelen av variasjon i punktestimater som skyldes heterogenitet og ikke “sampling error” (Higgins & Thompson, 2002).

En tommelfingerregel for fortolkning av I^2 er:

- 0% til 40% kan være av liten betydning
- 30% til 60% kan representere moderat heterogenitet
- 50% til 90% kan representere betydelig heterogenitet
- 75% til 100% kan representere betraktelig heterogenitet

(Higgins & Green, 2011, kap. 9.5.2)

Regelen er benyttet ved fortolkning av heterogenitet i meta-analysene i denne oversikten.

Dersom p-verdien for heterogenitet ≤ 0.05 mellom studiene i en meta-analyse, ble det konkludert at heterogenitet eksisterte.

3.5.4 Sensitivitetsanalyse

“A sensitivity analysis asks the question: Are the findings robust to the decisions made in the process of obtaining them?”

(Higgins & Green, 2011, kap. 9.7)

For å finne ut om resultatene i en analyse er avhengige av tidligere uklarheter eller valg gjort i løpet av prosessen, kan man foreta en sensitivitetsanalyse. Dette kan gjøres ved å gjennomføre analysene to ganger, først med alle studiene inkludert og deretter uten de studiene man er usikker på, for eksempel med hensyn til seleksjonskriterier eller risiko for systematisk skjevhet (Higgins & Green, 2011, kap. 9.7). Det ble gjort sensitivitetsanalyser av meta-analysene med og uten omregnede verdier. Det er ikke gjort sensitivitetsanalyser med hensyn til risiko for systematisk skjevhet, og ikke subgruppeanalyser av materialet.

3.5.5 Signifikans

En p-verdi ≤ 0.05 ble vurdert som statistisk signifikant (Carter, 2011, s. 268). Signifikansnivået ble ikke korrigert for multiple sammenligninger.

3.5.6 Sammenligninger av tiltak

I denne systematiske oversikten er det gjort følgende sammenligninger av utfallsmålene for behandlingstiltakene:

- Tidlig mobilisering versus standard behandling
- Tidlig mobilisering versus ingen behandling
- Inspirasjonsmuskeltraining versus narrebehandling
- Inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling

3.5.7 Vurdering av risiko for systematisk skjevhet

Det ble vurdert risiko for systematisk skjevhet i 14 fulltekstartikler. Dette ble gjort av to uavhengige personer (HEK og Maria Beate Nupen-Stieng) i henhold til Cochranes seksdelte vurderingsverktøy for Risk of Bias (Higgins & Green, 2011). Verktøyet består av vurdering av randomisering, skjult allokering, blinding av deltakere og personell, blinding av vurderer, ufullstendige data, selektiv rapportering og annen risiko for skjevhet. Alle domeneene beskrives med lav, uklar eller høy risiko for skjevhet (Higgins & Green, 2011, kap. 8.5). Ved uenighet mellom de to vurdererne, ble det diskutert før vi kom til enighet. Ved vedvarende uenighet eller uklarhet, ble LL igjen konsultert.

Vurderingen av risiko for systematisk skjevhet er gjort slik:

- **Generering av randomiseringssekvens:** Dersom det er skrevet i studien at materialet er randomisert, ble det gitt lav risiko, selv om det er enda bedre dersom det er beskrevet hvordan det er randomisert.
- **Skjult fordeling til grupper:** Det ble gitt lav risiko dersom det står at det er skjult randomisering, selv om det er enda bedre om det er beskrevet hvordan.
- **Blinding av deltakere og personell:** Det ble gitt lav risiko dersom det var tydelig eller beskrevet at deltakere og personell var blindet. Det ble gitt høy risiko dersom det var beskrevet at blinding ikke var gjort, eller det gikk klart fram at det ikke var mulig.
- **Blinding av utfallsvurderer:** Det ble gitt lav risiko dersom det var beskrevet at utfallsvurderer var blindet, uklar risiko dersom det ikke var beskrevet eller ikke gikk klart fram, og høy dersom det var beskrevet eller tydelig at vurdereren ikke var blindet.

- **Frafall ved oppfølging:** Her ble det gitt høy risiko dersom frafall i studien var over 20 % på intensiv eller ved sykehusutskrivelse, avhengig av ved hvilke tidspunkter dataene var oppgitt i studiene. Det ble også gitt høy risiko dersom frafallet ikke var gjort godt nok rede for.
- **Selektiv rapportering:** Dersom det var utfallsmål som ble utelatt gjennom studien, ble det gitt høy risiko. Man skal ideelt sett inneha protokollen til studien for å se om denne oppgir andre utfall enn de som rapporteres i studien, men det kan være vanskelig å skaffe disse til veie. Dersom utfallsmålene var rapportert og gjort rede for gjennom hele studien, ble det gitt lav risiko.
- **Annen skjevhet:** Her ble det gitt lav risiko dersom det ikke var tegn til noen annen skjevhet, uklar dersom det var mistanke, og høy dersom det var risiko for systematisk skjevhet som ikke falt inn under noen av de andre domeneene.

3.5.8 Tillit til dokumentasjonen

Som siste ledd i en systematisk oversikt, kan man benytte Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE (Schünemann, Brożek, Guyatt, & Oxman, 2013). Dette er et metodeverktøy som gjør det mulig å summere og vurdere tilliten til dokumentasjonen som helhet, samt gi anbefalinger om ulike behandlingsalternativer innenfor helsevesenet. GRADE benytter fem kriterier for eventuell nedgradering av kvaliteten på dokumentasjonen: studiekvalitet (risiko for systematisk skjevhet), konsistens mellom studiene, direktet, presisjon og rapporteringsskjevheter (Vist, Sæterdal, Vandvik, & Flottorp, 2013). GRADEpro er en dataapplikasjon utviklet av Cochrane Collaboration der man kan sammenstille resultatene av et systematisk søk og påfølgende dataekstraksjon (GRADEpro GDT, 2015). Tilliten til dokumentasjonen for de ulike sammenligningene i denne systematiske oversikten ble lagt inn i denne applikasjonen og presenteres som Summary of Findings (SoF)-tabeller, kalt resultattabeller. For hvert av domeneene tilhørende hvert utfallsmålene, kan man gradere ned ett eller to nivåer eller la være å gradere ned (Schünemann et al., 2013). De ulike domeneene er i denne systematiske oversikten vurdert på følgende måte:

- **Studiekvalitet:** Dette domenet ble vurdert ut ifra risiko for systematisk skjevhet i de aktuelle studiene. Det er ikke gradert ned for manglende blinding alene, men for annen risiko for skjevhet som kan tenkes å ha påvirket resultatene i enkeltstudiene, med unntak av lavt antall deltakere, som det er gradert ned for under domenet presisjon. Det

er gradert ned for studier som samlet har uklar risiko for systematisk skjevhet.

- **Konsistens mellom studiene:** Her ble heterogeniteten mellom studiene vurdert. Denne vurderingen inkluderer I^2 og tilhørende p-verdi (≤ 0.05) samt hvorvidt konfidensintervallene overlappet hverandre i forest plottet (Schünemann et al., 2013, kap. 5.2.2). Det er gradert ned der p-verdien for heterogenitet var signifikant. Stor variasjon i punkttestimatene ble også vurdert, men selve retningen på punkttestimatene er ikke et kriterium for å gradere tilliten ned (Schünemann et al., 2013).
- **Direkthet** har å gjøre med overførbarheten fra inkluderte studier til PICO i den systematiske oversikten (Schünemann et al., 2013, kap 5.2.3). Dette vil si at populasjonene, intervensjonene og utfallsmålene er forholdsvis like som i PICO og seleksjonskriterier. Dersom man i dataekstraksjonen har hentet ut såkalte surrogatmål, for eksempel oksygenering som mål på dødelighet, skal man gradere ned ett nivå (Schünemann et al., 2013, kap. 5.2.3).
- **Presisjon:** Her ble størrelsen på studiene vurdert, hvor brede konfidensintervallene til enkeltstudiene var og antall hendelser i dikotome utfallsmål (Schünemann et al., 2013, kap. 5.2.4). Det er ikke praktisert noe cut-off med hensyn til konfidensintervallenes bredde, men dette og overlappingen er vurdert visuelt i forest plottene. Dersom samlet antall deltakere i en meta-analyse over kontinuerlige utfall var lavere enn 400, ble det gradert ned ett nivå, etter anbefaling i Grade Handbook (Schünemann et al., 2013, kap. 5.2.4.2). Der det kun er en studie som har oppgitt utfallsmålet i en sammenligning, er det gradert ned to nivåer.
- **Rapporteringsskjevheter:** Selektiv publisering av studier kan føre til systematisk over- eller undervurdering av positiv eller negativ effekt (Schünemann et al., 2013, kap. 5.2.5). Også her kan man velge å gradere ned dersom det er tegn til rapporteringsskjevhet i de aktuelle studiene.

GRADE er gjennomført av kandidaten uten noen formell dobbeltsjekk av hele vurderingen, men med flere diskusjoner med LL. Den samlede tilliten til dokumentasjonen genereres ut ifra vurderingene gjort, og beskrives som høy, middels, liten eller svært liten (Schünemann et al., 2013). Dette er skissert i tabell 2, gjengitt med tillatelse fra Therese Kristine Dalsbø, seniorrådgiver ved Folkehelseinstituttet.

Tabell 2: Kategorier av tillit til dokumentasjonen etter GRADE

Høy ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels ⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Liten ⊕⊕⊖⊖	Vi har liten tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært liten ⊕⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

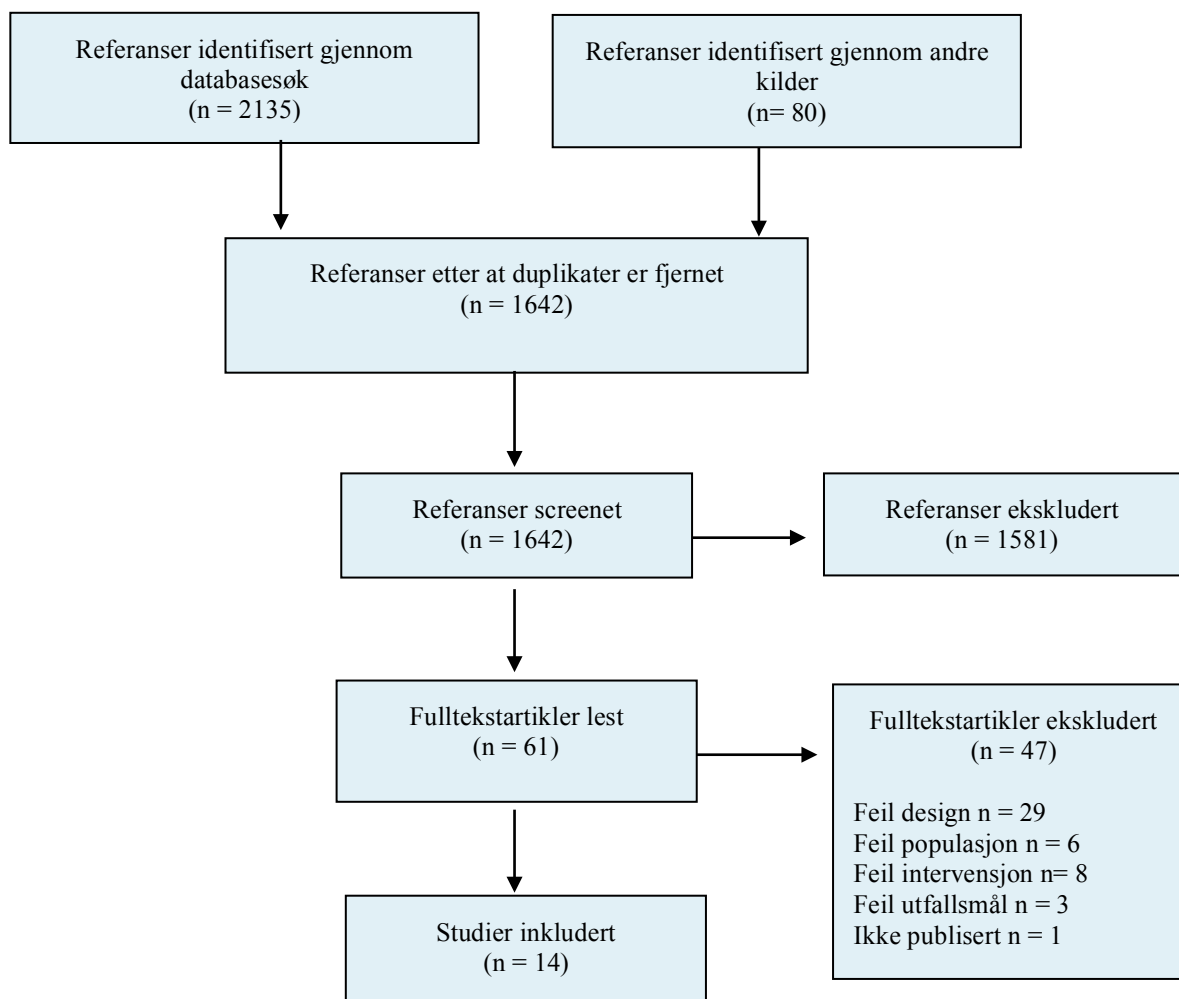
3.5.9 Endringer i henhold til protokoll

I henhold til studiens protokoll, er det gjort noe få endringer. Ordlyden i hovedproblemstilling er endret fra *fysioterapitiltak* til *fysioterapiledede tiltak*, ettersom det er slik tiltakene til intensivpasienter praktiseres. Det systematiske søket har inkludert ergoterapi og sykepleie i tillegg til fysioterapi, og jeg anser det derfor som uproblematisk å gjøre denne endringen. Avvenningstid er lagt til som hovedutfallsmål, ettersom flere studier rapporterer dette. Dette ble gjort før vi leste sammendragene, og det systematiske søket er ikke gjort på utfallsmål, så også dette også å være uproblematisk som endring.

4 Resultater

4.1 Søkeresultater

Det ble identifisert 2135 referanser gjennom databasesøk med spesialbibliotekar. Ytterligere 80 referanser ble identifisert gjennom andre kilder. Etter duplikatsjekk gjenstod 1642 referanser. Av disse ble 1581 ekskludert, og 61 artikler ble lest i fulltekst av to personer. 14 studier ble inkludert (Burtin et al., 2009; Cader, De Souza Vale, Zamora, Costa, & Dantas, 2012; Chang, Chang, Huang, Lin, & Cheng, 2011; Condessa et al., 2013; Dantas et al., 2012; Dixit & Prakash, 2014; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009; Yosef-Brauner, Adi, Ben Shahar, Yehezkel, & Carmeli, 2015). 47 ble ekskludert med årsak oppgitt i flytdiagram (figur 3) og i vedlegg IV (eksklusjonsskjema med årsak til eksklusjon).



Figur 3: Flytdiagram over utvelgelsesprosessen av studier.

4.2 Beskrivelse av inkluderte studier

4.2.1 Populasjoner

Til sammen 1246 pasienter er representert i de 14 studiene. Dette er pasienter fra ulike avdelinger; brannskade-, generelle-, medisinske og kirurgiske intensivavdelinger. De representerer elleve ulike land, Australia, Belgia, Brasil, India, Israel, Kina, New Zealand, Tyskland, Taiwan, USA og Østerrike. Tretten studier oppgir baselineinformasjon for intervensjons- og kontrollgrupper (Burtin et al., 2009; Cader et al., 2012; Chang et al., 2011; Condessa et al., 2013; Dantas et al., 2012; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009; Yosef-Brauner et al., 2015). Studiekarakteristikker er oppsummert i tabell 3. Utvidet tabell 3 finnes i vedlegg V. Seks studier oppgir p-verdi for intervensjons- og kontrollgrupper ved baseline (Dantas et al., 2012; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Moss et al., 2016; Yosef-Brauner et al., 2015). I fire av disse studiene var gruppene like med hensyn til demografi, mens i to var det forskjell med hensyn til alder, med signifikant yngre kontrollgrupper (Hodgson et al., 2016; Moss et al., 2016). Det var ingen signifikant forskjell på Apache II skår i disse to studiene.

Tabell 3: Studiekarakteristikker (n= 14)

Studie	Design	Deltakere	Intervensjon
<i>Burtin et al. 2009</i>	RCT	Pasienter ved kirurgisk eller medisinsk intensivavdeling. <i>Int (n=31) Kontr (n=36)</i>	Sengesykling i 20 min pr dag, fem dager i uka.
<i>Cader et al. 2012</i>	RCT	Eldre, intuberte pasienter ved intensivavdeling. <i>Int (n= 14) Kontr (n= 14)</i>	Inspirasjonsmuskeltraining 5 min to ganger hver dag.
<i>Chang et al. 2011</i>	RCT	Respiratorbehandlede pasienter ved kirurgisk intensivavdeling. <i>Int (n=18) Kontr (n=16)</i>	Aktiv mobilisering til lenestol i 30-120 min, 3- 7 dager i uka.
<i>Condessa et al. 2013</i>	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år ved intensivavdeling. <i>Int (n= 45) Kontr (n= 47)</i>	Inspirasjonsmuskeltraining 5 x 10 pust to ganger hver dag.
<i>Dantas et al. 2012</i>	RCT	Respiratorbehandlede pasienter ved generell intensivavdeling.	Systematisk tidlig mobilisering etter fem-steps protokoll to

		<i>Int (n=14), Kontr (n=14)</i>	ganger hver dag.
Dixit et al. 2014	RCT	Respiratorbehandlede over 18 år ved generell intensivavdeling. <i>Int (n=15) Kontr (n=15)</i>	Inspirasjonsmuskeltraining to ganger hver dag. 5 x 6 repetisjoner.
Dong et al. 2016	RCT	Respiratorbehandlede pasienter ved thoraxkirurgisk intensivavdeling. <i>Int (n= 53) Kontr (n= 53)</i>	Seks stegs tidlig rehabilitering med gradvis mobilisering opp av seng. Gitt to ganger daglig.
Hodgson et al. 2016	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år ved intensivavdelinger. <i>Int (n= 29) Kontr (n= 21)</i>	Måltrettet tidlig mobilisering gitt daglig. Mobilisering på høyest mulig nivå, etter protokoll.
Martin et al. 2011	RCT	Respiratorbehandlede pasienter fra voksenmedisinsk-, generell- og brannskade- intensivavdelinger. <i>Int (n=35) Kontr (n= 34)</i>	Inspirasjonsmuskeltraining 4 x 6-10 repetisjoner, fem dager i uka.
Morris et al. 2016	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år ved medisinsk intensivavdeling. <i>Int (n= 150) Kontr (n= 150)</i>	Øvelser og mobilisering. Utført tre ganger hver dag
Moss et al. 2016	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år på akutt- sykehus. <i>Int (n= 59) Kontr (n= 61)</i>	Intensivt fysioterapiprogram hver dag i inntil 28 dager. Fem nivåer, med forflytning, gange og balanse som høyeste.
Schaller et al. 2016	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år ved kirurgiske intensivavdelinger. <i>Int (n=104) Kontr (n=96)</i>	Tidlig, måltrettet mobilisering i fem nivåer med gangtraining som høyeste.
Schweickert et al. 2009	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år ved medisinsk intensiv. <i>Int (n= 49) Kontr (n= 55)</i>	Tidlige øvelser og mobilisering (fysioterapi og ergoterapi), gitt hver dag.
Yosef-Brauner et al. 2015	RCT	Respiratorbehandlede pasienter over 18 år ved intensivavdeling. <i>Int (n= 9) Kontr (n= 9)</i>	Intensiv behandling (to ganger daglig med samme trefasede protokoll som kontrollgruppe).

Int: intervensjonsgruppe. **Kontr:** kontrollgruppe.

4.2.2 Intervensjoner

Det ble ikke inkludert noen studier på ekspirasjonsmuskeltrening, ettersom det ble identifisert svært få studier som omhandlet dette i det systematiske søket. Intervensjonene er i denne systematiske oversikten delt inn i inspirasjonsmuskeltrening og tidlig mobilisering. De er også lagt inn slik i sammenligningene i RevMan, med noe ulike kontrollgrupper. I fire studier ble inspirasjonsmuskeltrening undersøkt (Cader et al., 2012; Condessa et al., 2013; Dixit & Prakash, 2014; Martin et al., 2011). Intervensjonen i disse tre studiene ble gjennomført to ganger daglig. I tre av disse (Cader et al., 2012; Condessa et al., 2013; Dixit & Prakash, 2014) fikk kontrollgruppen standard behandling, med passive og manuelle teknikker for respirasjon og ledet aktive øvelser ekstremiteter. I Cader et al. (2012) ble behandlingen i kontrollgruppen gitt 15 minutter hver dag. I Dixit et al. (2014), fikk kontrollgruppen behandling to ganger daglig, og i Condessa et al. (2013), er det ikke beskrevet hvor ofte de fikk behandling. I den siste studien, fikk kontrollgruppen narrebehandling i form av inspirasjonsmuskeltrening med et apparat med hull i og lite/ingen motstand. Intervensjonen ble gjennomført fem ganger i uka (Martin et al., 2011).

Studiene som omhandler tidlig mobilisering hadde flere tiltak enn de som omhandler inspirasjonsmuskeltrening, i både intervensjons- og kontrollgruppene. Åtte av studiene hadde tidlig, stegvis intervensjon (Dantas et al., 2012; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009; Yosef-Brauner et al., 2015). En studie hadde aktiv forflytning til stol som intervensjon (Chang et al., 2011) og en hadde sengesykling som intervensjon (Burtin et al., 2009). I en studie fikk intervensjonsgruppen behandling tre ganger daglig (Morris et al., 2016). I tre av studiene fikk denne gruppa behandling to ganger daglig (Dantas et al., 2012; Dong et al., 2016; Yosef-Brauner et al., 2015). Intervensjonsgruppene i fire studier fikk behandling én gang daglig (Hodgson et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009). I to av studiene ble intervensjonen gjennomført mellom tre og seks ganger i uka (Burtin et al., 2009; Chang et al., 2011). I studiene om tidlig mobilisering fikk kontrollgruppene standard behandling, men tiltakene er kun beskrevet i tre av dem (Burtin et al., 2009; Dantas et al., 2012; Moss et al., 2016). Behandlingen ble gitt fem ganger i uka i Burtin et al. (2009) og Dantas et al. (2012), mens i Moss et al. (2016) ble tiltakene i kontrollgruppa gjennomført tre ganger i uka. I disse studiene er intervensjonene i kontrollgruppene passive, ledet aktive eller aktive øvelser i seng. I Burtins studie trente pasientene i tillegg gangtrening dersom de mestret det. I fire studier

om tidlig mobilisering ble fysioterapi til kontrollgruppen gitt etter eksisterende retningslinjer eller ordinasjon fra klinisk team (Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009). Dette ble utført hvis ordinert, og ikke hver dag i uken. Det er ikke beskrevet nærmere. I én studie fikk kontrollgruppen samme behandling som intervensjonsgruppen, men én gang daglig i stedet for to (Yosef-Brauner et al., 2015). I Chang et al. sin studie (2011) fikk kontrollgruppen ingen fysioterapi, men hvilte i høyt ryggliggende i seng. Den siste av studiene på tidlig mobilisering ga heller ikke behandling til kontrollgruppen på sykehus, men intervensjonen ble gjennomført av pasientens familie etter utskrivelse (Dong et al., 2016). I denne studien er det ikke beskrevet at pasientene ikke beveget seg, som i Chang et al. (2011).

