

Effekt av sedasjonsprotokoll til respiratorpasientar

– ei systematisk oversikt og metaanalyse

Leni Jektvik Haugland: MSc, intensivsjukepleiar, Nordfjord sjukehus. lenihaugland@hotmail.com

Marit Hegg Reime: Førstelektor, Cand. polit, Høgskulen på Vestlandet, Institutt for helse- og omsorgsvitenskap, campus Bergen. Marit.Hegg.Reime@hvl.no

Pål Andre Hegland: MSc, Intensiv-sjukepleiar, PhD stipendiat, Høgskulen på Vestlandet, Institutt for helse- og omsorgsvitenskap, campus Førde. Pal.Andre.Hegland@hvl.no

Samandrag

Bakgrunn Ei sentral oppgåve for intensiv-sjukepleiarar er å vurdere og dokumentere sedasjonsnivået til respiratorpasienten. Dette kan være utfordrande då vurderingane er subjektive og avhengig av kvar enkelt intensivsjukepleiar sin kompetanse. Sedasjonsprotokoll blir brukt for å optimalisere respiratorpasienten sitt sedasjonsnivå.

Hensikt med studien er å summere opp tidlegare forskning for å sjå på effekten av å bruke sedasjonsprotokoll til sederte respiratorpasientar.

Metode Ein systematisk oversikt med randomiserte kontrollerte studiar er utført. Det er gjennomført systematiske søk i databasane Embase (OVID), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (EBSCO), Cinahl (EBSCO), Academic Search Elite (EBSCO) og Epistemonikos – i februar

2019. Det er sett opp fire utfallsmål i denne systematiske oversikta; varigheit av respiratorbehandling, lengde på intensivopphald, lengde på sjukehusopphald og mortalitet. Det er nytta metaanalyse og narrativ syntese i analyse av data. GRADE vart brukt til å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen.

Resultat Sju RCT studiar møtte inklusjonskriteria. Metaanalysen viser signifikant lågare risiko for mortalitet for pasientar som mottek sedasjonsprotokoll, samanlikna med pasientar som ikkje får sedasjonsprotokoll, Risk Ratio 0,89 (95% konfidensintervall 0,79; 0,99). Den samla dokumentasjonen bak samanlikninga vart gradert til låg kvalitet og det er avgrensa tillit til effektestimaten. For dei resterande utfallsmåla varigheit av respiratorbehandling og lengde på intensivopphald og sjukehusopphald vart det utført ei narrativ syntese der ein ikkje finn sikker effekt av sedasjonsprotokoll. Fleire av dei inkluderte studiane hadde høg og uklar risiko for systematiske skeivheiter.

Konklusjon Bruk av sedasjonsprotokoll gir signifikant lågare dødelegheit når samanlikna med ordinær subjektiv vurdering av sedasjonsdjupne, men effektestimaten ligger nær nulleffektslinja, og kvaliteten på den samla dokumentasjonen er vurdert til låg kvalitet. For dei andre utfallsmåla finn ein ingen konsistent effekt av sedasjonsprotokoll. Fleire av dei inkluderte studiane visar effekt i favør av sedasjonsprotokoll, men det er behov for fleire RCT studiar av god kvalitet for å kunne fastslå sikker effekt av sedasjonsprotokoll.

Abstract

Background An important part of critical care nursing is evaluation and documentation of sedation level in mechanically ventilated patients. However, a challenge is that the assessments are often subjective and depending on the individual critical care nurse's competence. Protocol-directed sedation is used to optimize sedation level in the mechanically ventilated patient.

Purpose The aim of this study was to summarize research on the effectiveness of protocol-directed sedation in mechanically ventilated patients.

Method A systematic review was conducted on randomized controlled trials. We searched the databases: Embase (OVID), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (EBSCO), Cinahl (EBSCO), Academic Search Elite (EBSCO) and Epistemonikos – in February 2019. Four outcome-measures were planned in this systematic review; duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit stay, length of hospital stay, and mortality. Meta-analysis and narrative syntheses were performed. GRADE was used to assess the quality of the documentation.

Results Seven RCTs met the inclusion criteria. The meta-analysis study shows significantly lower risk of mortality for patients who received protocol-directed sedation, compared to patients who did not, Risk Ratio 0,89 (95 % confidence interval 0.79; 0.99). However, the



quality of evidence was graded as low, making uncertainty to whether the effect estimates are close to the true effect. For the remaining outcome measures, duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit stay and length of hospital stay, the narrative syntheses showed no clear effect of protocol-

directed sedation. Several of the included studies had high or unclear risks of bias.