4.2.3 Utfallsmål

Varighet av respiratorbehandling: Åtte studier oppgir dette utfallsmålet (Chang et al., 2011; Condessa et al., 2013; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Moss et al., 2016; Schweickert et al., 2009; Yosef-Brauner et al., 2015). Fem av studiene oppgir utfallsmålet i gjennomsnitt og SD (Chang et al., 2011; Condessa et al., 2013; Dong et al., 2016; Martin et al., 2011; Yosef-Brauner et al., 2015) og tre oppgir median og IQR (Hodgson et al., 2016; Moss et al., 2016; Schweickert et al., 2009).

Avvenningstid: Fire studier oppgir avvenningstid som utfallsmål (Burtin et al., 2009; Cader et al., 2012; Condessa et al., 2013; Dixit & Prakash, 2014). Burtin et al. (2009) oppgir median og IQR, de resterende oppgir gjennomsnitt og SD.

Dødelighet: Ti studier oppgir dette utfallsmålet (Burtin et al., 2009; Cader et al., 2012; Condessa et al., 2013; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009). Seks oppgir kun dødelighet på sykehus (Cader et al., 2012; Condessa et al., 2013; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Schweickert et al., 2009). Én oppgir dødelighet på sykehus, i perioden 1-3 måneder og 1-6 måneder (Moss et al., 2016). Én oppgir dødelighet på sykehus og 1-3 måneder (Schaller et al., 2016), én på sykehus og 1- 6 måneder (Morris et al., 2016) og én oppgir på sykehus og etter ett år (Burtin et al., 2009). Alle studiene oppgir utfallsmålet dødelighet i n (%).

Liggedøgn på intensivavdeling: Ni studier oppgir dette utfallsmålet (Burtin et al., 2009; Chang et al., 2011; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009; Yosef-Brauner et al., 2015). Av disse benytter tre gjennomsnitt og SD (Chang et al., 2011; Dong et al., 2016; Yosef-Brauner et al., 2015) og seks median og IQR (Burtin et al., 2009; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009).

Liggedøgn på sykehus: Sju studier oppgir dette utfallsmålet (Burtin et al., 2009; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009). Én oppgir gjennomsnitt (SD) (Dong et al., 2016). De resterende oppgir median (IQR).

Uheldige hendelser: Åtte studier rapporterer om uheldige hendelser eller fravær av disse (Burtin et al., 2009; Dixit & Prakash, 2014; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009).

Gjennomsnitt og median: Omregning av verdier i enkeltstudiene medførte ingen endring i signifikansstatus. Omregnede verdiene ble derfor lagt inn i RevMan, og sensitivitetsanalysene gjort der er beskrevet under. Sensitivitetsanalysene ble gjort for utfallsmål rapportert av mer enn én studie. Omregnede gjennomsnitts, SD- og p-verdier er å finne i vedlegg VII.

”Varighet av respiratorbehandling”: For dette utfallsmålet ble resultater fra tre studier omregnet, mens to studier hadde oppgitt gjennomsnitt og SD. Sensitivitetsanalysen viste at det samlede resultatet i forest plottet ikke endret signifikansstatus, og var signifikant både med og uten de omregnede gjennomsnittsverdiene. De omregnede verdiene inkluderes derfor i meta-analysen.

”Liggedøgn på intensivavdeling”: For dette utfallsmålet ble resultater fra seks studier omregnet, mens tre studier hadde oppgitt gjennomsnitt og SD. Sensitivitetsanalysen ved å ta bort de omregnede verdiene, viste at det samlede resultatet i forest plottet ikke endret signifikansstatus, men var signifikant både med og uten de omregnede gjennomsnittsverdiene. Disse inkluderes i meta-analysen.

”Liggedøgn på sykehus”: For dette utfallsmålet ble resultater fra seks studier omregnet, mens én hadde oppgitt gjennomsnitt og SD. Sensitivitetsanalysen viste at det samlede resultatet i forest plottet endret signifikansstatus idet man fjernet de omregnede gjennomsnittsverdiene. Resultatet er ikke signifikant med omregnede verdier, men signifikant uten. De omregnede verdiene presenteres derfor ikke sammen med tallene fra studien med gjennomsnitt og SD.

4.2.4 Risiko for systematisk skjevhet

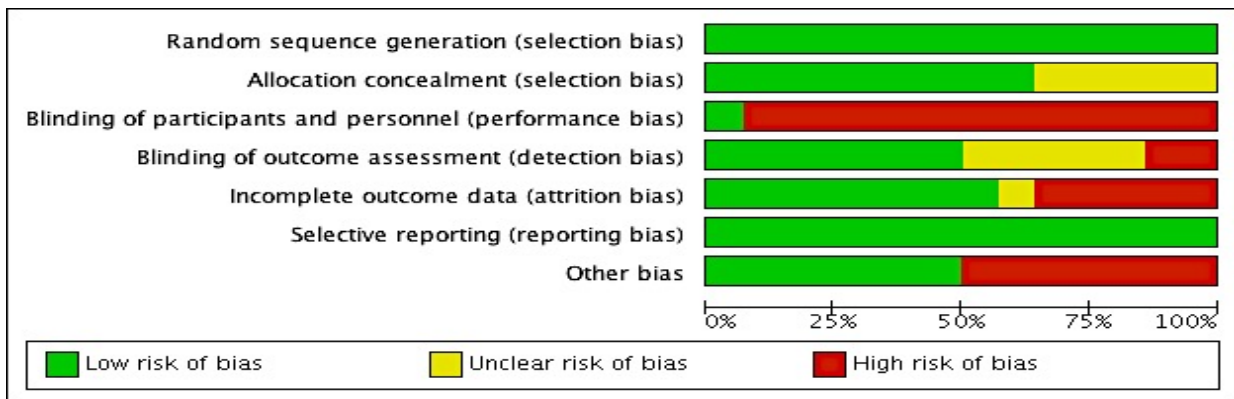
- **Generering av randomiseringssekvens:** Alle studiene ble vurdert til lav risiko med hensyn til randomiseringsprosessen. I sju av studiene ble det oppgitt hvordan randomiseringen var foretatt (Burtin et al., 2009; Cader et al., 2012; Chang et al., 2011; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Schaller et al., 2016), noe som ytterligere styrker kvaliteten på studiene. Det er allikevel ikke trukket for at de resterende studiene kun har oppgitt at det er randomisert.
- **Skjult fordeling til grupper:** Ni studier ble gitt lav risiko (Burtin et al., 2009; Cader et al., 2012; Chang et al., 2011; Condessa et al., 2013; Dantas et al., 2012; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009), mens fem hadde uklar risiko med hensyn til skjult fordeling til gruppene (Dixit & Prakash, 2014; Dong et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Yosef-Brauner et al., 2015).
- **Blinding av deltakere og personell:** Kun én av studiene hadde lav risiko (Martin et al., 2011), mens de andre tretten hadde høy risiko.
- **Blinding av utfallsvurderer:** Sju studier hadde lav risiko (Condessa et al., 2013; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009; Yosef-Brauner et al., 2015), fem hadde uklar (Burtin et al., 2009; Cameron et al., 2015; Chang et al., 2011; Dantas et al., 2012; Dixit & Prakash, 2014; Martin et al., 2011) og to høy risiko (Cader et al., 2012; Dong et al., 2016).
- **Frafall ved oppfølging:** Åtte studier hadde lav risiko med hensyn til frafall ved oppfølging (Condessa et al., 2013; Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009), en hadde uklar (Dixit & Prakash, 2014) og fem høy risiko (Burtin et al., 2009; Cader et al., 2012; Chang et al., 2011; Dantas et al., 2012; Yosef-Brauner et al., 2015).

- **Selektiv rapportering:** Det har lyktes kandidaten å finne protokollen til åtte studier (Cader et al., 2012; Condessa et al., 2013; Hodgson et al., 2016; Martin et al., 2011; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009). Ingen av studiene ble trukket for selektiv rapportering.
- **Annen skjevhet:** Sju studier hadde ingen annen risiko (Burtin et al., 2009; Condessa et al., 2013; Dantas et al., 2012; Dong et al., 2016; Martin et al., 2011; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009), og sju hadde høy annen risiko (Cader et al., 2012; Chang et al., 2011; Dixit & Prakash, 2014; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Moss et al., 2016; Yosef-Brauner et al., 2015).

Risiko for systematisk skjevhet i de 14 studiene er oppsummert i figur 4, ”Oppsummering av risiko for systematisk skjevhet i inkluderte studier”. Samleskjema for vurdering av og belegg for risiko for systematisk skjevhet i enkeltstudiene finnes i vedlegg VIII. Fordelingen av risiko for systematisk skjevhet innenfor de ulike domenene er framstilt i figur 5, ”Diagram over fordelingen innenfor de ulike domenene i risiko for systematisk skjevhet”.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Burtin et al. 2009	+	+	-	?	-	+	+
Cader et al. 2012	+	+	-	-	-	+	-
Chang et al. 2011	+	+	-	?	-	+	-
Condessa et al. 2013	+	+	-	+	+	+	+
Dantas et al. 2012	+	+	-	?	-	+	+
Dixit et al. 2014	+	?	-	?	?	+	-
Dong et al. 2016	+	?	-	-	+	+	+
Hodgson et al. 2016	+	+	-	+	+	+	-
Martin et al. 2011	+	+	+	?	+	+	+
Morris et al. 2016	+	?	-	+	+	+	-
Moss et al. 2016	+	?	-	+	+	+	-
Schaller et al. 2016	+	+	-	+	+	+	+
Schweickert et al. 2009	+	+	-	+	+	+	+
Yosef-Brauner et al. 2015	+	?	-	+	-	+	-

Figur 4: Oppsummering av risiko for systematisk skjevhet i inkluderte studier



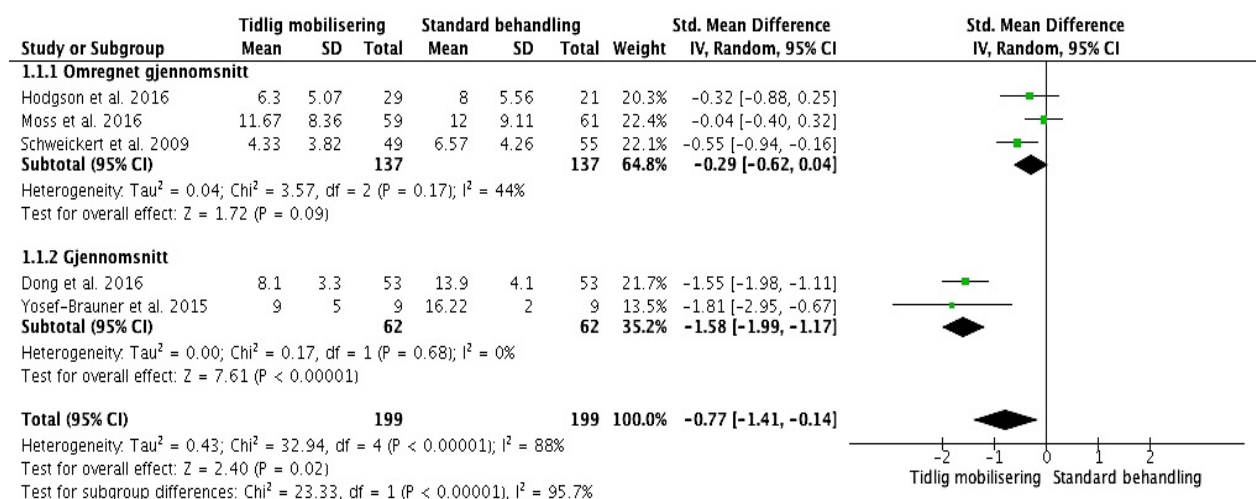
Figur 5: Diagram over fordelingen innenfor de ulike domeneene i risiko for systematisk skjevhet

4.3 Effekt av intervensjonene

4.3.1 Varighet av respiratorbehandling

Sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling:

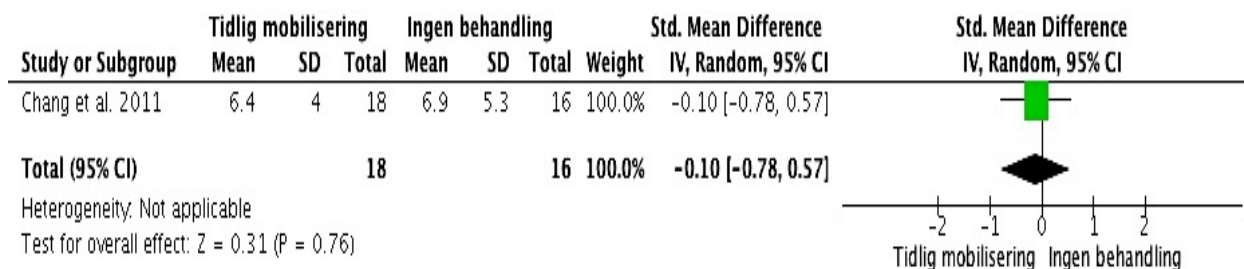
Analysene som inkluderte omregnede verdier viste at disse studiene kan inngå i meta-analysen for dette utfallsmålet. Den samlede effekten i meta-analysen er signifikant ($p = 0,02$), noe som tilsier at tidlig mobilisering har effekt på varigheten av respiratorbehandling. Standardisert gjennomsnittsforskjell er 0,77 lavere i intervensjonsgruppen, som betyr at effekten er stor og varigheten av respiratorbehandlingen kortere. I^2 er 88 ($p < 0.00001$), som indikerer stor heterogenitet mellom studiene, så tilfeldig effekt er antatt for beregning av konfidensintervallet.



Figur 6: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på varighet av respiratorbehandling i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

Sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling:

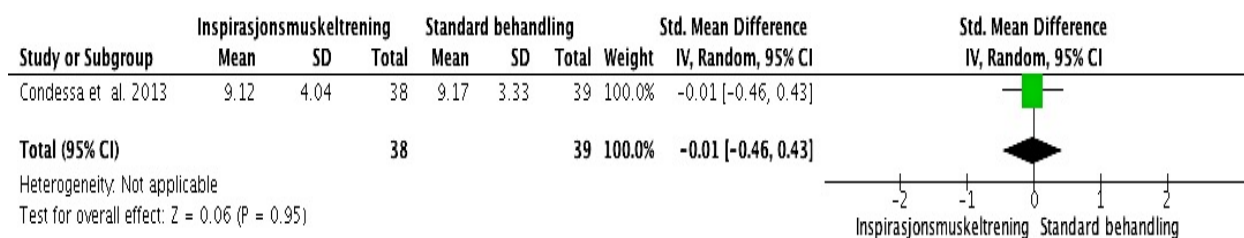
Dette forest plottet viser ingen signifikant forskjell mellom gruppene i denne studien, $p = 0,76$.



Figur 7: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på varighet av respiratorbehandling i sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling

Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling:

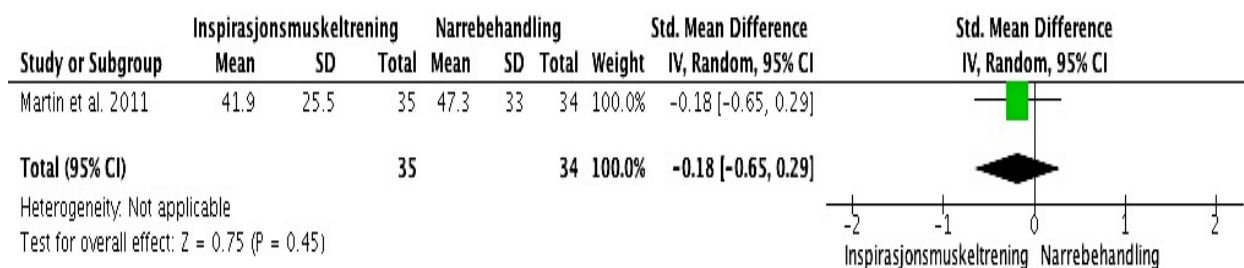
Den ene studien som er inkludert her fant ikke signifikant forskjell mellom behandlingene ($p = 0,95$). Forest plottet viser at estimert forskjell er tilnærmet 0.



Figur 8: Forest plott som viser effekten av inspirasjonsmuskeltrening på varighet av respiratorbehandling i sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling

Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling:

Denne studien fant ikke signifikant forskjell mellom behandlingene ($p = 0,45$). Selv om punkttestimatet tyder på en viss effekt av inspirasjonsmuskeltrening, er det likevel så mye variasjon i dataene at det like gjerne kan være at narrebehandling er bedre.

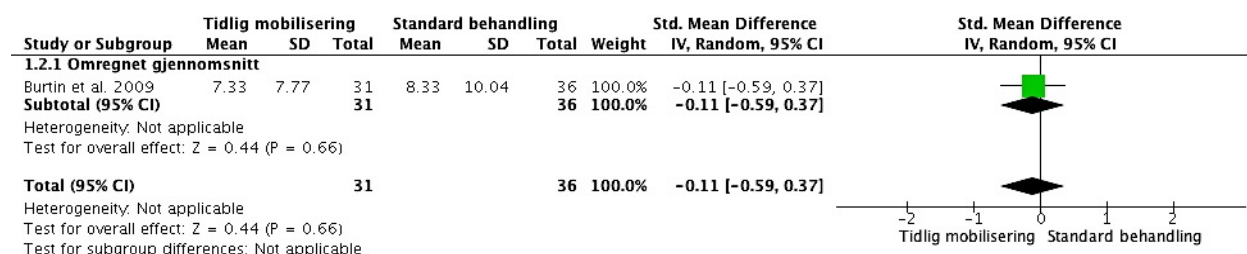


Figur 9: Forest plott som viser effekten av varighet av inspirasjonsmuskeltrening på respiratorbehandling i sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling

4.3.2 Avvenningstid

Sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling:

Studien finner ingen forskjell i effekt av tidlig mobilisering versus standard behandling ($p = 0,66$). Estimert forskjell mellom behandlingene er forholdsvis liten og usikkerheten stor, så vi kan ikke konkludere.



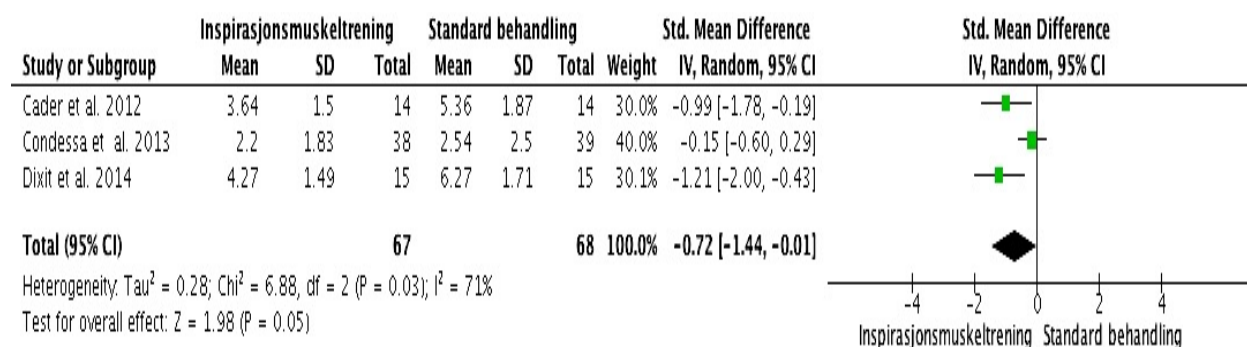
Figur 10: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på avvenningstid i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

Sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling:

Ikke oppgitt.

Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling:

Standardisert gjennomsnittsforskjell er i denne meta-analysen 0,72 lavere i intervensjonsgruppen, noe som betyr at effekten av inspirasjonsmuskeltrening er stor og avvenningstiden kortere. P-verdien er 0,05, som tyder på at effekt er signifikant. Ettersom I^2 er 71 % og $p = 0,03$ for test av heterogenitet, brukes tilfeldig effekt i analysen.



Figur 11: Forest plott som viser effekten av inspirasjonsmuskeltrening på avvenningstid sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling

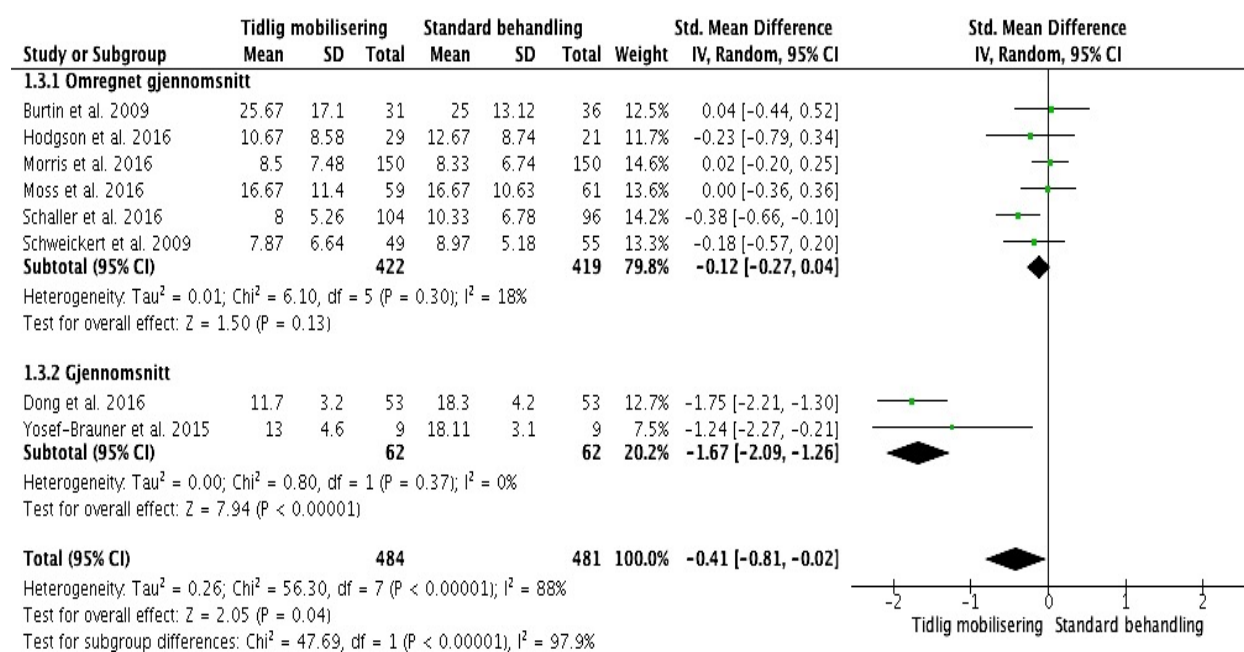
Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling:

Ikke oppgitt.

4.3.3 Liggedøgn på intensivavdeling

Sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling:

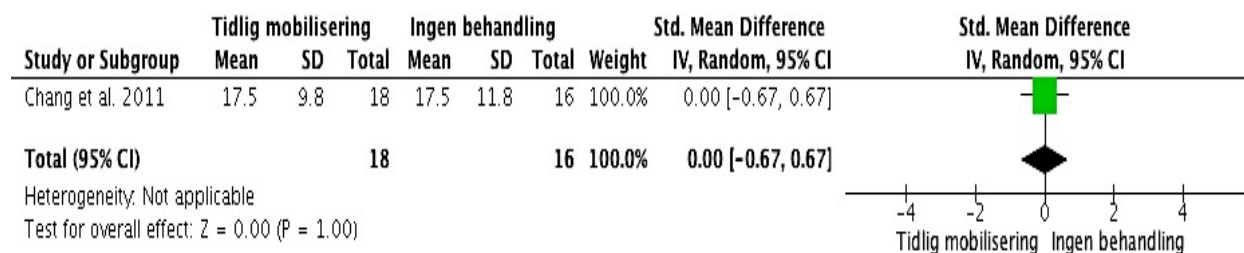
Studiene med verdier omregnet fra median (IQR) til gjennomsnitt (SD) er inkludert i meta-analysen sammen med studiene som rapporterte gjennomsnitt (SD). Standardisert gjennomsnittsforskjell er 0,41 lavere i intervensjonsgruppen, noe som indikerer moderat effekt og kortere liggetid ved tidlig mobilisering. Effekten er også statistisk signifikant ($p = 0,04$). I^2 er 88 % og p-verdi for test av heterogenitet er $< 0,00001$, det vil si at det er stor heterogenitet mellom studiene.



Figur 12: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på liggedøgn på intensivavdeling i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

Sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling:

I denne studien er effektestimater 0 og $p = 1,0$, så tidlig mobilisering ser ikke ut til å ha betydning for antall liggedøgn på intensivavdeling.



Figur 13: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på liggedøgn på intensivavdeling i sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling

Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling:

Ikke oppgitt.

Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling:

Ikke oppgitt.

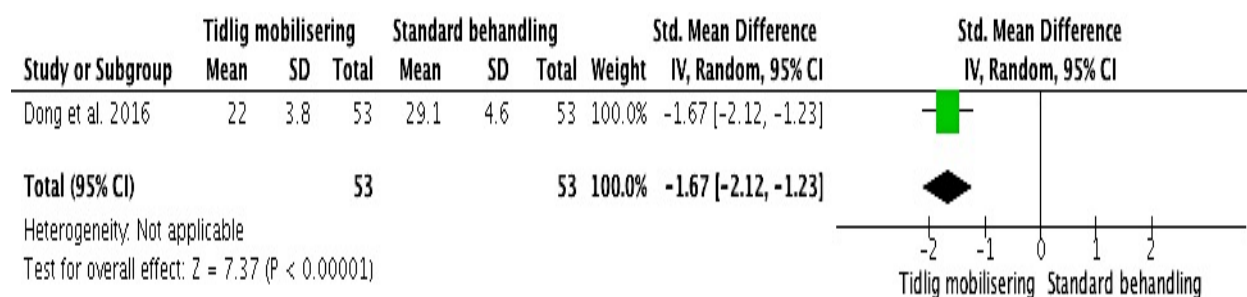
4.3.4 Liggedøgn på sykehus

Sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling:

Studiene som har fått omregnet median (IQR) til gjennomsnitt (SD) er presentert i egen analyse. Analysene gjort av medianverdier omregnet til gjennomsnitt, viste at disse ikke kan presenteres i samme meta-analyse. Resultatene presenteres derfor i to ulike forest plott.

Studie som rapporterte opprinnelige gjennomsnitt (SD):

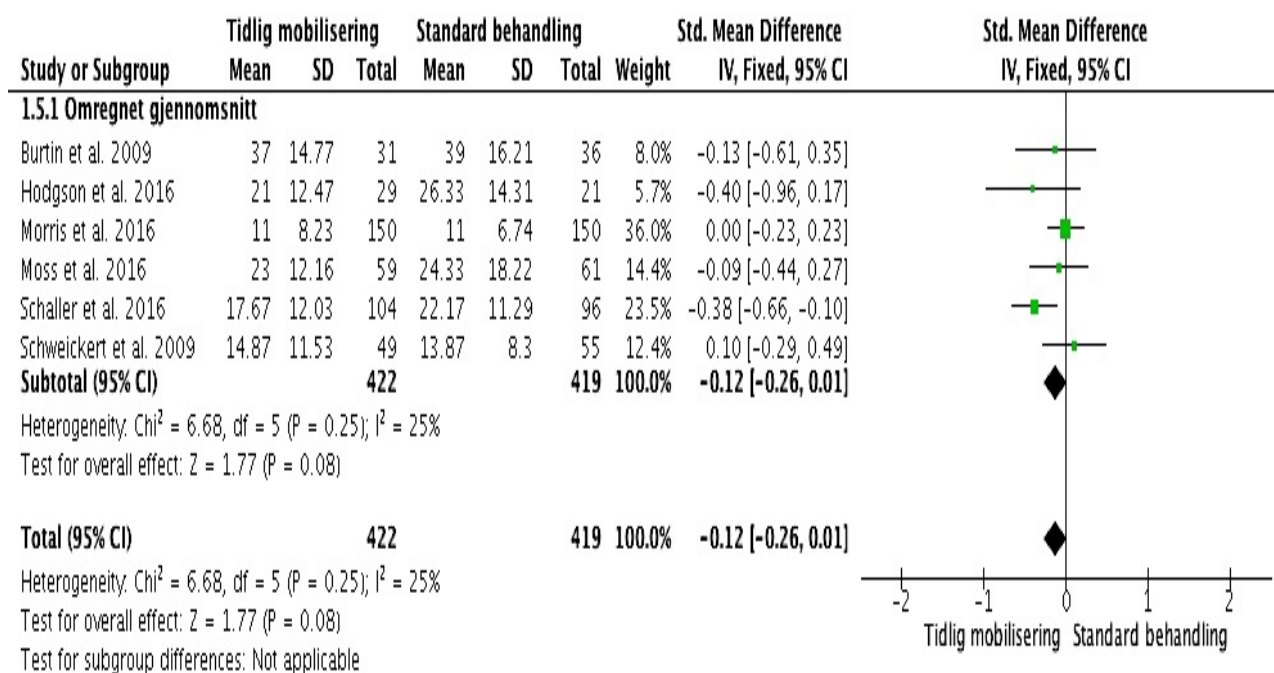
Denne studien fant at tidlig mobilisering har signifikant effekt ($p < 0.00001$) på antall liggedøgn på sykehus.



Figur 14: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på liggedøgn på sykehus i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling (opprinnelige gjennomsnitt (SD))

Omregnede gjennomsnitt:

Meta-analysen av studiene der effekten er omregnet til gjennomsnitt og SD viser ikke signifikant forskjell mellom gruppen av pasienter som fikk tidlig mobilisering versus dem som fikk standardbehandling ($p=0,08$). Heterogenitetsmålet $I^2 = 25\%$ med p -verdi = 0,25 tyder på liten grad av homogenitet, så fiksert effekt er brukt i analysen.



Figur 15: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på liggedøgn på sykehus i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling (omregnede gjennomsnitt (SD))

Sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling:

Ikke oppgitt.

Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling:

Ikke oppgitt.

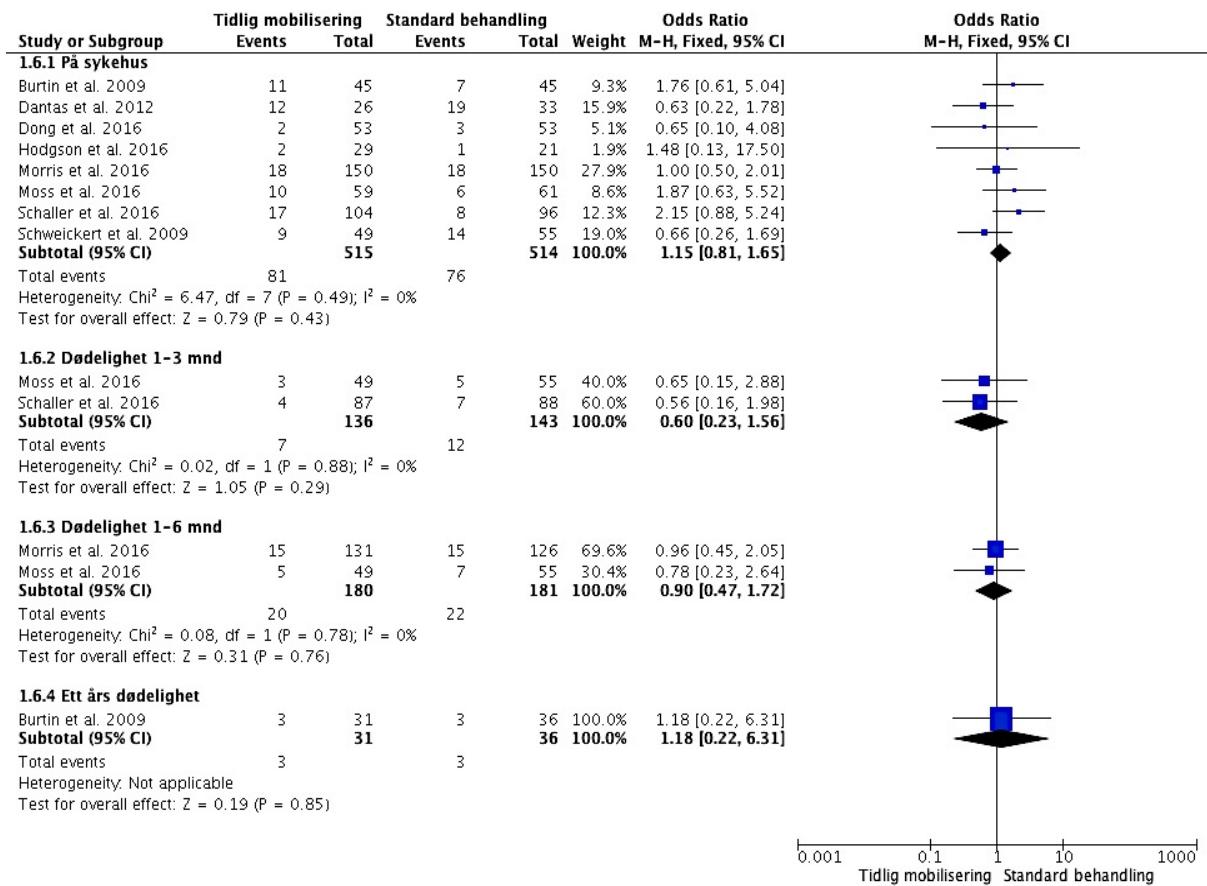
Sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling:

Ikke oppgitt

4.3.5 Dødelighet

Sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling:

Tidlig mobilisering ser ikke ut til å påvirke dødeligheten sammenlignet med standard behandling i noen av de undersøkte tidsintervallene. Studiene ser ut til å være homogene med $I^2 = 0\%$ og p -verdi $\geq 0,05$ slik at fiksert effekt kan brukes for analysen.



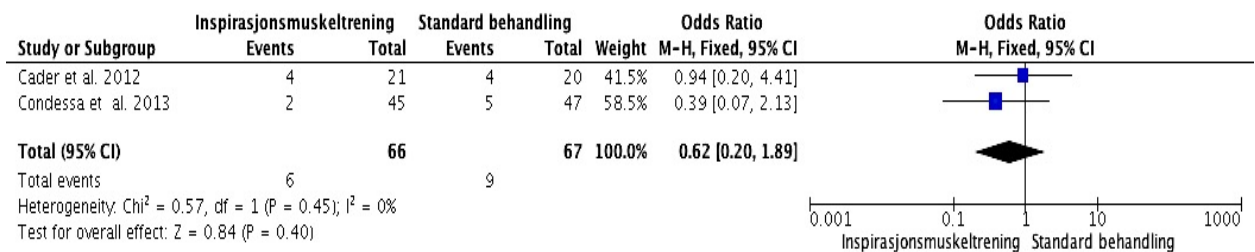
Figur 16: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på dødelighet i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

Sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling:

Ikke oppgitt.

Sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling:

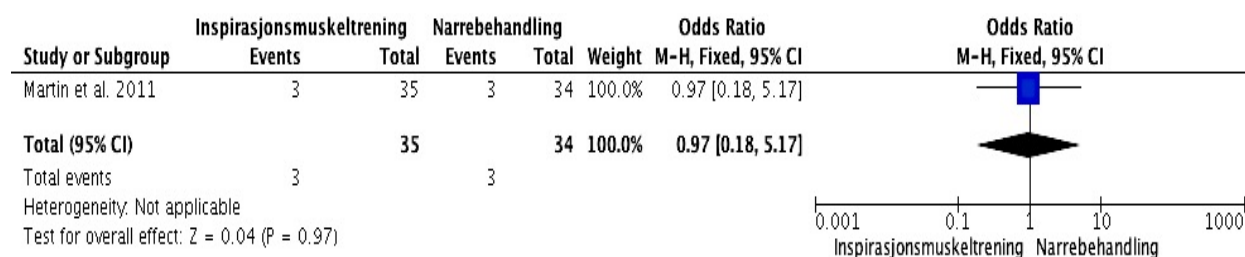
Inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling ser heller ikke ut til å ha effekt på dødelighet (p = 0,40), og studiene ser ut til å være homogene, I² = 0%.



Figur 17: Forest plott som viser effekten av inspirasjonsmuskeltraining på dødelighet i sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling

Sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus narrebehandling:

Studien som har sett på dødeligheten hos dem som fikk inspirasjonsmuskeltraining versus narrebehandling fant ingen signifikant forskjell mellomgruppe ($p = 0,97$).



Figur 18: Forest plott som viser effekten av inspirasjonsmuskeltraining på dødelighet i sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus narrebehandling

4.3.6 Uheldige hendelser

Tre av studiene oppgir at det ikke forekom noen uheldige hendelser i intervensjons- eller kontrollgruppa (Burtin et al., 2009; Dixit & Prakash, 2014; Martin et al., 2011). En studie oppgir at det ikke var noen forskjell i uheldige hendelser mellom intervensjons- og kontrollgruppa (Morris et al., 2016). Forfatterne av denne studien presenterer også en tabell over de uheldige hendelsene, som en del av et vedlegg til artikkelen. Til sammen inntraff det tre uheldige hendelser kalt ”mild”, 13 kalt ”moderate”, sju kalt ”severe” og én kalt ”life threatening”. Ingen av deltakerne døde av disse. 23 av hendelsene hadde ingen sammenheng med intervensjonene, og én hadde mulig sammenheng. I denne studien var det 150 deltakere i hver gruppe (Morris et al., 2016). I Schweickert sin studie (2009), var det ett tilfelle av oksygenmetning under 80 % og ett tilfelle der en arteriekran dislokerte. Av 498 behandlinger gitt, ble 19 avbrutt, og den vanligste årsaken til det var at pasient og respirator ikke synkroniserte. Det ble ikke registrert noen hendelser med dislokasjon av tuber, fall eller lavt/ høyt blodtrykk (Schweickert et al., 2009). Schaller et al. (2016) rapporterer om 35 uheldige hendelser i løpet av 2164 intensivdøgn med ti hendelser i kontrollgruppa og 25 i intervensjonsgruppa. Den vanligste årsaken var hypotensjon, og det var ingen hendelser der tuber eller katetere dislokerte eller der pasienten falt. De uheldige hendelsene er rapportert i en tabell i studien (Schaller et al., 2016). Moss et al. (2016) rapporterer om to uheldige hendelser, én besvimelse og én reinnleggelse som kan ha hatt sammenheng med intervensjonen. I Hodgson et al. sin studie (2016), ble det rapportert om fire episoder i intervensjonsgruppa og én i kontrollgruppa som gjorde at man måtte avbryte tiltaket. To episoder i intervensjonsgruppa og én i kontrollgruppa hadde med agitasjon å gjøre. De to

resterende i intervensjonsgruppa hadde sammenheng med forbigående hypotensjon (Hodgson et al., 2016).

4.4 Tillit til samlet dokumentasjon

Tilliten til dokumentasjonen i de ulike sammenligningene i meta-analysen er oppsummert i fire resultattabeller.

Tabell 4: Resultattabell, sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

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	-	SMD 0,77 lavere (1,41 lavere til 0,14 lavere)	-	398 (5)	Svært liten ¹²³⁴
Avvenningstid	-	SMD 0,11 lavere (0,59 lavere til 0,37 høyere)	-	67 (1)	Liten ³⁴
Liggedøgn på intensivavdeling	-	SMD 0,41 lavere (0,81 lavere til 0,02 lavere)	-	965 (8)	Svært liten ¹²⁵
Liggedøgn på sykehus^A	-	SMD 1,76 lavere (2,21 lavere til 1,31 lavere)	-	106 (1)	Liten ³⁴
Liggedøgn på sykehus^B	-	SMD 0,12 lavere (0,26 lavere til 0,01 høyere)	-	841 (6)	Middels ¹
Dødelighet på sykehus	148 pr 1000	166 pr 100 (123 til 223)	OR 1,15 (0,81 til 1,65)	1029 (8)	Liten ¹⁵
Dødelighet 1-3 måneder	84 pr 1000	52 pr 1000 (21 til 125)	OR 0.60 (0,23 til 1,56)	279 (2)	Middels ⁵
Dødelighet 1-6 måneder	122 pr 1000	111 pr 1000 (61 til 192)	OR 0.90 (0,47 til 1,72)	361 (2)	Middels ⁵
Dødelighet etter ett år	83 pr 1000	97 pr 1000 (20 til 365)	OR 1.18 (0,22 til 6,31)	67 (1)	Liten ³⁴⁵

1: Statistisk signifikant yngre kontrollgruppe i studiene til Hodgson (2016), $p = 0.003$ og Moss (2016), $p = 0.01$.

2: I^2 er 88 % og $p < 0.00001$, noe som tilsier at heterogeniteten mellom studiene er stor.

3: Samlet antall deltakere er under 400.

4: Det er kun en studie i analysen.

5: Brede konfidensintervaller i studiene.

A: Studien rapporterte gjennomsnitt (SD).

B: Dataene i studiene er omregnet fra median (IQR) til gjennomsnitt (SD).

Det er usikkert om tidlig mobilisering har effekt på varighet av respiratorbehandling og liggedøgn på intensivavdeling (svært liten tillit til resultatet). Tidlig mobilisering har muligens

ingen effekt på dødelighet på sykehus (liten tillit til resultatet). Intervensjonen gir trolig ikke kortere avvenningstid, og har trolig ingen effekt på dødelighet i intervallene 1-3 måneder og 1-6 måneder samt etter ett år (middels tillit til resultatet). Meta-analysene for utfallsmålet liggedøgn på sykehus er todelt, og viser både at intervensjonene muligens har effekt og trolig ikke har effekt sammenlignet med standard behandling (henholdsvis liten og middels tillit til resultatene).

Tabell 5: Resultattabell, sammenligning tidlig mobilisering versus ingen behandling

Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Samlet antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen GRADE
	Risiko ved ingen behandling	Risiko ved tidlig mobilisering			
Varighet av respiratorbehandling	-	SMD 0,1 lavere (0,78 lavere til 0,57 høyere)	-	34 (1)	Svært liten ¹²³
Liggedøgn på intensivavdeling	-	SMD 0 (0,67 lavere til 0,67 høyere)	-	34 (1)	Svært liten ¹²³

1: Studien (Chang et al. 2011) får trekk for flere domener i risiko for systematisk skjevhet.

2: Samlet antall deltakere er under 400.

3: Det er kun en studie i analysen.

Det er usikkert om tidlig mobilisering har effekt på varighet av respiratorbehandling og liggedøgn på intensivavdeling (svært liten tillit til resultatet).

Tabell 6: Resultattabell, sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling

Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen GRADE
	Risiko ved standard behandling	Risiko ved Inspirasjonsmuskeltraining			
Varighet av respiratorbehandling	-	SMD 0,01 lavere (0,46 lavere til 0,43 høyere)	-	77 (1)	Liten ¹²
Avvenningstid	-	SMD 0.72 lavere (1,44 lavere til 0,01 lavere)	-	135 (3)	Svært liten ¹³⁴
Dødelighet på sykehus	134 pr 1000	88 pr 1000 (30 til 227)	OR 0,62 (0,20 til 1,89)	133 (2)	Liten ⁵⁶

1: Samlet antall deltakere er under 400.

2: Det er kun en studie i analysen.

3: Cader (2012) og Dixit (2014) får trekk for flere domener i risiko for systematisk skjevhet.

4: I^2 er 71 % og $p = 0.03$, noe som tilsier at det eksisterer heterogenitet blant studiene.

5: Cader (2012) får trekk for flere domene i risiko for systematisk skjevhet.

6: Brede konfidensintervaller i studiene.

Inspirasjonsmuskeltrening har muligens ingen effekt på varighet av respiratorbehandling (liten tillit til resultatet). Det er usikkert om intervensjonen har effekt på avvenningstid (svært liten tillit til resultatet). Intervensjonen har muligens ingen effekt på dødelighet på sykehus (liten tillit til resultatet)

Tabell 7: Resultattabell, sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling

Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen GRADE
	Risiko ved standard behandling	Risiko ved Inspirasjonsmuskeltrening			
Varighet av respiratorbehandling	-	SMD 0,18 lavere (0,65 lavere til 0,29 høyere)	-	69 (1)	Liten ¹²
Dødelighet på sykehus	88 pr 1000	86 pr 1000 (17 til 333)	OR 0.97 (0,18 til 5,17)	69 (1)	Liten ²³

1: Samlet antall deltakere er under 400.

2: Det er kun en studie i analysen (Martin et al. 2011).

3: Bredt konfidensintervall i studien (Martin et al. 2011).

Inspirasjonsmuskeltrening har muligens ingen effekt på varighet av respiratorbehandling eller på dødelighet på sykehus (liten tillit til resultatet).

5 Diskusjon

5.1 Hovedfunn

Meta-analysen med standardisert gjennomsnittsforskjell og tilfeldig effekt viser at tidlig mobilisering kan ha stor effekt på varigheten av respiratorbehandling sammenlignet med standard behandling. Tilliten til resultatet ved GRADE er derimot svært liten, noe som betyr at denne effekten ikke er sikker. Meta-analysen av tidlig mobilisering versus standard behandling viser moderat effekt på liggedøgn på intensivavdeling, men også her er effekten usikker, ettersom tilliten til dokumentasjonen er svært liten. En studie på tidlig mobilisering sammenlignet med standard behandling viser at intervensjonen kan ha effekt på antall liggedøgn på sykehus. Tilliten til denne dokumentasjonen er liten, noe som betyr at tiltaket muligens har effekt på utfallet. Analysene av dette utfallet i denne sammenligningen er todelt, ettersom omregnede gjennomsnittsverdier ikke kunne presenteres sammen med studien som opprinnelig oppgav gjennomsnitt. Meta-analysen av omregnede gjennomsnitt viser ingen effekt, og tilliten til resultatet er middels. Analysene av inspirasjonsmuskeltrening sammenlignet med standard behandling viser stor effekt på avvenningstid fra respirator, i favør av intervensjonen. Tilliten til dokumentasjonen er også her svært lav, så denne effekten er ikke sikker. Tidlig mobilisering har trolig ingen effekt på dødelighet mellom 1 og 6 måneder, og muligens ingen effekt på dødelighet på sykehus og etter ett år. Meta-analysene for de resterende utfallsmål og sammenligninger viser ingen statistisk signifikant effekt, og tilliten til dokumentasjonen er enten svært liten eller liten. Ingen av meta-analysene viser signifikant effekt i favør av kontrollgruppene.