Conclusion A significant reduction on risk of mortality was found when protocol directed sedation was applied, compared to subjective assessment of sedation depth. However, there is

uncertainty to these results due to results near the zero-effect line, and low quality of evidence. Several of the included studies show effect in favor of protocol directed sedation, however further good quality RCTs are needed to establish the effectiveness of protocol-directed sedation.

Bakgrunn

Respiratorbehandling kan heilt eller delvis erstatte pasienten sin spontane respirasjon, og kan vere indikert ved både akutt og kronisk respirasjonssvikt (1). Respiratorbehandling er ofte forbunde med ubehag for pasienten, og sedasjon vert rutinemessig administrert i behandlinga for å optimalisere komfort og hindre ubehag under invasive prosedyrar. Pasientar med respirasjonssvikt som vert tilkoppa respirator får vanlegvis analgetika og sedativa, enten kontinuerleg eller som bolusdosar (2). Det har skjedd ei stor utvikling innanfor respiratorbehandling. Den teknologiske utviklinga har bidrege til betre respiratorar, som gjev betre pasientkomfort, og dermed mindre behov for djup sedasjon (3). Det er dokumentert at både unødvendig djup sedasjon og undersedasjon gir dårleg utkomme for pasienten (4). Over- og undersedasjon kan blant anna føre til forlenga behandlingstid med respirator, og forlenga restitusjonstid (3). Respiratorbehandlinga i seg sjølv kan gje komplikasjonar som lungeskade og infeksjonar, og det er difor eit mål å forkorte varigheita av respiratorbehandling hjå intensivpasientar (5, 6). Ved vurdering av behovet for sedasjon, er det først og fremst viktig å vurdere kvifor pasienten har behov for sedasjon. Dersom uro skuldast smerter, må tiltak og medikamentell behandling først og fremst rettast mot smertelindring. Dersom uroa skuldast delirium må det setjast i verk tiltak som skjerming, døgnrytme og ro før ein gjev medikament for å redusere uro (7, 8). Sedasjon er også vist å være ein risikofaktor for utvikling av post-intensive care syndrome (PICS), og strukturert vurdering av sedasjonsnivå er anbefalt (9). I følgje NSFLIS (10) sin funksjons- og ansvarsbeskriving skal ein som intensivsjukepleiar gjennom sin helsefremmande og førebyggande funksjon legge til rette for helsefremjande omgivnader, identifisere helsesvikt eller risiko for helsesvikt på eit tidleg stadium, samt sette i verk tiltak og førebygge komplikasjonar og skade.

Intensivsjukepleiar har eit ansvar for å

vurdere og dokumentere sedasjonsnivået til respiratorpasienten. I dette ligg det ei utfordring, då vurderingane er subjektive, og avhengig av kvar enkelt intensivsjukepleiar sin kompetanse. For å kunne bedømme pasienten sitt sedasjonsnivå er det difor utvikla ulike skåringsverktøy, som fungerer som eit felles hjelpemiddel for å kunne overvake sedasjonsnivået (3). På ein del intensivavdelingar skjer vurderinga av sedasjon ved at intensivsjukepleiar nyttar skåringsverktøy og får løpande ordinasjonar av ansvarleg lege. Enkelte avdelingar set opp ein dagleg plan med mål for sedasjonsdjupne, og tiltak for ønska djupne (2). På bakgrunn av at det er observert samanheng mellom sederingsdjupne og sederingsvarigheit, har det skjedd store endringar i norske intensivavdelingar dei siste åra (2). Det er eit auka fokus på individualisert sedasjon, med tett oppfølging og hyppig vurdering av sedasjonsnivå. Fleire standardiserte skåringsverktøy for sedasjon er oversett til norsk, og vert nytta i fleire intensivavdelingar, som måleinstrumentet The Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) (3). Dei fleste måleinstrumenta er basert på klinisk vurdering, og pasienten vert skåra ved hjelp av talverdiar. Desse måleinstrumenta nyttast i protokollstyrt sedasjon, som inneber at pasienten vert behandla med sedativa og analgetika til eit ønska sedasjonsnivå. Sedasjonsprotokoll betyr dermed ein strukturert oppfølging av tiltak og medikament for skånsam og sikker behandling av den enkelte pasient (11). Pasienten sitt sedasjonsnivå vert deretter vurdert jamleg, og intensivsjukepleiaren titrerer medikament inntil pasienten har oppnådd ønska sedasjonsnivå (3). Sedasjonsprotokollen kan også innehalde plan for dagleg avbrot i sedering. Denne metoden går ut på å avbryte sedasjonen ei kort stund, for å gjere det mogeleg å kommunisere med pasienten og undersøke bevisstheitsnivået (3). Det finst i dag ikkje nokon standardiserte anbefalingar for kva ein sedasjonsprotokoll bør innehalde, men basert på dagens kunnskap om intensivbehandling bør