5.2 Styrker og begrensninger ved oversikten

Publikasjonsskjevhet er en forholdsvis vanlig svakhet ved meta-analyser. Denne kan, i følge Leandro (2008) vise seg i form av at det er lettere å publisere studier som viser positiv effekt for intervensjonen, noe han kaller *conformity publication bias*. Han mener også at den motsatte effekten, *inverse conformity publication bias*, er mulig. Det som her kan skje, er at redaksjoner vurderer studier som støtter tidligere funn som overflødige, mens studier som viser det motsatte, vil anses å ha nyhetseffekt (Leandro, 2008). Jeg besluttet å ikke søke etter systematisk etter grå litteratur, ettersom arbeidet med å identifisere og skaffe til veie slik litteratur kan være omfattende og tidkrevende. Denne beslutningen kan ha ført til publikasjonsskjevhet i materialet (Stiftelse for helsetjenesteforskning, 2013, s. 28). Ikke-

publiserte studier i litteratursøket som møtte seleksjonskriteriene, ble undersøkt videre ved at jeg kontaktet en eller flere av forfatterne for å finne ut om studien var blitt publisert. Dersom de ikke var publisert, ble de ekskludert. Det kunne ha styrket den første og grunnleggende delen av arbeidet vårt dersom vi hadde hatt tid og muligheter til å søke etter grå litteratur mer systematisk, selv om det hevdes at slik litteratur ofte er av lavere metodisk kvalitet (Egger, Juni, Bartlett, Holenstein, & Sterne, 2003; Hopewell et al., 2007). Litteratursøket som ble gjort er allikevel svært omfattende og godt gjennomført, så det er sannsynlig at vi har fått inkludert store deler av eksisterende litteratur.

Søkestrategien vår med utgangspunkt i P og I i PICO anbefales i The Cochrane Handbook for Systematic reviews of Interventions (2011, kap. 6.4.2). Forfatterne av håndboka anser det som unødvendig å inkludere alle aspekter ved et forskningsspørsmål, altså hele PICO-skjemaet. De hevder at i en database som MEDLINE, vil en god søkestrategi involvere populasjonen/diagnosen, intervensjonen(e) og begrensning med hensyn til studiedesign, for eksempel filter for randomiserte, kontrollerte studier (Higgins & Green, 2011, kap. 6.4.2). Også Kirkehei og Ormstad (2013) oppgir at de søker mest på populasjon og intervensjon. Litteratursøket vårt ble begrenset med hensyn til studiedesign. Det er ikke sannsynlig at vi har gått glipp av treff i litteratursøket. Søket ga derimot trolig mer omfattende treff, noe som førte til mer tidkrevende arbeid i arbeidet med å lese sammendrag.

Det ble søkt på engelsk og skandinaviske språk, ettersom det innenfor rammene for masteroppgave ikke var tid til å få oversatt eventuelle studier på annet språk. Dette kan ha gitt risiko for språkskjevhet. Egger et al. (1997) fant at forskere tenderte til å publisere statistisk signifikante resultater i engelskspråklige tidsskrifter, i større grad enn i ikke-engelske. Engelsk er i følge Daphne van Weijen det foretrukne språket med hensyn til publisering av forskning, men mye helseforskning publiseres fremdeles på andre språk (Van Weijen, 2012). Egger et al. (2003) sier følgende om litteratursøk: *"We believe that in situations where resources are limited, thorough quality assessment should take precedence over extensive literature searches and translations of articles"*. Denne prioriteringen av kvalitetsvurdering fremfor søk etter grå litteratur og oversettelse av studier, ble gjort i denne masteroppgaven, noe som er en styrke i arbeidet. Det systematiske søket ble begrenset til de siste ti årene. Dette var et bevisst valg, ettersom store deler av forskningen på tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening på respiratorpasienter, har blitt foretatt i nyere tid. Det har også blitt utviklet nye behandlingsteknikker og -utstyr de siste årene. Det ville derfor etter all

sannsynlighet ikke styrket kunnskapsgrunnlaget i særlig stor grad å søke etter forskning publisert tidligere. Siste dato for våre søk var 31.05.16. Forfatterne av håndboken ”Slik oppsummerer vi forskning” anbefaler følgende: *”Tid mellom dato for søk og dato for publisering av rapport bør helst ikke overskride 6 - 8 måneder. Hvis det finnes tungtveiende grunner for at tidsrammen ikke opprettholdes, må det redegjøres for dette i rapporten”* (Stiftelse for helsetjenesteforskning, 2013, s. 33). En slik tidsramme var ikke mulig å opprettholde i arbeidet med masteroppgaven, og det var ikke tid til å gjøre gjentatte søk. Det publiseres forholdsvis mye forskning på dette området, så det er sannsynlig at det er noen helt nye RCT’er som kunne vært inkludert dersom søket var blitt gjentatt. Allikevel anser jeg søket og arbeidet med materialet å holde god standard, også uten fagfelleevaluering med PRESS (McGowan et al., 2016).

Arbeidet med utvalgelse av studier var blindet og utført av to uavhengige personer etter Cochranes anbefalinger, med pilotering av screeningskjema og innhenting av tredjepart ved uklarheter og uenighet (Higgins & Green, 2011, kap. 7.1). Prosessen var dermed godt kvalitetssikret mot menneskelige feil. Under vårt arbeid med utvelgelsen viste det seg at det var en klar kvalitetssikring at vi var to, at arbeidet var blindet og at vi hadde anledning til å diskutere samt konsultere en tredjeperson. Dette arbeidet er altså gjennomført grundig og ha sannsynligvis ikke medført noen skjevhet eller feil, og dannet et solid grunnlag for det videre arbeidet.

Ideelt sett skal man også pilotere et dataekstraksjonskjema og to personer skal uavhengige av hverandre hente ut data (Higgins & Green, 2011, kap. 7.6.2). Higgins og Green refererer i Cochrane Handbook for Systematic Review (2011) til en studie som viser at dataekstraksjon gjort av én person dobbeltsjekket av en annen, gir flere feil enn dataekstraksjon gjort av to uavhengige personer (Buscemi 2006 i Higgins & Green, 2011, kapittel 7.6.2). Ettersom det viste seg å være behov for å ekstrahere data til flere ulike skjemaer og tabeller, og til ulik tid, anså jeg at det var mest hensiktsmessig at dette ble gjort av kandidaten og dobbeltsjekket av en eller flere personer. Av uforutsette årsaker ble det hentet inn en ny andreleser til vurdering av risiko for systematisk skjevhet Dette er en spesialfysioterapeut innenfor mitt felt som har erfaring med å lese til oversiktsstudier og fagprosedyrer. Hun fikk den tiden hun trengte for å lese de 14 studiene. Ekstraksjon av data til tabeller er dobbeltsjekket av en annen spesialfysioterapeut som har skrevet en systematisk oversikt selv tidligere. Dataekstraksjonsarbeidet er altså ikke utført slik det anbefales i litteraturen, noe som

potensielt kan ha gitt feil i materialet, men med tanke på at dette er en masteroppgave med gitte rammer, og at andreleserne er fagpersoner som jobber fullt og stiller opp på fritiden, er jeg av den oppfatning at dette var en god nok løsning. Mitt arbeid skal ikke holde standarden til en Cochrane-artikkel.

Ettersom flere av studiene oppgav utfallsmålene som median og IQR, ble disse regnet om og analysert før de kunne brukes i en meta-analyse. Ideelt sett burde slik omregning av verdier vært unngått, men det var ikke aktuelt å ekskludere studier på bakgrunn av at utfallsmål var oppgitt i median og IQR. Tipping et al. (2017) har i sin systematiske oversikt om rehabilitering av intensivpasienter også regnet om median til gjennomsnitt. Trolig er det de lave antallene i gruppene som gjør at variablene er skjevfordelte, muligens også utfallsmålenes natur. Det er blant annet sannsynlig at de fleste pasientene ekstubereres eller dekanyles forholdsvis tidlig, mens en liten andel vil måtte ha behandlingen over lang tid. Dette vil gi skjevfordeling av materialet med hale til høyre (SNL, 2016). Jeg har ikke kun sett på pasienter som er i behov av langvarig respiratorbehandling.

Heterogenitet er en av de største utfordringene ved å utføre en meta-analyse (Carter, 2011, s. 366). I følge Hardy og Thompson, referert i Higgins og Thompson (2002), har p-verdien for heterogenitet lite styrke dersom det er få studier, og overdrevet styrke til å avdekke klinisk ikke betydningsfull heterogenitet dersom det er mange studier. Higgins og Thompson hevder derfor at denne testen ikke gir en relevant oppsummering av hvordan heterogenitet påvirker meta-analysen (Higgins & Thompson, 2002). De samme forfatterne oppgir I^2 som en mer nyttig test for å vurdere metodisk heterogenitet. Studier på effekt av fysioterapiledede tiltak til intensivpasienter er har ofte lavt antall pasienter i populasjonene. I mine inkluderte studier er det lavt antall pasienter, spesielt i enkeltstudiene, men også i meta-analysene. Jeg har benyttet $p \leq 0.05$ som cut-off for å gradere ned med hensyn til konsistens mellom studiene. I sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling er p for heterogenitet 0.03 for utfallsmålet avvenningstid. I^2 er 71 %, noe som også tilsier at det eksisterer heterogenitet. Dersom jeg ikke hadde vært så streng med hensyn til p-verdien, kunne jeg latt være å gradere ned for dette domenet, noe som ville styrket tilliten til dokumentasjonen, som er satt til svært liten. I meta-analysen av utfallsmålet varighet av respiratorbehandling i sammenligningen tidlig mobilisering versus standard behandling, viser både I^2 (88) og ($p < 0.00001$) betraktelig heterogenitet. Her er det ingen tvil om at det må graderes ned ved GRADE. Dette er realiteten når man har å gjøre med forskning om intensivpasienter. Jeg må

forholde meg til forskningen slik den eksisterer per dags dato. Det ville ikke hatt noen hensikt i å ekskludere studier på bakgrunn av lavt antall pasienter, men det er viktig å ta det med i vurderingen, blant annet risiko for systematisk skjevhet og i GRADE.

Det kan hevdes at populasjonene i studiene er for klinisk heterogene til å sammenstilles, men jeg mener at seleksjonskriteriene sikrer at studiene er klinisk like nok til å sammenlignes. Apache II- skåren er også forholdsvis lik for de to gruppene i inkluderte studier. Utfallsmålene er også oppgitt til sammenlignbare tidspunkter, og oppgitt på samme form. Analysene er gjort med standardisert gjennomsnittsforskjell og tilfeldig effekt for de kontinuerlige variablene, noe som tar høyde for at det eksisterer heterogenitet. Studier som var utført på respiratory care centres, RCC, ble ekskludert i arbeidet med fulltekstartikler. Bakgrunnen for dette var at pasientene i denne fasen er over den mest akutte intensivbehandlingen, som var ett av inklusjonskriteriene. Dersom disse studiene hadde blitt inkludert, ville den kliniske heterogeniteten trolig vært større.

Ettersom intensivpasienter er en heterogen gruppe, og dagsformen deres varierer, er det i liten grad mulig eller tilrådelig å standardisere og kvantifisere intervensjonene, verken i klinisk hverdag eller i forskning. Flere av de inkluderte studiene på tidlig mobilisering gir pasientene intervensjon etter hva de klarer, og det er ikke i alle studiene beskrevet hvor mange av deltakerne som klarte hvilken mobiliseringsgrad. I seleksjonskriteriene går det klart fram hva som er aktiv fysioterapi, men jeg har ikke laget noen cut-off på hva som er tidlig. Dette kunne vært gjort, men det ville trolig gitt et begrenset antall inkluderte studier. En annen mulighet, som ville vært mer aktuell, er å gjøre subgruppeanalyser slik Tipping et al. gjorde i sin systematiske oversikt (Tipping et al., 2017). Intervensjonene på tidlig mobilisering kunne vært delt inn i svært tidlig og noe senere mobilisering, eller etter intensitet eller antall behandlinger per dag. Moss et al (2016), har blant annet senere oppstart av behandlingen enn flere av de andre studiene. Denne studien er en av de som trekker i favør av kontrollgruppen i flere av meta-analysene. Det kunne også vært interessant å gjøre subgruppeanalyser med hensyn til populasjon, for eksempel delt inn etter hvor lenge pasientene hadde fått respiratorbehandling. Avvenningsstatus (enkel eller forlenget avvenning) ville også vært aktuelle subgrupper, spesielt i studiene på inspirasjonsmuskeltrening, slik Elkins et al. gjorde i sin systematiske oversikt (Elkins & Dentice, 2015). Ettersom jeg ser på flere aktive intervensjoner, ser jeg det allikevel som mest hensiktsmessig å gjøre analysene slik det er gjort i denne oversikten.

Kun seks av studiene oppgir p-verdi for baselineinformasjonen til gruppene, og én oppgir ikke baselineinformasjon i det hele tatt. I to av de inkluderte studiene var kontrollgruppen signifikant yngre enn intervensjonsgruppen (Hodgson et al., 2016; Moss et al., 2016). Begge studiene er randomiserte, og en mulig forklaring på ulikheten i baseline, er det lave antallet pasienter i populasjonene. Dette kan ha påvirket resultatene, og det er trukket for dette i risiko for systematisk skjevhet i GRADE. I begge de nevnte studiene påpekes det at kontrollgruppene er yngre, men det beskrives ikke videre hvordan denne forskjellen håndteres. Roberts og Torgerson (1999), hevder at ” ... *imbalance between groups in baseline variables that may influence outcome (such as age or disease severity) can bias statistical tests, a property sometimes referred to as chance bias*”. Risikoen for chance bias anses å bli mindre med økende størrelse på populasjonene (Roberts & Torgerson, 1999).

Intervensjonen i kontrollgruppene er i fem av studiene på tidlig mobilisering dårlig beskrevet (Dong et al., 2016; Hodgson et al., 2016; Morris et al., 2016; Schaller et al., 2016; Schweickert et al., 2009). Det er av etiske hensyn ikke tilrådelig at disse får ”ingen behandling”, men det burde være beskrevet bedre enn ”ikke gitt etter protokoll”, ”gitt etter ordinasjon” eller ”gitt etter avdelingens normale praksis”. Studiene som har oppgitt intervensjonen i kontrollgruppen for dårlig, ha fått trekk for det i vurderingen av risiko for systematisk skjevhet. I studien til Chang (2011) får pasientene ”ingen fysioterapibehandling”, ”hvilt i høyt ryggliggende i seng”. Det er usannsynlig at de har hvilt i ryggliggende gjennom hele intensivoppholdet, så intervensjonen i denne kontrollgruppen er også for dårlig beskrevet.

Flere av studiene oppgir frafall, spesielt med hensyn til utfallsmålet dødelighet. Det er ikke godt nok oppgitt hva som er årsaken til at deltakere ble ”lost to follow-up”. Det er derfor mulig at også noen av disse døde. Ideelt sett burde jeg gjort en ”worst case”- analyse der disse tallene ble lagt sammen med tallene for dødelighet på samme tidspunkt, for å se om det ville gitt noe utslag på analysene. Det har dessverre vært et for omfattende arbeid for denne masteroppgaven.

Arbeidet med risiko for systematisk skjevhet i de inkluderte fulltekstartiklene er godt gjennomført etter Cochranes standard (Higgins & Green, 2011) noe som er en styrke ved oversikten. Kvaliteten på de inkluderte studiene er noe varierende, men ingen av studiene er

ekskludert på bakgrunn av dette. Jeg har ikke gjort sensitivitetsanalyser der jeg har sett på om resultatene endrer seg hvis man tar ut studiene med høyest risiko for systematisk skjevhet. Jeg ser i etterkant at dette er noe jeg absolutt burde gjort, ettersom det ville kunne gitt verdifulle resultater i meta-analysene og trolig høyere tillit til dokumentasjonen. Det ble gradert ned for risiko for systematisk skjevhet der noen av studiene har hatt viktige svakheter, selv om andre i sammenligningen har hatt lav risiko. Jeg har også valgt å være streng med hensyn til cut-off for antallet i meta-analysene over kontinuerlige utfall, slik Schünemann et al. anbefaler i *GRADE handbook* (2013). I sammenligningen tidlig mobilisering versus standard behandling er samlet antall for utfallsmålet varighet av respiratorbehandling 398 pasienter, altså rett under min cut-off på 400 for å gradere ned ett nivå i domenet *presisjon* innenfor GRADE. Det skiller altså tre pasienter totalt for at tilliten ikke ville blitt gradert ned her. Ettersom det også er gradert ned to nivåer under *presisjon* der det kun var én studie som rapporterte utfallsmålene, blir tilliten liten eller svært liten til flere av meta-analysene. Forskning om fysioterapiledede tiltak til intensivpasienter vil ofte ha små grupper, og det kan være vanskelig å forske på større grupper pasienter. Studiene i denne oversikten er også for enkelte utfallsmål preget av betydelig heterogenitet, og det er der blitt gradert ned ett nivå under *konsistens mellom studiene*. Dette er også vanlig for forskning på fysioterapi og rehabilitering til intensivpasienter. Slik forskningen forelå på tidspunktet jeg gjennomførte denne systematiske oversikten, var dette den litteraturen vi hadde å forholde oss til. Resultatene fra en slik oppsummering bør derfor ikke forkastes, men sees på som det beste vi har pr. dags dato. Dette viser at det er behov for flere studier på større grupper med mer heterogene intervensjons- og kontrollgrupper.

5.3 Hovedfunn sett opp mot annen forskning

Funnene i denne systematiske oversikten er i stor grad i tråd med andre systematiske oversikter og enkeltstudier, som peker mot at aktive intervensjoner til respiratorbehandlede pasienter kan ha effekt på varigheten av respiratorbehandling, gjøre avvenningstiden kortere og gi kortere opphold på intensivavdeling. Disse intervensjonene er trygge å gjennomføre og uten alvorlige bivirkninger eller uheldige hendelser (Adler & Malone, 2012; Choi et al., 2008; Doiron, Hoffmann, & Beller, 2018; Thomas, 2011). Doiron et al. (2018) inkluderte randomiserte, kontrollerte studier og kvasi-randomiserte studier i sin systematiske oversikt og oppsummerte resultatene fra fire enkeltstudier. Forfatterne gjør ingen meta-analyser, men har gjort GRADE for tillit til dokumentasjonen. For samtlige utfallsmål er tilliten samlet vurdert å

være liten. Det er trukket ett nivå innenfor presisjon der det bare er én studie, og ett der det var få hendelser (dikotome variabler). Det er også trukket for risiko for systematisk skjevhet (Doiron et al., 2018). Intervensjonene forfatterne så på er i stor grad de samme tidlig mobilisering-intervensjonene som i denne oversikten, men de måtte være startet tidligere enn tiltakene i kontrollgruppa for at studien skulle bli inkludert. Enkelte av studiene vi har inkludert i denne oversikten, er derfor ekskludert etter fulltekstscrening i Doiron et al. sin studie. Forfatterne fant ingen signifikant forskjell i liggedøgn på sykehus eller intensivavdeling, og ikke med hensyn til dødelighet. De fant heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene på utfallsmålet muskelstyrke, målt på flere ulike måter, men altså ikke satt sammen i meta-analyse. De fant derimot signifikant forskjell i favør av intervensjon i alle de fire studiene med hensyn til utfallsmålet funksjonell status. Signifikant forskjell i favør av intervensjonen ble også avdekket i flere av enkeltstudiene på utfallsmålene delir og helserelatert livskvalitet (HRQOL) (Doiron et al., 2018).

Castro-Avila et al. (2015) har også gjort en systematisk oversikt over randomiserte, kontrollerte studier på tidlig, aktiv mobilisering til voksne intensivpasienter. Forfatterne fant i de seks inkluderte studiene ingen effekt av intervensjonene på funksjonell status, muskelstyrke, livskvalitet eller bruk av helsetjenester. De fant i en meta-analyse av utfallsmålet *gange uten støtte ved utskrivelse fra sykehus*, signifikant effekt av intervensjonen. Forfatterne inkluderte kun studier der kontrollgruppens *standard behandling* var definert, etter anbefalinger fra European Society of Intensive Care (Gosselink et al, 2008 i Castro-Avila et al., 2015). De fant, på linje med funnene i denne oversikten, at kontrollgruppene allikevel fikk svært ulike tiltak, og noen var beskrevet dårlig. Pasientene i intervensjonsgruppene fikk også mange ulike intervensjoner. Pasientene var også klinisk heterogene, noe som også er likt våre funn. Det er ikke gjort GRADE-vurdering i Castro- Avilas systematiske oversikt.

Lai et al. (2017) fant i sin retrospektive observasjonsstudie at tidlig mobilisering innen 72 timer etter oppstart av respiratorbehandling forkortet varigheten av respiratorbehandling og ga kortere liggetid på intensivavdeling (Lai et al., 2017), noe som er i tråd med analysene gjort i denne oppgaven. Tipping et al. (2017) gjorde en systematisk oversikt og meta-analyse over 14 RCT'er om tidlig, aktiv mobilisering og rehabilitering. De så ikke kun på respiratorbehandlede pasienter, men voksne intensivpasienter. Forfatterne fant at tiltakene ikke hadde noen effekt på kort- og langtids dødelighet, i tråd med funnene i denne oversikten. De fant derimot at tiltakene kan øke mobiliseringsstatus, muskelstyrke og dager i live og ute

av sykehus etter 180 dager. De har gjort subgruppeanalyser på *tidlig og lavdose-intervensjon* og *sen og høydose-intervensjon*. Kun førstnevnte hadde statistisk signifikant effekt på dager i live og ute av sykehus etter 180 liggedøgn. Det er ikke gjort GRADE i denne oversikten, men forfatterne vurderte risiko for systematisk skjevhet, og studiene var av varierende kvalitet (Tipping et al., 2017).

Damuth et al. publiserte en stor meta-analyse over 124 studier og 318 621 pasienter i the Lancet i 2015. Populasjonene i denne meta-analysen var kritisk syke pasienter med behov for langvarig respiratorbehandling. Forfatterne fant at over halvparten av disse var døde etter ett år (Damuth, Mitchell, Bartock, Roberts, & Trzeciak, 2015). Studien inkluderte lite pasientinformasjon utenom at de var avhengige av langvarig respiratorbehandling, og ingen informasjon om hvor vidt de hadde fått fysioterapi eller andre rehabiliterende tiltak. Denne oversikten bekrefter uansett det faktum at dødeligheten blant intensivpasienter er høy. Utfallsmålet dødelighet hos en blandet gruppe intensivpasienter, slik som i denne masteroppgaven, vil dermed være preget av at disse pasientene er svært syke i utgangspunktet. Det er ikke oppgitt årsak til død i alle de inkluderte studiene i denne oppgaven, og det er ikke oppgitt om pasienter som har falt fra er døde. Pasienter i både intervensjons- og kontrollgrupper kan være døde av årsaker som ikke direkte har å gjøre med lunger eller muskel-skjelettstatus.

Elkins et al. utførte i 2015 en systematisk oversikt av studier på inspirasjonsmuskeltrening av respiratorpasienter. Her har de inkludert noen av de samme studiene som vi har, i tillegg til andre studier. De har analysert Martins studie sammen med de andre, ikke skilt på at denne studien faktisk har blindede grupper og narrebehandling i kontrollgruppen (Martin et al., 2011). Elkins et al. fant, i likhet med meta-analysene i denne oppgaven, ikke sikker effekt på varighet av respiratorbehandling. Det samme gjaldt avvenningstid, noe som er ulikt funnene vi gjorde, som var at det er sikker effekt på dette utfallsmålet. Elkins et al. fant derimot sikker effekt på positivt ekstubasjonsutfall (Elkins & Dentice, 2015). De fant i tillegg at inspirasjonsmuskeltrening har effekt på mer spesifikke funksjonsutfall, blant annet maksimalt inspirasjonstrykk. Effekt på dødelighet var, i tråd med våre funn, usikker (Elkins & Dentice, 2015). Forfatterne har ikke vurdert tillit til dokumentasjonen.

Det foreligger foreløpig forholdsvis lite forskning på sengesykling, spesielt aktiv utøvelse. En del av forskninger foregår fremdeles på hvorvidt det er trygt og gjennomførbart, noe studier

viser at det et (Kimawi et al., 2017). En randomisert, kontrollert studie om passiv sengesykling til voksne respiratorpasienter viste statistisk signifikant økning i styrke hos de som syklet. Forfatterne fan ingen forskjell i utfallsmålene varighet på respiratorbehandling eller liggedøgn på sykehus (Dos Santos Machado et al., 2017) Michelle Kho og hennes forskningskolleger ved McMaster University i Canada arbeider med et forskningsprogram på sengesykling kalt *Critical care cYCling to improve Lower Extremity strength* (CYCLE). Resultatene er ikke klare, men det første prosjektet i programmet viser lovende resultater, selv om det gjenstår for forskerne å sammenligne sengesykling med mer tradisjonelle behandlingsmetoder på intensivavdeling før de konkluderer.

5.4 Mulig betydning for videre praksis

Jeg har altså ikke skilt på ulik oppstart av tiltakene i intervensjons- og kontrollgrupper, og ikke på intensitet. Tre av de inkluderte studiene om tidlig mobilisering gjennomfører intervensjonen to ganger daglig, og intervensjonen har signifikant effekt på utfallsmålene (Dantas et al., 2012; Dong et al., 2016; Yosef-Brauner et al., 2015). Dette impliserer god bemanning blant både fysioterapeuter og sykepleiere. I en av studiene (Morris et al., 2016), ble intervensjonen gjennomført tre ganger daglig. I denne studien var det ingen effekt på noen av utfallsmålene inkludert i denne oversikten. Dette kan tilsi at man ikke oppnår bedring ved å behandle pasientene så mange ganger daglig.

Flere av de inkluderte studiene om tidlig, aktiv mobilisering bruker høyest mulige funksjonsnivå som intervensjon, noe som også tilsier at man som fysioterapeut må sikte mot å sikre mobilisering av pasienten til høyeste funksjon, og ikke underdosere med hensyn til type intervensjon. Dette gir også implikasjoner for at man på intensivavdelinger må ha nok bemanning og forflytningsutstyr til å mobilisere selv tunge pasienter som har mye livsviktig behandlingsutstyr. Det er svært synd, og klinisk trolig uheldig for pasientens forløp, dersom bemannings- og utstyrsspørsmål blir begrensende for tiltakene pasientene tilbys. Flere studier viser at det er trygt og gjennomførbart å mobilisere selv marginale pasienter med svært mye behandlingsutstyr. Garzon-Serrano et al. (2011) fant i sin prospektive observasjonsstudie at fysioterapeuter og sykepleiere opplevde ulike opplevde barrierer mot mobilisering av intensivpasienter. Studien viste også at fysioterapeutene mobiliserte pasientene sine til et høyere nivå enn sykepleierne gjorde. De konkluderte dermed med at rutinemessig involvering av fysioterapeuter i mobiliseringen kan øke graden av mobilisering av intensivpasienter

(Garzon-Serrano et al., 2011). Dette tilsier at det er viktig at behandlingen initieres og ledes av fysioterapeuter, men det er også hevet over enhver tvil at vi er avhengige av samarbeid med sykepleierne for å klare å gjennomføre intervensjonene. Det er derfor viktig at alle deler av personalet føler at det er trygt og viktig å mobilisere pasientene. Lipshutz og Gropper (2013) skisserer at det må en endring i ”intensivkultur” til for å implementere tidlig mobilisering på en mer strukturert måte. Tidlig mobilisering praktiseres i stor grad i Norge i dag, men det er også rom for forbedring. (Dubb et al., 2016) publiserte i 2016 en litteraturoversikt over 40 studier som omhandlet barrierer for gjennomføring av tidlig mobilisering på intensivavdeling. Disse barrierene ble beskrevet som pasientrelaterte, strukturelle, intensivkulturelle og prosessrelaterte (Dubb et al., 2016). Studiene skiller på absolutte kontraindikasjoner mot mobilisering, og barrierene, som er opplevde og burde vært unngått. I 45 % av studiene var pasientutstyr, deriblant tuber, nevnt som årsak til at mobiliseringen ikke ble gjennomført. Strukturelle barrierer ble rapportert i 70 % av studiene, deriblant for få ansatte tilgjengelig. Det ble rapportert mangel av et organisert program for tidlig mobilisering i 35 % og for dårlig opplæring av ansatte i 25 % av inkluderte studier (Dubb et al., 2016). Denne litteraturoversikten viser også tydelig at det kreves mer enn dokumentasjon av effekt for å få gjennomført tidlig mobilisering av intensivpasienter, og at det er et sammensatt arbeid som både går på organisasjon, kompetanse, samarbeid og økonomi.

Mange av intervensjonene i inkluderte studier ble altså gjennomført stegvis og på høyest mulige mobiliseringsnivå. En svakhet ved studiene i denne oversikten er, som tidligere nevnt, at flere av dem ikke oppgir hvor mange av pasientene som nådde hvilket mobiliseringsnivå. Det viktige klinisk sett, er allikevel å holde fokus på at alle pasientene skal mobiliseres på det *nivået pasienten befinner seg*, og som *pasienten kan tolerere*. En slik praksis fordrer at klinikerne er kompetente på å undersøke og vurdere komplekse intensivpasienter, og er gode til å evaluere pasientenes respons underveis. Dette er også grunnlaget for fysioterapeuters praksis på andre avdelinger, men er spesielt viktig på en intensivavdeling, der pasientene er svært syke og kan ha lite reserver med hensyn til kraft og toleranse. De inkluderte studiene sier også lite om varighet av intervensjonen, og om pasientene har havnet på riktig nivå med hensyn til dosering ut ifra undersøkelse og vurdering. Intensivpasienter er sårbare for å bli presset for mye, og det kan være en utfordring å dosere treningen av disse pasientene riktig. Dette gir igjen også behov for at det forskes videre på intervensjoner til respiratorpasienter. For å avdekke betydningen av vurdering, kliniske beslutninger og dosering, kan det være

interessant å foreta kvalitativ forskning som kan si noe om andre aspekter enn effektstudier og systematiske oversikter gjør. En mulig forklaring på manglende effekt i studier, kan være at behandlingen til pasientene har vært for lett, for tung, for langvarig eller for kort.

Studiene på inspirasjonsmuskeltrening beskriver i større grad enn studiene på tidlig mobilisering hvordan testene før inklusjon og før intervensjon ble utført, på hvilken intensitet behandlingen ble lagt og hvordan den ble økt underveis. Dette er jo en mer avgrenset type intervensjon enn tidlig mobilisering, den er lettere å beskrive, gjennomføre, overvåke og måle. Inspirasjonsmuskeltrening har vært praktisert i forholdsvis liten grad i Norge, men det er nå mange studier og oversikter som viser at dette har effekt på avvenningstid (Elkins & Dentice, 2015), så det bør absolutt gjøres arbeid for å undersøke om det er mulig å praktisere dette i større grad ved norske sykehus.

Kun to av studiene tar for seg sengesykkel, et behandlingsapparat som har vært mye i bruk i hele verden de siste årene, men som det foreløpig foreligger lite forskning på. Under det systematiske søket, fant vi, som nevnt, protokoller til studier nettopp på dette tiltaket, og det vil være interessant å følge forskningen videre på dette området. På min arbeidsplass er dette kun i oppstartsfasen, men med gode erfaringer. Det er et av tiltakene som er aktuelle å starte opp, og dersom videre forskning også viser god effekt og at tiltaket er trygt, vil det være svært aktuelt å implementere dette i større grad.

Både tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening skal kunne være gjennomførbare i arbeidshverdagen på intensivavdelinger i Norge så vel som i utlandet. Førstnevnte krever altså nok bemanning og utstyr, men denne oversikten antyder at det kan ha inntil stor effekt på varigheten av respiratorbehandling og liggedøgn på intensivavdeling, og det bør være av både helseøkonomisk og pasientrettet betydning at det gjennomføres. Inspirasjonsmuskeltrening krever spesifikt utstyr, men kun én person til å gjennomføre behandlingen sammen med pasienten. Jeg er derfor av den oppfatning at denne oversikten styrker dokumentasjonen for denne behandlingen, og at dette i større grad bør inn i klinisk praksis i Norge som et viktig behandlingsverktøy. Needham (i Lipshutz & Gropper, 2013) hevder at økt mobilisering av pasienter på intensivavdelinger ikke vil medføre noen utgift, men vil være økonomisk gunstige ettersom det vil kunne gi kortere liggetid på intensiv og sykehus. Dette viser også mine meta-analyser, selv om analysen med hensyn til liggedøgn på intensiv preges av liten tillitt til dokumentasjonen.

6 Konklusjon

Denne systematiske oversikten antyder effekt av tidlig mobilisering på varighet av respiratorbehandling og på antall liggedøgn på intensivavdeling og sykehus, med svært liten tillit til dokumentasjonen. Analysene viser også effekt av inspirasjonsmuskeltrening på avvenningstid, men effekten er også her usikker grunnet svært liten tillit til dokumentasjonen. Jeg fant hadde ingen effekt av noen av intervensjonene på korttids- eller ett års dødelighet, med liten eller middels tillit til dokumentasjonen. I flere av studiene om tidlig mobilisering ble pasientene mobilisert til høyest mulig mobiliseringsgrad og behandlet to ganger daglig, noe som impliserer at vi må være flinke til å vurdere og behandle pasientene tverrfaglig, og ha god nok bemanning. Både tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening bør kunne gjennomføres ved intensivavdelinger i Norge, og det er svært få uheldige hendelser knyttet til intervensjonen. Studien har metodiske begrensninger i form av høy heterogenitet blant primærstudiene, yngre og aktive kontrollpasienter og små grupper i populasjonene. Det er behov for videre forskning om fysioterapiledede, aktive intervensjoner, og det kan være hensiktsmessig å gjennomføre studier på funksjonelle utfallsmål i kombinasjon med helserelatert livskvalitet i fremtiden.

Referanseliste

- Adler, Joseph, & Malone, Daniel. (2012). Early Mobilization in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Cardiopulmonary Physical Therapy*, 23(1), 5-13.
- Alper, Brian S., & Haynes, R. Brian. (2016). EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. *Evidence Based Medicine*. doi: 10.1136/ebmed-2016-110447
- Balas, M., Olsen, K., Gannon, D., Sisson, J., Sullivan, J., Stothert, J., . . . Ely, W. (2012). Safety and efficacy of the ABCDE bundle in critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Crit. Care Med.*, 40(12), U18-U18.
- Bednarík, J., Vondracek, P., Dusek, L., Moravcova, E., & Cundrle, I. (2005). Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *Journal of Neurology*, 252(3), 343-351. doi: 10.1007/s00415-005-0654-x
- Boland, Angela, Cherry, M. Gemma, & Dickson, Rumona. (2014). *Doing a systematic review: a student's guide*. Los Angeles, Calif: Sage.
- Bongard, Fred S., Sue, D. Y., & Vintch, Janine R. E. (2008). *Current diagnosis & treatment: Critical care* (3. utg.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Bounds, M., Kram, S., Speroni, Kg, Brice, K., Luschinski, M. A., Harte, S., & Daniel, M. G. (2016). Effect of ABCDE bundle implementation on prevalence of delirium in intensive care unit patients. *Am. J. Crit. Care*, 25(6), 535-544. doi: 10.4037/ajcc2016209
- Burtin, C., Clerckx, B., Robbeets, C., Ferdinande, P., Langer, D., Troosters, T., . . . Gosselink, R. (2009). Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*, 37(9), 2499-2505. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38937
- Cader, S. A., De Souza Vale, R. G., Zamora, V. E., Costa, C. H., & Dantas, E. H. (2012). Extubation process in bed-ridden elderly intensive care patients receiving inspiratory muscle training: a randomized clinical trial. *Clin Interv Aging*, 7, 437-443. doi: 10.2147/CIA.S36937
- Cairo, Jimmy M. (2012). *Pilbeam's Mechanical Ventilation: Physiological and Clinical Applications* (5. utg.). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Cameron, Saoirse, Ball, Ian, Cepinskas, Gediminas, Choong, Karen, Doherty, Timothy J., Ellis, Christopher G., . . . Fraser, Douglas D. (2015). Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *Journal of Critical Care*, 30(4), 664-672. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.03.032
- Carter, Russell E. (2011). *Rehabilitation research: principles and applications* (4. utg.). St. Louis, Miss: Elsevier Saunders.
- Castro-Avila, Ana Cristina, Serón, Pamela , Fan, Eddy, Gaete, Mónica, & Mickan, Sharon. (2015). Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 10(7), e0130722. doi: 10.1371/journal.pone.0130722
- Chang, M. Y., Chang, L. Y., Huang, Y. C., Lin, K. M., & Cheng, C. H. (2011). Chair-sitting exercise intervention does not improve respiratory muscle function in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Respir Care*, 56(10), 1533-1538. doi: 10.4187/respcare.00938
- Chelluri, Lakshmi pathi, Rotondi, Armando J., Sirio, Carl A., Pinsky, Michael R., Donahoe, Michael P., Im, Kyung Ah, . . . Schulz, Richard. (2004). Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*, 32(1), 61-69. doi: 10.1097/01.CCM.0000098029.65347.F9
- Chiche, Jean Daniel, Moreno, Rui P., Putensen, Christian, & Rhodes, Andrew. (2009). *Patient safety and quality of care in intensive care medicine*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Choi, JiYeon, Tasota, Frederick J., & Hoffman, Leslie A. (2008). Mobility Interventions to Improve Outcomes in Patients Undergoing Prolonged Mechanical Ventilation: A Review of the Literature. *Biological Research For Nursing*, 10(1), 21-33. doi: 10.1177/1099800408319055
- Condessa, Robledo L., Brauner, Janete S., Saul, Andressa L., Baptista, Marcela, Silva, Ana C. T., & Vieira, Sílvia R. R. (2013). Inspiratory muscle training did not accelerate weaning from mechanical ventilation but did improve tidal volume and maximal respiratory pressures: a randomised trial. *Journal of Physiotherapy*, 59(2), 101-107. doi: 10.1016/s1836-9553(13)70162-0
- Connolly, Bronwen, O'Neill, Brenda, Salisbury, Lisa, & Blackwood, Bronagh. (2016). Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax*. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208273
- Cook, Sara-Catrin. (2013). *Key clinical topics in critical care*. JP medical.
- Damuth, Emily, Mitchell, Jessica A., Bartock, Jason L., Roberts, Brian W., & Trzeciak, Stephen. (2015). Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(7), 544-553. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00150-2
- Dantas, Camila Moura, Priscila Figueiredo Dos Santos, Silva, Fabio Henrique Tavares de, Siqueira, Rodrigo Marinho Falcão, Pinto, Simone, Matias, Caroline, Maciel, . . . Eduardo Eriko Tenório, França. (2012). Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Revista brasileira de terapia intensiva*, 24(2), 173-178. doi: 10.1590/S0103-507X2012000200013
- De Jonghe, Bernard, Lacherade, Jean-Claude, Sharshar, Tarek, & Outin, Hervé. (2009). Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Critical Care Medicine*, 37(10 Suppl, ICU-Acquired Weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium, March 2009), S309-S315. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e64c
- De Jonghe, Bernard, Sharshar, Tarek, Lefaucheur, Jean-Pascal, Authier, François-Jérôme, Durand-Zaleski, Isabelle, Boussarsar, Mohamed, . . . for the Groupe de Réflexion et D'Etude Des Neuromyopathies En Réanimation. (2002). Paresis Acquired in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. *JAMA*, 288(22), 2859-2867. doi: 10.1001/jama.288.22.2859
- Dixit, Akansha, & Prakash, Shashwat. (2014). Effects of threshold inspiratory muscle training versus conventional physiotherapy on the weaning period of mechanically ventilated patients: a comparative study *International Journal of Physiotherapy and Research*, 2(2), 424-428.
- Doiron, Katherine A., Hoffmann, Tammy C., & Beller, Elaine M. (2018). Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD010754. doi: 10.1002/14651858.CD010754.pub2
- Dong, Zehua., Yu, Bangxu., Zhang, Quanfang., Pei, Haitao., Xing, Jinyan., Fang, Wei., . . . Song, Zhen. (2016). Early Rehabilitation Therapy Is Beneficial for Patients With Prolonged Mechanical Ventilation After Coronary Artery Bypass Surgery. *International Heart Journal*, 57(2), 241-246. doi: 10.1536/ihj.15-316
- Dos Santos Machado, Aline, Camargo Pires-Neto, Ruy, Tatsch Ximenes Carvalho, Maurício, Soares, Janice Cristina, Machado Cardoso, Dannuey , & Martins de Albuquerque, Isabella. (2017). Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(2), 134-139. doi: 10.1590/s1806-37562016000000170

- Drageset, Sigrunn, & Ellingsen, Sidsel. (2009). Forståelse av kvantitativ helseforskning - en introduksjon og oversikt. *Nordisk Tidsskrift for Helseforskning*, 5(2), 100-113. doi: 10.7557/14.244
- Dubb, Rolf, Nydahl, Peter, Hermes, Carsten, Schwabbauer, Norbert, Toonstra, Amy, Parker, Ann, . . . Needham, Dale. (2016). Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(5), 724-730, E721-E725. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-586CME
- Egger, M., Juni, P., Bartlett, C., Holenstein, F., & Sterne, J. (2003). How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 7(1), 1.
- Egger, Matthias, Smith, George Davey, & Altman, Douglas G. (2001). *Systematic reviews in health care : meta-analysis in context* (2. utg.). London: BMJ Books.
- Egger, Matthias, Zellweger-Zahner, Tanja, Schneider, Martin, Junker, Christoph, Lengeler, Christian, & Antes, Gerd. (1997). Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *The Lancet*, 350(9074), 326.
- Eikermann, Matthias, & Latronico, Nicola. (2013). What is new in prevention of muscle weakness in critically ill patients? *Intensive Care Medicine*, 39(12), 2200-2203. doi: 10.1007/s00134-013-3132-4
- Elkins, Mark, & Dentice, Ruth. (2015). Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. doi: 10.1016/j.jphys.2015.05.016
- Esteban, Andrés, Frutos-Vivar, Fernando, Muriel, Alfonso, Ferguson, Niall D., Peñuelas, Oscar, Abaira, Victor, . . . Anzueto, Antonio. (2013). Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(2), 220. doi: 10.1164/rccm.201212-2169OC
- Fjelland, Ragnar. (1995). *Vitenskapsteori: med spesiell vekt på naturvitenskapene* (3. utg.). Oslo: Universitetsforl.
- Garzon-Serrano, Jaime, Ryan, Cheryl, Waak, Karen, Hirschberg, Ronald, Tully, Susan, Bittner, Edward A., . . . Eikermann, Matthias. (2011). Early Mobilization in Critically Ill Patients: Patients' Mobilization Level Depends on Health Care Provider's Profession. *PM&R*, 3(4), 307-313. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.12.022
- GRADEpro GDT. (2015). GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University, Evidence Prime Inc. Lastet ned fra grade.pro.org
- Helsebiblioteket. (2016). Kunnskapsbasert praksis. Lastet ned fra <http://www.kunnskapsbasertpraksis.no>
- Hermans, G., De Jonghe, B., Bruyninckx, F., & Van Den Berghe, G. (2008). Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit. Care* (Vol. 12).
- Hermans, Greet, De Jonghe, Bernard, Bruyninckx, Frans, & Van den Berghe, Greet. (2014). Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, CD006832.
- Herridge, Margaret S., Cheung, Angela M., Tansey, Catherine M., Matte-Martyn, Andrea, Diaz-Granados, Natalia, Al-Saidi, Fatma, . . . Slutsky, Arthur S. (2003). One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(8), 683-693. doi: 10.1056/NEJMoa022450
- Higgins, Julian P. T., & Green, Sally. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Vol. 4): John Wiley & Sons.
- Higgins, Julian P. T., & Thompson, Simon G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539-1558. doi: 10.1002/sim.1186
- Hinds, C. J., & Watson, D. (2008). *Intensive care: a concise textbook* (3. utg.). Edinburgh: Saunders Elsevier.

- Hjort, Peter F. (2011). *Uheldige hendelser i helsetjenesten: pasientfortellinger*. Oslo: Den norske legeförening.
- Hodgson, C., Berney, S., Harrold, Megan, Saxena, M., & Bellomo, R. (2013). Clinical review: Early patient mobilization in the ICU.
- Hodgson, C. L., Bailey, M., Bellomo, R., Berney, S., Buhr, H., Denehy, L., . . . Mobilization Study, Investigators. (2016). A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU. *Crit Care Med*, 44(6), 1145-1152. doi: 10.1097/CCM.0000000000001643
- Hopewell, S., McDonald, S., Clarke, M., & Egger, M. (2007). Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*(2), MR000010.
- Jamtvedt, Gro. (2015). *Kunnskapsbasert fysioterapi: metoder og arbeidsmåter* (2. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Kilvik, Astrid. (2007). *Litteratursøking i medisin og helsefag: en håndbok* (2. utg.). Trondheim: Tapir akademisk forl.
- Kimawi, Ibtehal, Lamberjack, Bryanna, Nelliott, Archana, Toonstra, Amy Lee, Zanni, Jennifer, Huang, Minxuan, . . . Needham, Dale M. (2017). Safety and feasibility of a protocolized approach to in-bed cycling exercise in the intensive care unit: Quality improvement project.(Original Research). *Physical Therapy*, 97(6), 593. doi: 10.1093/ptj/pzx034
- Kirkehei, Ingvild, & Ormstad, Sari Susanna. (2013). Litteratursøk. *Norsk epidemiologi*, 23(2), 141-145. doi: 10.5324/nje.v23i2.1635
- Knaus, A. William, Draper, A. Elizabeth, Wagner, P. Douglas, & Zimmerman, E. Jack. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829. doi: 10.1097/00003246-198510000-00009
- Kojima, Hajime, Yamada, Takumi, Takeda, Madoka, Itou, Yayoi, Yoshida, Mio, & Kimura, Masahiko. (2006). Effectiveness of Cough Exercise and Expiratory Muscle Training : A Meta-analysis. *Journal of Physical Therapy Science*, 18(1), 5-10. doi: 10.1589/jpts.18.5
- Kvåle, Reidar. (2015). Årsrapport for Norsk Intensivregister 2015. <http://www.kvalitetsregistre.no>: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre.
- Lai, Chih-Cheng, Chou, Willy, Chan, Khee-Siang, Cheng, Kuo-Chen, Yuan, Kuo-Shu, Chao, Chien-Ming, & Chen, Chin-Ming. (2017). Early Mobilization Reduces Duration of Mechanical Ventilation and Intensive Care Unit Stay in Patients With Acute Respiratory Failure. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(5), 931-939. doi: 10.1016/j.apmr.2016.11.007
- Le Gall, Jean-Roger, Lemeshow, Stanley, & Saulnier, Fabienne. (1993). A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*, 270(24), 2957-2963. doi: 10.1001/jama.1993.03510240069035
- Leach, Richard. (2014). *Critical care medicine at a glance* (3. utg.). Chichester: Wiley.
- Leandro, Gioacchino. (2008). *Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis*. Hoboken: Wiley.
- Lipshutz, M. Angela K., & Gropper, A. Michael. (2013). Acquired Neuromuscular Weakness and Early Mobilization in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology*, 118(1), 202-215. doi: 10.1097/ALN.0b013e31826be693
- Laake, Petter, Olsen, Bjørn Reino, & Benestad, Haakon Breien. (2008). *Forskning i medisin og biofag* (2. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Marino, Paul L., & Sutin, Kenneth M. (2007). *The ICU Book* (3. utg.): Lippincott Williams & Wilkins.

- Martin, A. D., Smith, B. K., Davenport, P. D., Harman, E., Gonzalez-Rothi, R. J., Baz, M., . . . Gabrielli, A. (2011). Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care*, *15*(2), R84. doi: 10.1186/cc10081
- McConnell, Alison. (2013). *Respiratory Muscle Training: Theory and Practice Respiratory Muscle Training E-Book*
- McGowan, Jessie, Sampson, Margaret, Salzwedel, Douglas M., Cogo, Elise, Foerster, Vicki, & Lefebvre, Carol. (2016). PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, *75*, 40-46. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.021
- Messaggi-Sartor, A. Monique, Guillen-Solà, A. Anna, Depolo, A. Marina, Duarte, A. Esther, Rodríguez, A. Diego, Barrera, A. Maria-Camelia, . . . Marco, A. Ester. (2015). Inspiratory and expiratory muscle training in subacute stroke: A randomized clinical trial. *Neurology*, *85*(7), 564-572. doi: 10.1212/WNL.0000000000001827
- Morris, P. E., Berry, M. J., Files, D. C., Thompson, J. C., Hauser, J., Flores, L., . . . Young, M. P. (2016). Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *315*(24), 2694-2702. doi: 10.1001/jama.2016.7201
- Morris, Peter E. (2007). Moving Our Critically Ill Patients: Mobility Barriers and Benefits. *Critical Care Clinics*, *23*(1), 1-20. doi: 10.1016/j.ccc.2006.11.003
- Moss, M., Nordon-Craft, A., Malone, D., Van Pelt, D., Frankel, S. K., Warner, M. L., . . . Schenkman, M. (2016). A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*, *193*(10), 1101-1110. doi: 10.1164/rccm.201505-1039OC
- Myers, Eugene N., & Johnson, Jonas T. (2008). *Tracheotomy: airway management, communication, and swallowing* (2. utg.). San Diego: Plural Pub.
- Needham, Dale M. (2008). Mobilizing Patients in the Intensive Care Unit: Improving Neuromuscular Weakness and Physical Function. *JAMA*, *300*(14), 1685-1690. doi: 10.1001/jama.300.14.1685
- Nordon-Craft, A., Moss, M., Quan, D., & Schenkman, M. (2012). Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Implications for Physical Therapist Management. *Physical Therapy*, *92*(12), 1494-1506. doi: 10.2522/ptj.20110117
- Nortvedt, Monica Wammen, Jamtvedt, Gro, Graverholt, Birgitte, Nordheim, Lena V., & Reinar, Liv Merete. (2012). *Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok* (2. utg.). Oslo: Akribe.
- Oh, T. E., Bersten, Andrew, & Soni, Neil. (2009). *Oh's intensive care manual* (6. utg.). Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elsevier.
- Helsepersonelloven. Lov om Helsepersonell m.v. (1999).
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. (2016). Rayyan- a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016;5:210. Lastet
- Patel, Bhakti K., Pohlman, Anne S., Hall, Jesse B., & Kress, John P. (2014). Impact of Early Mobilization on Glycemic Control and ICU-Acquired Weakness in Critically Ill Patients Who Are Mechanically Ventilated. *Chest*, *146*(3), 583-589. doi: 10.1378/chest.13-2046
- Petrof, J. Basil, Jaber, J. Samir, & Matecki, J. Stefan. (2010). Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Current Opinion in Critical Care*, *16*(1), 19-25. doi: 10.1097/MCC.0b013e328334b166
- Puthuchery, Zudin A., Rawal, Jaikity, McPhail, Mark, Connolly, Bronwen, Ratnayake, Gamunu, Chan, Pearl, . . . Montgomery, Hugh E. (2013). Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*, *310*(15), 1591-1600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
- Ray, Andrew D., Udhoji, Supriya, Mashtare, Terry L., & Fisher, Nadine M. (2013). A Combined Inspiratory and Expiratory Muscle Training Program Improves Respiratory Muscle

- Strength and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(10), 1964-1970. doi: 10.1016/j.apmr.2013.05.005
- Review Manager. (2014). Review Manager (RevMan) [Computer program] (Versjon 5.3). Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.
- Roberts, Chris, & Torgerson, David J. (1999). Baseline imbalance in randomised controlled trials.(Statistical Data Included). *British Medical Journal*, 319(7203), 185.
- Roth, Elliot J., Stenson, Katherine W., Powley, Scott, Oken, Jeffrey, Primack, Scott, Nussbaum, Steven B., & Berkowitz, Michael. (2010). Expiratory Muscle Training in Spinal Cord Injury: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(6), 857-861. doi: 10.1016/j.apmr.2010.02.012
- Sandri, Marco, Lin, Jiandie, Handschin, Christoph, Yang, Wenli, Arany, Zoltan P., Lecker, Stewart H., . . . Spiegelman, Bruce M. (2006). PGC-1[alpha] protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription.(CELL BIOLOGY)(Author abstract). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 103(44), 16260. doi: 10.1073/pnas.0607795103
- Saxena, Manoj K., & Hodgson, Carol L. (2012). Intensive care unit acquired weakness. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 13(4), 145-147. doi: 10.1016/j.mpaic.2012.01.003
- Schaller, Stefan J., Anstey, Matthew, Blobner, Manfred, Edrich, Thomas, Grabitz, Stephanie D., Gradwohl-Matis, Ilse, . . . Eikermann, Matthias. (2016). Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 388(10052), 1377-1388. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31637-3
- Schellekens, Willem-Jan, Doorduyn, Jonne, Roesthuis, Lisanne, Scheffer, Gert, & Heunks, Leo. (2016). Strategies to optimize respiratory muscle function in ICU patients. *Critical Care*, 20(101). doi: 10.1186/s13054-016-1280-y
- Schepens, Tom, Verbrugghe, Walter, Dams, Karolien, Corthouts, Bob, Parizel, Paul M., & Jorens, Philippe G. (2015). The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study.(Clinical report). *Critical Care*, 19(1). doi: 10.1186/s13054-015-1141-0
- Schweickert, William D., Pohlman, Mark C., Pohlman, Anne S., Nigos, Celerina, Pawlik, Amy J., Esbrook, Cheryl L., . . . Kress, John P. (2009). Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 373(9678), 1874-1882. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9
- Schünemann, H., Brożek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations* Hentet fra guidelinedevelopment.org/handbook.
- Simonds, Anita K. (2007). *Non-invasive respiratory support : a practical handbook* (3. utg.). London: Hodder Arnold.
- SNL, Foreningen. (2016). Store Medisinske Leksikon. Lastet ned fra <https://sml.snl.no>
- Stein, T. P., & Wade, C. E. (2005). Metabolic consequences of muscle disuse atrophy.(Nutritional Consequences of Critical Illness Myopathies). *The Journal of Nutrition*, 135(7), 1824S. doi: 10.1093/jn/135.7.1824S
- Stevens, D. Robert, Marshall, A. Scott, Cornblath, R. David, Hoke, M. Ahmet, Needham, A. Dale, De Jonghe, A. Bernard, . . . Sharshar, A. Tarek. (2009). A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Critical Care Medicine*, 37(10 Suppl, ICU-Acquired Weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium, March 2009), S299-S308. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67
- Stiftelse for helsetjenesteforskning. (2013). *Slik oppsummerer vi forskning: håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*

- Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (2013).
- Thomas, Amanda J. (2011). Physiotherapy led early rehabilitation of the patient with critical illness. *Physical Therapy Reviews*, 16(1), 46-57. doi: 10.1179/1743288X10Y.0000000022
- Tipping, Claire, Harrold, Meg, Holland, Anne, Romero, Lorena, Nisbet, Travis, & Hodgson, Carol. (2017). The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 43(2), 171-183. doi: 10.1007/s00134-016-4612-0
- Trogli, Zoran, van der Jagt, Mathieu, Bakker, Jan, Balas, Michele C., Ely, E. Wesley, van der Voort, Peter H. J., & Ista, Erwin. (2015). A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *19*, 157.
- Truwit, Jonathon D., & Epstein, Scott K. (2011). *A practical guide to mechanical ventilation*. Chichester: Wiley-Blackwell.
- U.S. National Library of Medicine. (2017, 8. september 2017). Fact Sheet: MEDLINE, PubMed, and PMC (PubMed Central): How are they different?
Lastet ned fra <https://www.nlm.nih.gov>
- Van Rompaey, B., Elseviers, M. M., Schuurmans, M. J., Shortridge-Baggett, L. M., Truijen, S., & Bossaert, L. (2009). Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. *Critical Care*, 13(3). doi: 10.1186/cc7892
- Van Weijen, Daphne. (2012). The Language of (Future) Scientific Communication. *Research Trends*(31).
- Vist, Gunn Elisabeth, Sæterdal, Ingvil, Vandvik, Per Olav, & Flottorp, Signe A. (2013). Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. *Norsk epidemiologi*, 23(2), 151-156. doi: 10.5324/nje.v23i2.1637
- Wan, Xiang, Wang, Wenqian, Liu, Jiming, & Tong, Tiejun. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*, 14, 135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135
- Yassin, Sarah M., Terblanche, Marius, Yassin, James, & McKenzie, Catherine A. (2015). A web-based survey of United Kingdom sedation practice in the intensive care unit. *Journal of Critical Care*, 30(2), 436.e431-436.e436. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.11.006
- Yosef-Brauner, O., Adi, N., Ben Shahr, T., Yehezkel, E., & Carmeli, E. (2015). Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *Clin Respir J*, 9(1), 1-6. doi: 10.1111/crj.12091

Artikkel

for innlevering til
Tidsskriftet Fysioterapeuten

Effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak hos voksne intensivpasienter med respirator

En systematisk oversikt og meta-analyse

Hanna Eikås Klem

Del av masteroppgave i Helsefagvitenskap

Avdeling for Helsefag

Institutt for Helse og Samfunn

Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2018

Antall ord: 4540

Sammendrag og nøkkelord

Hensikt: Å systematisk oppsummere og sammenstille eksisterende forskning om effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak. **Design:** Systematisk oversikt og meta-analyse over randomiserte, kontrollerte studier. **Metode:** Vi søkte i ni databaser med tekst- og emneord etter studier som inkluderte voksne intensivpasienter med respirator og vurderte effekt av aktive, fysioterapiledede tiltak sammenlignet med standard behandling, ingen behandling eller narrebehandling på utfallene varighet av respiratorbehandling, avvenningstid, liggedøgn, dødelighet og uheldige hendelser. Seleksjon av studier og vurdering av risiko for systematisk skjevhet ble utført av to personer og datauttrekk ble gjort av en person og kontrollert av en annen. Resultatene er oppsummert i meta-analyser av sammenligninger med standard gjennomsnittsforskjell og konfidensintervall for kontinuerlige variabler og odds ratio og konfidensintervall for dikotome variabler. Heterogeniteten er vurdert i meta-analysene og tilliten til dokumentasjonen er oppsummert ved GRADE. **Resultat:** 1642 unike studier ble identifisert og 14 studier av varierende metodisk kvalitet med totalt 1246 deltakere i elleve land ble inkludert. Tidlig mobilisering sammenlignet med standard behandling viser stor effekt på varighet av respiratorbehandling (SMD -0,77 og KI -1,41, -0,14, $p = 0,02$). Inspirasjonsmuskeltrening sammenlignet med standard behandling viste stor effekt på avvenningstid (SMD -0,72 og KI -1,44, -0,01, $p = 0,05$). Tilliten til dokumentasjonen er svært liten. Ingen av intervensjonene hadde statistisk signifikant effekt på dødelighet, med liten eller middels tillit til dokumentasjonen. **Konklusjon:** Tidlig mobilisering kan ha effekt på varigheten av respiratorbehandling og inspirasjonsmuskeltrening kan ha effekt på avvenningstid fra respirator. Ingen av intervensjonene viste effekt på dødelighet.

Studiens registreringsnummer: CRD4201705878

Nøkkelord: Intensivpasienter, respirator, tidlig mobilisering, inspirasjonsmuskeltrening, systematisk oversikt.

English abstract

Purpose: This review aims to systematically summarize the available research on the effect of active, physiotherapy led interventions. **Design:** Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. **Method:** We searched nine databases using text and mesh words to identify studies including adult ICU patients on mechanical ventilation, investigating the effect of active, physiotherapy led interventions compared with standard care, no treatment or sham treatment on the duration of mechanical ventilation, ventilator weaning time, mortality, length of stay and adverse events. Study selection and assessment of risk of bias were carried out by two researchers. The results were summarized in meta-analysis of four different comparisons calculating standardized mean difference and confidence interval in continuous variables, and odds ratio and confidence interval in dichotomous variables. Heterogeneity was assessed in the meta-analysis and overall quality of the evidence was assessed using GRADE. **Results:** 1642 unique studies were identified and 14 studies of varying quality with a total of 1246 patients in eleven countries were included. Early mobilization compared with standard care showed a large effect on the duration of mechanical ventilation (SMD -0.77, CI -1.41, -0.14 and $p = 0.02$). Inspiratory muscle training compared with standard care showed a large effect on weaning time (SMD -0.72, CI -1.44, -0.1 and $p = 0.05$). The overall quality of the evidence is very low. None of the interventions showed significant effect on mortality, and the overall quality of the evidence is low to moderate. **Conclusion:** Early mobilization may have effect on the duration of mechanical ventilation and inspiratory muscle training may have effect on weaning time. None of the interventions show effect on mortality.

Registration of protocol number: CRD4201705878

Key words: Intensive care patients, mechanical ventilation, early mobilization, inspiratory muscle training, systematic review.

Innledning

Pasienter innlagt på intensivavdeling behandles for akutt eller manifest organsvikt. I Norge ble det registrert 15311 behandlede pasienter ved intensivavdelinger i 2015 (1).

Behandlingstiltakene er mange og invasive, og pasienter som behandles med respirator er utsatt for svekkelse av beveger- og respirasjonsmuskler og kan utvikle Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW). I tillegg kan de få svekkelse av respirasjonsmusklene som en direkte følge av at respiratoren overtar pustearbeidet (2). Muskelsvakheten kan inntreffe få timer etter oppstart av behandlingen (3) og kan påvirke antall dager pasienten er på sykehus, overlevelse samt varigheten og utfallet av rehabilitering (4-6). Tidlig mobilisering har de siste årene vært den foretrukne behandlingstilnærmingen for disse pasientene, og enkeltstudier og systematiske oversikter viser at det har effekt på pasientenes utfall av intensivbehandling (7). Inspirasjonsmuskeltrening benyttes også internasjonalt og kan fasilitere avvenningsprosessen fra respirator (8). Flere av studiene om tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening har funksjonelle utfallsmål, for eksempel mål av muskelstyrke direkte eller indirekte, som MRC muscle scale (9) og maximal inspiratory pressure, MIP (8). Insidensen av delir har vært utfallsmål i flere studier om intensivpasienter, spesielt der man tar for seg ”Awakening and Breathing Coordination, Delirium monitoring/management and Early exercise/mobility” (ABCDE)-bundle. Denne sammensatte, interprofesjonelle tilnærmingen har vist seg å ha effekt på blant annet insidensen av delir (10, 11). Det er ønskelig å avvikle respiratorbehandlingen så snart det er tilrådelig, og vi ønsket derfor å oppsummere forskning om voksne intensivpasienter med respirator. Det er viktig at vi vet hvilken fysioterapiledet behandling som kan bidra til respiratoravvenning og ekstubasjon. Det foreligger pr. dags dato ingen systematisk oversikt som oppsummerer hvilke aktive tiltak som har effekt på disse utfallsmålene. Vi gjorde derfor en systematisk oversikt og meta-analyse med følgende problemstillinger:

- 1:** Hvilke aktive, fysioterapiledede tiltak har effekt på varighet av respiratorbehandling, respiratoravvenning og dødelighet hos voksne pasienter ved intensivavdelinger?
- 2:** Hvilke aktive, fysioterapiledede tiltak har effekt på antall liggedøgn på intensivavdeling og på sykehus?
- 3:** Er det trygt å gjennomføre tiltakene, eller inntreffer uheldige hendelser?

Metode

Litteratursøk og utvalgelse av studier Vi utførte et systematisk litteratursøk i databasene Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cinahl, PubMed, PEDro, SweMed+, Amed, The Cochrane Library og OT seeker med tekst- og emneord. Eksempler er henholdsvis “*inspirat* or respirat* or expirat* adj2 train**”, “*active or active-assist* or early or bed*” og “*Respiration, Artificial*”, “*Ventilator Weaning*”. Full søkehistorikk ligger i vedlegg II. Søket ble begrenset til de ti siste år og til engelsk og skandinavisk språk. Vi søkte etter randomiserte, kontrollerte studier samt systematiske oversikter. Sistnevnte ble gjennomgått av oversiktsforfatter (HEK) for å avdekke aktuelle RCTer. HEK gjennomgikk også referanser fra de ti siste årene i UpToDate, Mobilization Network og Intensive Care Medicine og spurte ressurspersoner på området. Der det var upubliserte studier på trefflisten, som møtte seleksjonskriteriene, ble forfatterne kontaktet for å avklare om studien var blitt publisert. To uavhengige personer (HEK og SM) vurderte sammendragene opp mot seleksjonskriteriene (inklusionskriterier tabell 1). Ved uenighet ble det holdt møte, og ved vedvarende uenighet ble en tredjeperson (LL) konsultert.

Seleksjonskriterier

Studier Vi inkluderte publiserte, randomiserte, kontrollerte studier (RCT) med publikasjonsdato 2006-2016 som var skrevet på engelsk eller skandinavisk språk.

Pasienter Oralintuberte eller tracheotomerte intensivpasienter behandlet med respirator, 18 år eller eldre. Dersom færre enn 90 % av pasientene møtte inklusionskriteriene, ble studien ekskludert.

Intervensjoner Vi inkluderte studier der intervensjonene var aktive eller overveiende aktive, i form av én eller flere av følgende:

inspirasjonsmuskeltrening, aktive

Tabell 1: Inklusionskriterier

	Inklusionskriterier
Pasienter	<ul style="list-style-type: none">• Oralintuberte eller tracheotomerte• Behandlet med respirator på intensivavdeling• 18 år eller eldre
Intervensjoner	<ul style="list-style-type: none">• Respirasjonsmuskeltrening• Aktive eller ledet aktive øvelser for ekstremitetene• Mobilisering (til sengekant, stol, stående og/eller gående)• Aktiv eller ledet aktiv sengesykling
Kontrollgrupper	<ul style="list-style-type: none">• Pasienter som i studiene fikk annen eller ingen fysioterapiledet behandling, eventuelt narrebehandling
Utfallsmål	<ul style="list-style-type: none">• <i>Primære utfallsmål:</i> Varighet av respiratorbehandling Avvenningstid fra respirator Dødelighet• <i>Sekundære utfall:</i> Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Uheldige hendelser
Studiedesign	<ul style="list-style-type: none">• Publiserte, randomiserte, kontrollerte studier (RCT)
Språk	<ul style="list-style-type: none">• Engelsk eller skandinavisk språk
Årstall	<ul style="list-style-type: none">• Publikasjonsdato 2006-2016

eller ledet aktive øvelser for ekstremitetene, mobilisering og sengesykling.

Kontrollgrupper Pasienter som i studiene fikk annen eller ingen fysioterapiledet behandling, eventuelt narrebehandling.

Utfallsmål Primære utfallsmål var varighet av respiratorbehandling, avvenningstid fra respirator og dødelighet på sykehus, etter 1-3, 1-6 måneder og etter ett år. Sekundære utfallsmål var liggedøgn på intensivavdeling, liggedøgn på sykehus og uheldige hendelser.

Vurdering av risiko for systematisk skjevhet To uavhengige personer (HEK og MBNS) vurderte risiko for systematisk skjevhet i studiene i henhold til Cochranes Risk of Bias (12). Ved uenighet mellom de to vurdererne, ble det diskutert før man kom til enighet. Ved vedvarende uenighet, ble en tredjeperson (LL) konsultert.

Dataekstraksjon Data ble hentet ut av oversiktsforfatter og kontrollert av én person (SM eller KB). Dataene ble ført inn i tabell 2 (studiekarakteristikker), til excelark for omregning av median og til sammenligninger i softwareprogrammet RevMan 5.3 (13).

Datasyntese/ analyse Varighet av respiratorbehandling, avvenningstid og liggedøgn er kontinuerlige variabler, mens dødelighet er en dikotom variabel. Kontinuerlige variabler oppgitt som median og IQR ble regnet om til gjennomsnitt og SD i en kalkulator utarbeidet av Wan et al. (2014) for å kunne inngå i meta-analyser (12). Det ble deretter undersøkt om p-verdien i enkeltstudiene endret signifikans etter omregning, noe de ikke gjorde. Vi gjorde sensitivitetsanalyser med og uten omregnede verdier for å undersøke om samlet effekt endret signifikansstatus. Dataene ble lagt inn i RevMan i en tilfeldig effekt-modell der det eksisterte heterogenitet, og fiksert effekt der det ikke var heterogenitet. For kontinuerlige variabler ble samlet effekt presentert som standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD) og tilhørende konfidensintervall 95 % (KI). For dikotome variabler ble samlet effekt presentert som odds ratio (OR) og tilhørende 95 % konfidensintervall (KI). Følgende sammenligninger av utfallsmålene for behandlingstiltakene er gjort i denne systematiske oversikten: Tidlig mobilisering versus standard behandling, tidlig mobilisering versus ingen behandling, inspirasjonsmuskeltrening versus narrebehandling og inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling.

Resultater

Søkeresultater og artikkelflyt Vi identifiserte 1642 unike referanser som ble gjennomgått med hensyn til tittel og sammendrag. 61 artikler ble lest i fulltekst og 14 studier ble inkludert (figur 2).

Beskrivelse av de

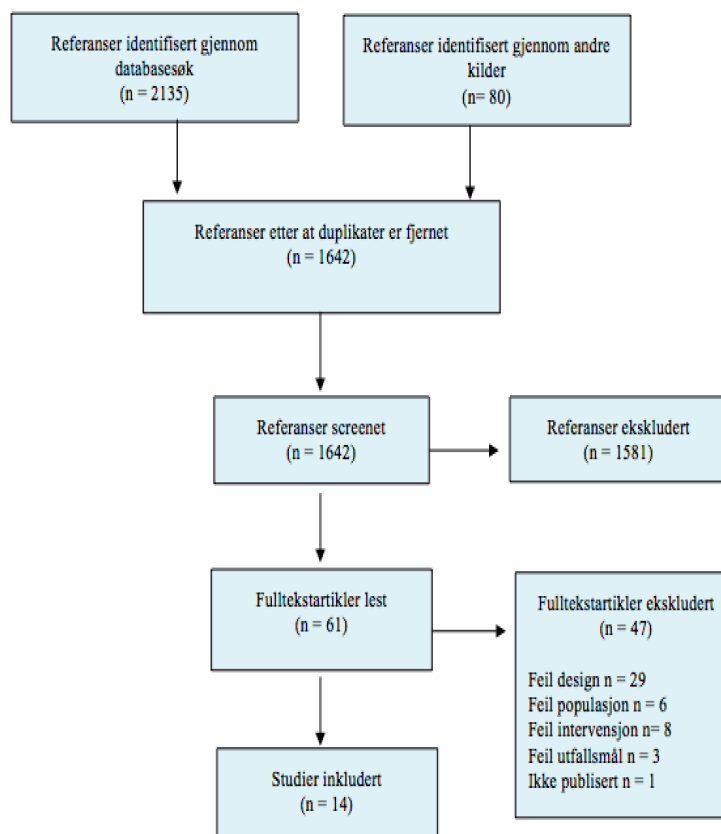
inkluderte studiene

Til sammen 1246 pasienter fra elleve land ble inkludert. I to av studiene var det forskjell med hensyn til alder, med signifikant yngre kontrollgrupper (14, 15). I fire studier ble inspirasjonsmuskeltrening undersøkt (16-19). Åtte av studiene om tidlig mobilisering hadde stegvis intervensjon (14, 15, 20-25), en hadde aktiv forflytning til stol (26) og en hadde sengesykling som intervensjon (27).

Åtte studier rapporterer

utfallsmålet varighet av respiratorbehandling (14, 15, 17, 19, 21, 22, 24, 26), fire rapporterer avvenningstid (16-18, 27) og ti rapporterer dødelighet (14-17, 19-21, 23, 24, 27).

Kontrollgruppens ”standard behandling” er beskrevet kun i tre av i studiene om tidlig mobilisering (15, 18, 25, 27) og ikke beskrevet i fire (14, 20, 23, 24). I én studie om tidlig mobilisering fikk kontrollgruppen samme behandling som intervensjonsgruppen, én gang daglig i stedet for to (22). I Chang et al. sin studie (26) hvilte pasientene i kontrollgruppen i høyt ryggliggende i seng, og i Dong et al. (21) gjennomførte pasientens familie intervensjonen etter utskrivelse. Studiekarakteristikker er oppsummert i tabell 2.



Figur 2: Flyttdiagram over utvelgelsesprosessen av studier

Risiko for systematisk skjevhet

Generering av randomiseringssekvens: Alle studiene ble gitt lav risiko. I sju av studiene ble det oppgitt hvordan randomiseringen var foretatt (14, 16, 19, 21, 23, 26, 27).

Skjult fordeling til grupper: Ni studier ble gitt lav risiko (14, 16, 17, 19, 23-27), mens fem hadde uklar risiko (15, 18, 20-22).

Blinding av deltakere og personell:

Kun én av studiene hadde lav risiko (19), mens de andre tretten hadde høy risiko.

Blinding av utfallsvurderer: Sju studier hadde lav risiko (14, 15, 17, 20, 22-24), fem hadde uklar (18, 19, 25-28) og to høy risiko (16, 21).

Frafall ved oppfølging: Åtte studier hadde lav (14, 15, 17, 19-21, 23, 24), en hadde uklar (18) og fem høy risiko (16, 22, 25-27).

Selektiv rapportering: Det har lyktes oversiktsforfatter å finne protokollen til åtte studier (14-17, 19, 20, 23, 24). Ingen av studiene fikk trekk for selektiv rapportering.

Annen skjevhet: Sju studier hadde ingen annen risiko (17, 19, 21, 23-25, 27), og sju hadde høy annen risiko (14-16, 18, 20, 22, 26).

Effekt av intervensjonene

Varighet av respiratorbehandling Tidlig mobilisering sammenlignet med standard behandling viser en stor effekt med SMD 0,77 lavere hos de som fikk intervensjonen og dermed kortere avvenningstid (SMD -0,77 og KI -1,41, -0,14, $p = 0,02$). Heterogeniteten er betydelig med $I^2 = 88\%$. For tidlig mobilisering sammenlignet med ingen behandling og inspirasjonsmuskeltrening sammenlignet med ingen behandling var det ingen effekt, med p -verdier på henholdsvis 0.76 og 0.95. (Forest plott i figur 3).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Burtin et al. 2009	+	+	-	?	-	+	+
Cader et al. 2012	+	+	-	-	-	+	-
Chang et al. 2011	+	+	-	?	-	+	-
Condessa et al. 2013	+	+	-	+	+	+	+
Dantas et al. 2012	+	+	-	?	-	+	+
Dixit et al. 2014	+	?	-	?	?	+	-
Dong et al. 2016	+	?	-	-	+	+	+
Hodgson et al. 2016	+	+	-	+	+	+	-
Martin et al. 2011	+	+	+	?	+	+	+
Morris et al. 2016	+	?	-	+	+	+	-
Moss et al. 2016	+	?	-	+	+	+	-
Schaller et al. 2016	+	+	-	+	+	+	+
Schweickert et al. 2009	+	+	-	+	+	+	+
Yosef-Brauner et al. 2015	+	?	-	+	-	+	-

Figur 1: Oppsummering av risiko for systematisk skjevhet i inkluderte studier (n= 14)

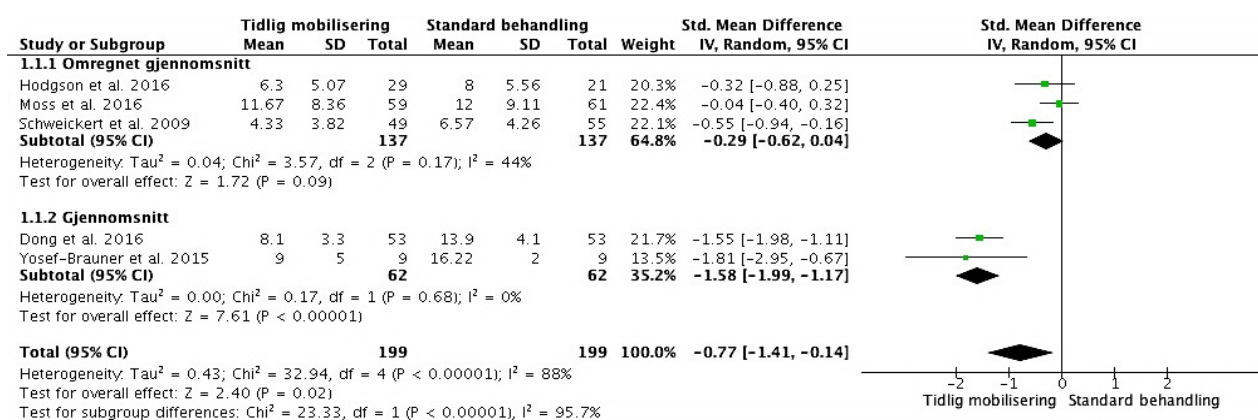
Tabell 2: Karakteristikk ved inkluderte studier, n= 14

Studie	Design	Deltakere	Intervensjoner	Utfallsmål
Burtin et al., 2009 (27)	RCT	- Pasienter ved kirurgisk eller medisinsk intensivavdeling - Opphold på intensivavdeling forventet minst 7 dager etter inklusjon Int (n=31): Kjønn m/k: 22/9 Alder, år, gj.snitt (SD): 56 (16) APACHE II, gj.snitt (SD): 26 (6) Kontr (n=36): Kjønn m/k: 26/10 Alder, år, gj.snitt (SD): 57 (17) APACHE II, gj.snitt (SD): 25 ± 4	Int: Sengesykling 20 minutter pr. dag, fem dager i uka + standard behandling Kontr: Standard behandling	Avvenningstid Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet på sykehus Dødelighet etter ett år Uheldige hendelser
Cader et al. 2012 (16)	RCT	- Eldre, intuberte pasienter ved intensivavdeling - Respiratorbehandlet i minst 48 t Int (n= 14): Kjønn: m/k: 6/8 Alder, år, gj.snitt (SD): 82 (4) APACHE II, gj.snitt (SD): 19 (8) Kontr (n= 14): Kjønn: m/k: 7/7 Alder, år, gj.snitt (SD): 81 ± 6 APACHE II, gj.snitt (SD): 20 ± 6	Int: Inspirasjonsmuskeltraining med terskelapparat. Motstand ved oppstart: 30% av MIP, økt med 10 % hver dag. Gjennomført fem minutter to ganger daglig så lenge pasienten var intubert. Ekstra oksygen ble tilført ved behov. (+ Standard behandling). Kontr: Standard behandling.	Avvenningstid Dødelighet på sykehus
Chang et al. 2011 (26)	RCT	- Pasienter ved kirurgisk intensivavdeling - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i minst 72 t Int (n=18): Kjønn m/k: 10/8 Alder, år, gj.snitt (SD): 65.3 ± 13.1 APACHE II, gj.snitt (SD): 17.3 ± 8.3 Kontr (n=16): Kjønn m/k: 11/5 Alder, år, gj.snitt (SD): 66.9 ± 17.0 APACHE II, gj.snitt (SD): 14.6 ± 7.6	Int: Aktiv mobilisering til lenestol, satt 30-120 minutter (ut ifra pasientens toleranse) minst hver dag for 15 av pasientene, minst tre ganger i uka for tre av pasientene. Kontr: Hvilte i høyt ryggliggende i seng. Ingen fysioterapi.	Varighet av respiratorbehandling Liggedøgn på intensivavdeling
Condessa et al. 2013 (17)	RCT	- Pasienter ved intensivavdeling - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i mer enn 48 t Int (n= 45): Kjønn m/k: 23/22 Alder, år, gj.snitt (SD): 64 ±17 APACHE II, gj.snitt (SD): 23 ± 8 Kontr (n= 47): Kjønn m/k: 28/19 Alder, år, gj.snitt (SD): 65 ± 15 APACHE II, gj.snitt (SD): 23 ± 8	Int: Inspirasjonsmuskeltraining med terskelapparat, med motstand på 40 % av MIP. Gjennomført 5 x 10 pust to ganger daglig. Ekstra oksygen ble tilført ved behov. Utgangsstilling ved intervensjon var 45° i seng. (+ Standard behandling). Kontr: Standard behandling	Varighet av respiratorbehandling Avvenningstid Dødelighet på sykehus
Dantas et al. 2012 (25)	RCT	- Respiratorbehandlede pasienter ved generell intensivavdeling Int (n=14): Kjønn m/k: 7/7 Alder, år, gj.snitt (SD): 59.07 ± 15.22 APACHE II, gj.snitt (SD): 23.71 ± 8.51 Kontr (n=14): Kjønn m/k: 4/10 Alder, år, gj.snitt (SD): 50.43 ± 20.45 APACHE II, gj.snitt (SD): 21.07 ± 7.23	Int: Systematisk tidlig mobilisering etter fem-steps protokoll to ganger daglig, bl.a. øvelser for ekstremitetene, sengesykkel, balansetrening og gange. Kontr: Standard behandling	Dødelighet på sykehus
Dixit et al. 2014 (18)	RCT	- Pasienter ved generell intensivavdeling - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i minst 24 t Int (n=15) Kontr (n=15) Ingen baseline-informasjon foreligger i artikkelen.	Int: Inspirasjonsmuskeltraining med terskelapparat to ganger hver dag. 5 x 6 repetisjoner. Oppstarts-motstand 30 % av MIP, deretter økt til et anstrengelsesnivå 6-8 av 10 på RPE-skalaen. Terskeltrainingstrykket ble daglig økt med 10% av pasientens MIP. (+ Standard behandling). Kontr: Standard behandling.	Avvenningstid Uheldige hendelser
Dong et al. 2016 (21)	RCT	- Pasienter ved intensivavdeling operert med CABG- kirurgi - Respiratorbehandlet i minst 72 t Int (n= 53): Kjønn m/k: 20/33 Alder, år, gj.snitt (SD): 62.2 ± 12.8 APACHE II, gj.snitt (SD): 16.3 ± 4.2 Kontr (n= 53): Kjønn m/k: 22/31 Alder, år, gj.snitt (SD): 60.2 ± 15.1	Int: Preoperativ informasjon og rehabiliteringsterapi i seks steg: ”hode opp”, forflytning fra ryggliggende til sittende, sittetrening på sengekanten, sittetrening i stol, forflytning fra sittende til stående samt gangtrening ved sengen. Behandlingen ble gitt to ganger	Varighet av respiratorbehandling Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet på sykehus

		APACHE II score, gj,snitt (SD): 17.2 ± 4.3	daglig.	
			Kontr: Fikk rehabiliteringen med hjelp fra familien etter utskrivelse fra intensivavdeling.	
Hodgson et al. 2016 (14)	RCT	- Respiratorbehandlede pasienter ved intensivavdelinger i to land - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i minst 24 t Int (n= 29): Kjønn, m/k: 21/8 Alder, år, gj,snitt (SD): 64 ±12 APACHE II, gj,snitt (SD): 19.8 ± 9. Kontr (n= 21): Kjønn, m/k: 9/12 Alder, år, gj,snitt (SD): 53 ±15 APACHE II, gj,snitt (SD): 15.9 ±6. NB	Int: Tidlig, målrettet mobilisering etter protokoll: aktive, funksjonelle aktiviteter, bestående av gangtrening, ståtrening, sittetrening og rulleøvelser. Intervensjonen ble gjennomført en time hver dag, eller delt i mindre behandlinger.	Varighet av respiratorbehandling Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet på sykehus Uheldige hendelser
Martin et al. 2011 (19)	RCT	- Respiratorbehandlede pasienter på voksenmedisinsk-, generell kirurgisk- og brannskade-intensiv - Komplisert avvenning Int. (n=35): Kjønn m/k: 16/19 Alder, år, gj,snitt (SD): 65.6 ± 11.7 SAPS II, gj,snitt (SD): 33.5 ± 8.6 Kontr. (n=34): Kjønn m/k: 15/19 Alder, år, gj,snitt (SD): 65.1 ± 10.7 SAPS II, gj,snitt (SD): 33.0 ± 8.6	Kontr: standard behandling Int: Inspirasjonsmuskeltraining med terskelapparat fem dager i uka, med høyest mulig mostand, økende gjennom behandlingen. Fire ganger 6-10 repetisjoner, med to minutter pause mellom settene. Ikke tilført ekstra oksygen.	Varighet av respiratorbehandling Dødelighet på sykehus Uheldige hendelser
Morris et al. 2016 (20)	RCT	- Respiratorbehandlede pasienter ved medisinsk intensivavdeling - 18 år eller eldre Int (n= 150): Kjønn, m/k: 66/84 Alder, år, gj,snitt (SD): 55 ±17 APACHE III, gj,snitt (SD): 76±26 Kontr (n= 150): Kjønn, m/k: 68/82 Alder, år, gj,snitt (SD): 58 ±14 APACHE III, gj,snitt (SD): 75±27	Kontr: Narrebehandling: pusteøvelser i IMT-apparat med minimal motstand. Intervensjon: Passive bevegelsesøvelser, fysioterapi (øvelser i seng, mobilisering og balanse) og øvelser med økende motstand. Utført tre ganger daglig. Nivået på tiltakene ble styrt av pasientens våkenhetsgrad. Dersom pasienten var bevisstløs, ble det gjort passive øvelser.	Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet på sykehus Dødelighet 1-6 måneder Uheldige hendelser
Moss et al., 2016 (15)	RCT	- Pasienter ved akutt-sykehus - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i minst fire dager Int (n= 59): Kjønn, m/k: 36/23 Alder, år, gj,snitt (SD): 56 ±14 APACHE II score, gj,snitt (SD): 17.9 ± 6.2 Kontr (n= 61): Kjønn, m/k: 35/26 Alder, år, gj,snitt (SD): 49 ±15 APACHE II, gj,snitt (SD): 17.4 ± 5.6	Kontr: Standard behandling. Int: Nivåinndelt intensivt fysioterapiprogram daglig i inntil 28 dager eller til pasienten hadde klart alle nivåene: (1:) pusteteknikker under trening, (2:) progressiv bevegelsestrening, (3:) terapeutiske øvelser med vekt på muskelstyrke, (4:) øvelser for å øke kjerne-bevegelse og -styrke og (5:) funksjonell trening (i seng, forflytning, gange og balanse).	Varighet av respiratorbehandling Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet etter 1 måned ("på sykehus") Dødelighet 1-3 måneder Dødelighet 1-6 måneder Uheldige hendelser
Schaller et al., 2016 (23)	RCT	- Respiratorbehandlede pasienter ved kirurgiske intensivavdelinger i tre land - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i mindre enn 48 t Int (n= 104): Kjønn, m/k: 65/39 Alder, år, median (IQR): 66 (48-73) APACHE II, median (IQR): 16 (12-22) Kontr (n= 96): Kjønn, m/k: 61/35 Alder, år, median (IQR): 64 (45-76) APACHE II, median (IQR): 17 (11-22)	Kontr: Standard behandling. Int: Tidlig, målrettet mobilisering senest én dag etter inklusjon. Fem nivåer: (0) Ingen mobilisering, (1) passive bevegelsesøvelser i seng, (2) sittetrening, (3) ståtrening, (4) gangtrening. Pasientens nivå ble vurdert og bestemt hver morgen.	Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet på sykehus Dødelighet 1-3 måneder Uheldige hendelser
Schweickert et al., 2009 (24)	RCT	- Pasienter på medisinsk intensiv ved to sykehus - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i under 72 t Int (n= 49): Kjønn, m/k: 20/29 Alder, år, median (IQR): 57.7 (36.3-69.1) APACHE II, median (IQR): 20.0 (15.8- 24.0) Kontr (n= 55): Kjønn, m/k: 32/23	Kontr: Standard behandling. Int: Tidlige øvelser og mobilisering (fysioterapi og ergoterapi). Hvis sederte pasienter: passive bevegelsesøvelser. Hvis våkne pasienter: ledet aktive eller aktive øvelser,	Varighet av respiratorbehandling Liggedøgn på intensivavdeling Liggedøgn på sykehus Dødelighet på sykehus Uheldige hendelser

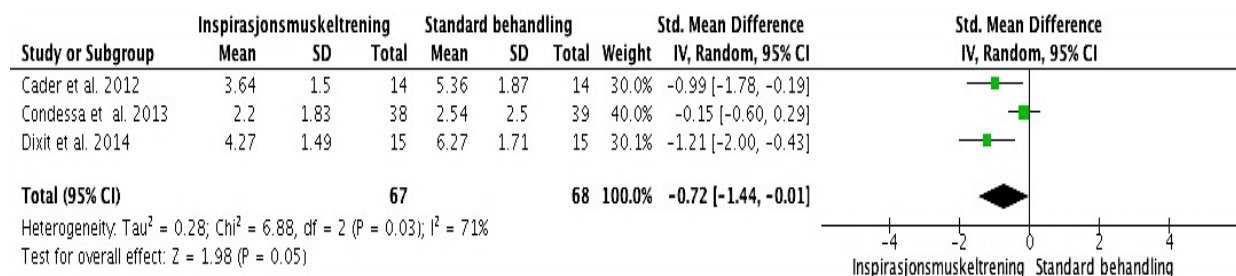
		Alder, år, median (IQR): 54.4 (46.5- 66.4) APACHE II, median (IQR):19.0 (13.3- 23.0)	mobilisering til sittende, ADL, mobilisering til stående, gangøvelser og gange. Daglig behandling til pasienten ble utskrevet eller kom tilbake til opprinnelig funksjonsnivå.
Yosef-Brauner et al., 2015 (22)	RCT	- Respiratorbehandlede intensivpasienter - 18 år eller eldre - Respiratorbehandlet i mer enn 48 t Int (n= 9): Kjønn, m/k: 4/5 Alder, år, gj.snitt (SD): 51.6 ± 18 APACHE II, gj.snitt (SD): 19 ± 9.631 Kontr (n= 9): Kjønn, m/k: 3/6 Alder, år, gj.snitt (SD): 61.5 ± 12 APACHE II, gj.snitt (SD): 21 ± 5.244	Kontr: standard behandling Int: Intensiv terapi etter samme protokoll som i kontrollgruppa: Intervensjonen ble utført to ganger daglig. Kontr: Standard behandling.

Int: Intervensjonsgruppe **Kontr:** Kontrollgruppe **IMT:** Inspiratory muscle training **MIP:** Maximal inspiratory pressure **CABG:** Coronary artery bypass graft **APACHE II:** Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, 0-71 poeng. 0 lavest. **APACHE III:** 0-299 poeng, 0 lavest. **SAPS II:** Simplified Acute Physiology Score, 0-163 poeng, 0 lavest.



Figur 3: Forest plott for utfallsmålet varighet av respiratorbehandling i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

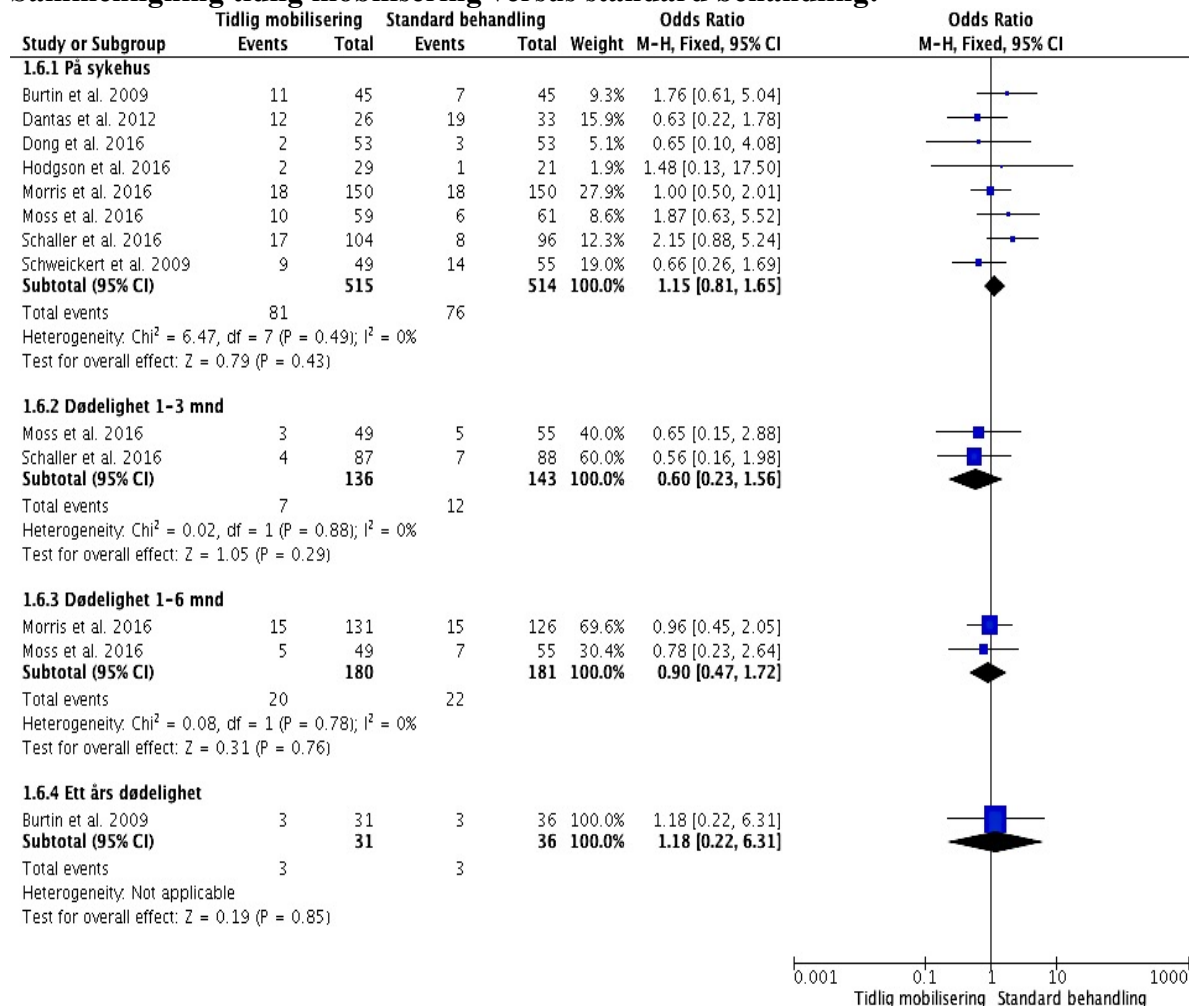
Avvenningstid For inspirasjonsmuskeltrening sammenlignet med standard behandling viser meta-analysen en stor effekt med SMD 0,72 lavere hos de som fikk tidlig mobilisering og dermed kortere avvenningstid (SMD -0,72 og KI -1,44, -0,01, p = 0,05). Heterogeniteten er betydelig med I² = 71 %. (Forest plott i figur 4).



Figur 4: Forest plott for utfallsmålet avvenningstid i sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling

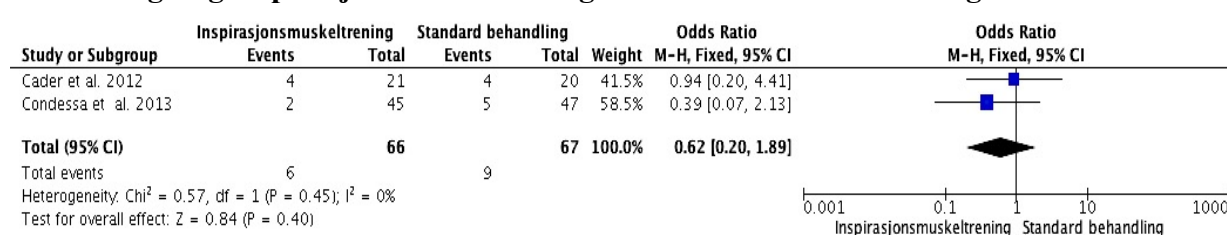
Dødelighet Det er ingen statistisk signifikant effekt i noen av meta-analysene under dette utfallsmålet. Heterogeniteten er lav i alle meta-analysene. (Forest plott i figurer 5 og 6).

Sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling:



Figur 5: Forest plott som viser effekten av tidlig mobilisering på dødelighet i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling

Sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling:



Figur 6: Forest plott som viser effekten av inspirasjonsmuskeltraining på dødelighet i sammenligning inspirasjonsmuskeltraining versus standard behandling

For sekundære utfallsmål fant vi moderat effekt på liggedøgn på sykehus i sammenligning tidlig mobilisering versus standard behandling med SMD 0,41 lavere og kortere liggetid i intervensjonsgruppen (SMD -0,41, KI -0,81, -0,02 , p = 0,04). Det er stor heterogenitet mellom studiene (I² er 88 % og p-verdi < 0,00001). I samme sammenligning viste studien til Dong et al.

(21) signifikant effekt ($p < 0.00001$) på antall liggedøgn på sykehus. Det er rapportert svært få uheldige hendelser i studiene.

Tillit til dokumentasjonen

Tilliten til dokumentasjonen er oppsummert i resultattabell (**tabell 3**), vurdert ved GRADE (29).

Tabell 3: Resultattabell

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	-	SMD 0,77 lavere (1,41 lavere til 0,14 lavere)	-	398 (5)	Svært liten ¹²³⁴
Liggedøgn på sykehus	-	SMD 1,76 lavere (2,21 lavere til 1,31 lavere)	-	106 (1)	Liten ³⁴
Dødelighet på sykehus	148 pr 1000	166 pr 1000 (123 til 223)	OR 1,15 (0,81 til 1,65)	1029 (8)	Liten ¹⁵
Dødelighet 1-3 måneder	84 pr 1000	52 pr 1000 (21 til 125)	OR 0,60 (0,23 til 1,56)	279 (2)	Middels ⁵
Dødelighet 1-6 måneder	122 pr 1000	111 pr 1000 (61 til 192)	OR 0,90 (0,47 til 1,72)	361 (2)	Middels ⁵
Dødelighet etter ett år	83 pr 1000	97 pr 1000 (20 til 365)	OR 1,18 (0,22 til 6,31)	67 (1)	Liten ³⁴⁵
Utfallsmål	Absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (antall studier)	Tillit til dokumentasjonen GRADE
	Risiko ved standard behandling	Risiko ved Inspirasjonsmuskeltrening			
Avvenningstid	-	SMD 0,72 lavere (1,44 lavere til 0.01 lavere)	-	135 (3)	Svært liten ³⁶⁷
Dødelighet på sykehus	134 pr 1000	88 pr 1000 (30 til 227)	OR 0,62 (0,20 til 1,89)	133 (2)	Liten ⁵⁸

1: Statistisk signifikant yngre kontrollgruppe i studiene til Hodgson (2016), $p = 0.003$ og Moss (2016), $p = 0.01$.

2: I^2 er 88 % og $p < 0.00001$, noe som tilsier at heterogeniteten mellom studiene er stor.

3: Samlet antall deltakere er under 400.

4: Det er kun en studie i analysen.

5: Brede konfidensintervaller i studiene.

6: Cader (2012) og Dixit (2014) får trekk for flere domene i risiko for systematisk skjevhet.

7: I^2 er 71 % og $p = 0.03$, noe som tilsier at det eksisterer heterogenitet blant studiene.

8: Cader (2012) får trekk for flere domene i risiko for systematisk skjevhet.

Diskusjon

I denne systematiske oversikten identifiserte vi 14 studier og vi oppsummerte effekten av aktive, fysioterapiledede tiltak på varighet av respiratorbehandling, avvenningstid, dødelighet, liggedøgn, og uheldige hendelser. Tidlig mobilisering kan ha effekt på varigheten av respiratorbehandling og inspirasjonsmuskeltrening kan ha effekt på avvenningstid fra respirator. Tilliten til dokumentasjonen er svært liten. Ingen av intervensjonene viser statistisk signifikant effekt på dødelighet, med lav til middels tillit til dokumentasjonen. Tidlig mobilisering versus standard behandling viste moderat effekt på liggedøgn på intensivavdeling, med svært liten tillit til dokumentasjonen. En studie i denne sammenligningen viste effekt på liggedøgn på sykehus. Her er tilliten til dokumentasjonen liten.

Styrker og svakheter ved metoden Vi må anerkjenne mulige metodiske begrensninger i arbeidet med denne systematiske oversikten. Det kan eksistere publikasjonsskjevhet (30) ettersom vi besluttet å ikke søke systematisk etter grå litteratur. Det kan være verdi i å søke i denne typen litteratur (31), for det hevdes at publisert materiale tenderer til å rapportere mer gunstig effekt av intervensjonene (32). Litteratursøket som ble gjort er omfattende og godt gjennomført, så det er sannsynlig at vi har fått inkludert store deler av eksisterende litteratur allikevel. Kontrollgruppen er signifikant yngre enn intervensjonsgruppen i to av de inkluderte studiene (14, 15). Det er ikke videre beskrevet hvordan denne forskjellen håndteres, og ubalanse ved baseline kan påvirke statistiske tester (33). Det kan også hevdes at populasjonene i studiene er for heterogene til å sammenstilles (12), noe I^2 og p-verdien i enkelte av meta-analysene kan tilsa. Seleksjonskriteriene sikrer allikevel at studiene er klinisk like nok til å sammenlignes, i og med at alle er voksne pasienter med respirator og Apache II- og III samt SAPS II- scoren er lik i de inkluderte studiene. Når man skal oppsummere forskning om intensivpasienter, må man godta at grunndiagnoser og intervensjoner varierer, for det er flere andre kliniske likheter mellom pasientene. Intervensjonen i kontrollgruppene er i fem av studiene om tidlig mobilisering dårlig beskrevet (14, 20, 21, 23, 24), og studiene har fått trekk for det i vurderingen av risiko for systematisk skjevhet. Dette kan, sammen med lavt antall pasienter i både enkeltstudier og meta-analyser, ha påvirket resultatene.

Flere av studiene rapporterte utfallsmålene våre, noe som ga grunnlag for omfattende meta-analyser. Studiene oppgir også funksjonelle utfallsmål. I Schweickert et al. sin studie (2009) hadde intervensjonsgruppen signifikant lengre gangdistanse enn kontrollgruppen ved utskrivelse og signifikant kortere tid fram til gjennomføring av milepæler innenfor mobilisering. Schaller et al (2016) fant signifikant forskjell i favør av intervensjonsgruppen med hensyn til flere av de funksjonelle utfallsmålene. Alle de fire studiene på inspirasjonsmuskeltrening fant at treningen ga økt MIP, maksimalt inspirasjonstrykk (16-19). I

Martin et al. sin studie (19) var det signifikant flere pasienter i intervensjonsgruppen (IMT) som hadde vellykket avvenning fra respirator. En meta-analyse over funksjonsspesifikke utfallsmål ville vært interessant med hensyn til pasientens videre liv og funksjon, men måtte trolig ha hatt snevrere inklusjonskriterier. Vår studie gir en god analyse av utfallsmål som er viktige i behandlingen av intensivpasienter.

Det er kun utført blinding i én av de inkluderte studiene (19), og det er kjent at det er vanskelig å blinde deltakere og helsepersonell i fysioterapiforskning. Forfatterne bak ”Slik oppsummerer vi forskning” hevder at manglende blinding ikke bør trekke ned, selv om det *kan* utgjøre en risiko for systematisk skjevhet (34). Vi har gitt høy risiko for manglende blinding, men ikke trukket for dette i GRADE. Det er ikke gjort sensitivitetsanalyser med hensyn til risiko for systematisk skjevhet. Vi kunne med hell gjort slike analyser ved å ta ut de studiene som har høyest risiko for systematisk skjevhet. Den manglende blindingen er allikevel godt beskrevet og håndtert i denne oversikten.

Funn i forhold til annen forskning Våre analyser av avvenningstid i sammenligning inspirasjonsmuskeltrening versus standard behandling viser ikke effekt på varighet av respiratorbehandling, men antyder effekt av tiltaket på avvenningstid. I Elkins et al.s systematiske oversikt om inspirasjonsmuskeltrening til respiratorpasienter (8) fant forfatterne ikke sikker effekt på varighet av respiratorbehandling eller på avvenningstid i meta-analysene. De fant derimot sikker effekt på positivt ekstubasjonsutfall, mens effekt på dødelighet var, i tråd med våre funn, usikker (8). Våre analyser av tidlig mobilisering viste heller ikke effekt på dødelighet. Tipping et al. (2017) fant i sin systematiske oversikt og meta-analyse om tidlig, aktiv mobilisering til en blandet populasjon voksne intensivpasienter ikke effekt på kort- og langtids dødelighet. De fant derimot at tiltakene kan øke mobiliseringsstatus, muskelstyrke og dager i live og ute av sykehus etter 180 dager og at høy-dose tidlig mobilisering er assosiert med økt livskvalitet etter seks måneder (35). Kontrollgruppene i våre studier om tidlig mobilisering er for dårlig beskrevet. Castro-Avila et al. (2015) fant, i en systematisk oversikt over randomiserte, kontrollerte studier på tidlig, aktiv mobilisering av voksne intensivpasienter, også at kontrollgruppene var beskrevet dårlig og fikk svært ulike tiltak (36). Pasientene i intervensjonsgruppene fikk også mange ulike intervensjoner og var klinisk heterogene, noe som også er likt våre funn. Forfatterne fant ingen effekt av intervensjonene på funksjonell status, muskel styrke, livskvalitet eller bruk av helsetjenester. De fant i en meta-analyse av utfallsmålet *gange uten støtte ved utskrivelse fra sykehus*, signifikant effekt av intervensjonen. Det er ikke vurdert tillit til dokumentasjonen i noen av de nevnte systematiske oversiktene.

Mulige implikasjoner for praksis Flere av våre inkluderte studier om tidlig, aktiv mobilisering bruker høyest mulige funksjonsnivå som intervensjon (14, 15, 20, 21, 23, 25). Dette kan i praksis bety at man på intensivavdelinger må ha nok bemanning og forflytningsutstyr til å mobilisere selv tunge pasienter som har mye livsviktig behandlingsutstyr. Flere studier har vist at det er trygt og gjennomførbart å mobilisere selv marginale pasienter med mye behandlingsutstyr (35, 37). Flere av de inkluderte studiene gjennomfører intervensjonen to ganger daglig. Dette krever igjen god bemanning blant både fysioterapeuter og sykepleiere. Både tidlig mobilisering og inspirasjonsmuskeltrening er gjennomførbare i arbeidshverdagen på intensivavdelinger i Norge og i utlandet. Inspirasjonsmuskeltrening krever spesifikt utstyr, men kun én person til å gjennomføre behandlingen sammen med pasienten. Min oppfatning vår oversikt styrker dokumentasjonen for denne behandlingen, og at dette i større grad bør inn i klinisk praksis i Norge som et viktig behandlingsverktøy. Kun to av studiene undersøker effekt av sengesykkel, noe som er et behandlingsapparat som har vært mye i bruk i hele verden de siste årene, men som det foreløpig foreligger lite forskning på. Under det systematiske søket fant vi protokoller på effektstudier nettopp på dette tiltaket, og det vil være interessant å følge forskningen videre på dette området.

Videre forskning Våre utfallsmål sier ikke noe om pasientenes opplevelse av sykdommen eller hva slags liv og funksjon de får etter intensivoppholdet. Unroe et al (2010) gjorde en ett års kohortestudie med 126 pasienter som hadde mottatt langvarig respiratorbehandling. De fant at 65 % av pasientene hadde dårlig fysisk helse og kun 9 % hadde god helse etter ett år. 49 % hadde dårlig livskvalitet (38). Schädler et al. fulgte 232 respiratorpasienter i ett år og fant også signifikant lavere helserelatert livskvalitet (39). Disse pasientene hadde vært del av en randomisert, kontrollert studie om avvenning fra respirator. En del nyere forskning fokuserer på helserelatert livskvalitet og funksjon i dagliglivet i tillegg til kvantitative effektmål, og det gjøres stadig mer forskning gjøres innen mixed methods. Fra pasient og pårørendes ståsted er det sannsynlig at morbiditet (sykelighet) er viktigere enn mortalitet (dødelighet). Det er også behov for videre forskning innenfor effektstudier om aktive, fysioterapiledede intervensjoner.

Konklusjon

Meta-analysene i denne systematiske oversikten viser effekt av tidlig mobilisering på varighet av respiratorbehandling og på antall liggedøgn på intensivavdeling og sykehus. Analyser viser også effekt av intervensjonen inspirasjonsmuskeltrening på avvenningstid fra respirator.

Tilliten til dokumentasjonen er svært liten og denne effekten er usikker. Vi fant hadde ingen effekt på korttids- eller ett års dødelighet, med liten eller middels tillit til dokumentasjonen. Pasientene ble mobilisert til høyest mulig mobiliseringsgrad, noe som impliserer at vi må være flinke til å vurdere og behandle pasientene tverrfaglig, og ha god nok bemanning. Inspirasjonsmuskeltrening bør man vurdere å benytte i større grad enn hittil ved intensivavdelinger i Norge. Studien har metodiske begrensninger i form av stor heterogenitet blant primærstudiene, yngre og aktive kontrollpasienter og små grupper i populasjonene. Det er behov for videre forskning, og det kan være hensiktsmessig å oppsummere studier på funksjonelle utfallsmål i kombinasjon med helserelatert livskvalitet i fremtiden.

Referanser

1. Kvåle R. Årsrapport for Norsk Intensivregister 2015. <http://www.kvalitetsregistre.no>: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre, 2015.
2. Petrof JB, Jaber JS, Matecki JS. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Current Opinion in Critical Care*. 2010;16(1):19-25.
3. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-600.
4. Oh TE, Bersten A, Soni N. Oh's intensive care manual. 6. utg. Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elsevier; 2009.
5. Hodgson C, Bellomo R, Berney S, Bailey M, Buhr H, Denehy L, et al. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2015;19:81.
6. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;1:CD006832.
7. Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, Blackwood B. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax*. 2016.
8. Elkins M, Dentice R. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 2015.
9. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-67.
10. Balas M, Olsen K, Gannon D, Sisson J, Sullivan J, Stothert J, et al. Safety and efficacy of the ABCDE bundle in critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(12):U18-U.
11. Bounds M, Kram S, Speroni K, Brice K, Luschinski MA, Harte S, et al. Effect of ABCDE bundle implementation on prevalence of delirium in intensive care unit patients. *Am J Crit Care*. 2016;25(6):535-44.
12. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2011.
13. Review Manager. Review Manager (RevMan) [Computer program]. 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
14. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Berney S, Buhr H, Denehy L, et al. A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU. *Crit Care Med*. 2016;44(6):1145-52.
15. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, Van Pelt D, Frankel SK, Warner ML, 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(10):1101-10.
16. Cader SA, De Souza Vale RG, Zamora VE, Costa CH, Dantas EH. Extubation process in bed-ridden elderly intensive care patients receiving inspiratory muscle training: a randomized clinical trial. *Clin Interv Aging*. 2012;7:437-43.
17. Condessa RL, Brauner JS, Saul AL, Baptista M, Silva ACT, Vieira SRR. Inspiratory muscle training did not accelerate weaning from mechanical ventilation but did improve tidal volume and maximal respiratory pressures: a randomised trial. *Journal of Physiotherapy*. 2013;59(2):101-7.

18. Dixit A, Prakash S. Effects of threshold inspiratory muscle training versus conventional physiotherapy on the weaning period of mechanically ventilated patients: a comparative study *International Journal of Physiotherapy and Research*. 2014;2(2):424-8.
19. Martin AD, Smith BK, Davenport PD, Harman E, Gonzalez-Rothi RJ, Baz M, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R84.
20. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, et al. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2694-702.
21. Dong Z, Yu B, Zhang Q, Pei H, Xing J, Fang W, et al. Early Rehabilitation Therapy Is Beneficial for Patients With Prolonged Mechanical Ventilation After Coronary Artery Bypass Surgery. *International Heart Journal*. 2016;57(2):241-6.
22. Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahaar T, Yehezkel E, Carmeli E. Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *Clin Respir J*. 2015;9(1):1-6.
23. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10052):1377-88.
24. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
25. Dantas CM, Priscila Figueiredo Dos Santos S, Fabio Henrique Tavares de S, Rodrigo Marinho Falcão P, Simone M, Caroline M, et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Revista brasileira de terapia intensiva*. 2012;24(2):173-8.
26. Chang MY, Chang LY, Huang YC, Lin KM, Cheng CH. Chair-sitting exercise intervention does not improve respiratory muscle function in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Respir Care*. 2011;56(10):1533-8.
27. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2499-505.
28. Cameron S, Ball I, Cepinskas G, Choong K, Doherty TJ, Ellis CG, et al. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *Journal of Critical Care*. 2015;30(4):664-72.
29. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; 2013. Tilgjengelig fra: guidelinedevelopment.org/handbook.
30. Leandro G. *Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis*. Hoboken: Wiley; 2008.
31. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*. 2014;14:135.
32. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):MR000010.
33. Roberts C, Torgerson DJ. Baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7203):185.
34. Stiftelse for helsetjenesteforskning. Slik oppsummerer vi forskning: håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
35. Tipping C, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson C. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(2):171-83.
36. Castro-Avila AC, Serón P, Fan E, Gaete M, Mickan S. Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0130722.
37. Kimawi I, Lamberjack B, Nelliot A, Toonstra AL, Zanni J, Huang M, et al. Safety and feasibility of a protocolized approach to in-bed cycling exercise in the intensive care unit: Quality improvement project.(Original Research). *Physical Therapy*. 2017;97(6):593.
38. Unroe M, Kahn JM, Carson SS, Govert JA, Martinu T, Sathy SJ, et al. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2010;153(3):167.
39. Schädler D, Kaiser L, Malchow B, Becher T, Elke G, Frerichs I, et al. Health-related quality of life after mechanical ventilation in the intensive care unit. *Zeitschrift für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfall- und Katastrophenmedizin, Schmerztherapie*. 2017;66(4):240-8.