den være multimodal med vurdering og behandlingforslag for smerte, delirium og behov for sedasjon (2, 7). Til tross for internasjonale retningslinjer med fokus på individualisert sedasjon ved hjelp av sedasjonsprotokoll viser forskning at mange intensivsjukepleiarar ikkje har implementert denne praksisen (12). Sedasjonsprotokollar nyttast som heilheit i varierende grad ved norske intensivavdelingar. Ofte blir sedasjonsdjupne til pasienten vurdert ut i frå måleinstrument som for eksempel RASS, kombinert med meir fortløpande legeordinasjonar ut i frå resultat. Det finst lite forskning rundt temaet frå norsk kontekst, og vi har identifisert ein studie frå 2012 (13), og ein frå 2018 (14) som omhandlar sedasjonsprotokoll i ei norsk intensivavdeling.

Det er identifisert to systematiske oversikter som ser på effekten av sedasjonsprotokoll, men med ulike resultat (11, 15). Aitken et al. (11) konkluderer med at ein ikkje finn signifikant effekt av algorit mestyrt sedasjonsprotokoll, medan Minhas et al. (15) fann at algorit mestyrt sedasjonsprotokoll og dagleg avbrot i sedasjon har effekt på mortalitet etter 12 månader, lengde på intensivopphaldet og sjukehusopphaldet. Studien til Aitken et al. (11) har inkludert og samanlikna både barn og vaksne, to populasjonar som ikkje er direkte samanliknbare. I tillegg har dei kun sett på algorit mestyrt sedasjonsprotokoll. Gjennom vårt orienteringssøk er det funne relevante artiklar som er publisert etter begge dei nemnte systematiske oversiktane hadde avslutta sine søk. På bakgrunn av dette er det grunnlag for å gjere ein ny systematisk oversikt.

Hensikt

Hensikten med studien er å summere opp tidlegare forskning for å sjå på effekten av å bruke sedasjonsprotokoll til sederte respiratorpasientar. Studien vil søke å svare på forskingsspørsmålet: «Kva effekt har bruk av sedasjonsprotokoll til sederte respiratorpasientar på mortalitet, varigheit av respiratorbehandling,

lengde på intensivopphald og lengde på sjukehusopphald?»?

Metode

I forkant av litteratursøket vart det utforma søkestrategi basert på PICOS. PICOS er ein strukturert metode for å sette saman søkestrategien når ein tek til å søke i databasar (16).

Det vart utarbeida inklusjons- og eksklusjonskriterium for å sikre at alle relevante studiar vart inkludert i denne systematiske oversikten. Inklusjonskriterium var randomiserte kontrollerte studiar (RCT) som ser på effekten av algoritmostyrt sedasjonsprotokoll eller dagleg sedasjonsstopp. Samanlikninga var ingen bruk av protokoll. Studiane omhandla vaksne intuberte respiratorpasientar over 18 år. Studiar som omhandla barn og studiar som evaluerte effekten av sedasjonsprotokoll pluss dagleg vekking versus algoritmostyrt sedasjonsprotokoll vart ekskludert, samt studiar som såg utelukkande på effekt av ulike medikament. Studiar som rapporterte på eit eller fleire av følgjande utfall vart inkludert: sjukehusmortalitet, varigheit av respiratorbehandling, lengde på intensivopphald og lengde på sjukehusopphald. Val av desse utfallsmåla er basert på orienteringssøk og resultat frå artiklar som måler effekt av sedasjonsprotokoll.

Artikkelsøk og søkeord

Det vart i februar 2019 utført systematiske søk i databasane Embase (OVID), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (EBSCO), Cinahl (EBSCO), Academic Search Elite (EBSCO) og Epistemonikos. Søkestrategien vart utforma i samarbeid med forskingsbibliotekar. Relevante emne- og synonymord var identifisert og SveMed+ vart nytta for å identifisere tekstord og emneord (MeSH) til søkestrategiane. Søkeord som blant anna «mechanical ventilation», «ventilator», «protocol», «non-protocol» og «sedation» vart brukt.

Det vart utført søk med enkeltord og ordkombinasjonar ved hjelp av dei logiske søkeoperatørane AND og OR. Kombinasjonen OR vart brukt på synonymord for at søket skulle bli så omfattande som mogeleg. For å få med alle endingane av søkeordet vart trunkering brukt der det var aktuelt (17). Det vart ikkje sett avgrensingar for publikasjonsår i søket, då det ikkje er anbefalt dersom ein ikkje har eit spesifikt årstal eit tiltak vart innført. Handsøk var utført i tidsskrift som InspirA og Sykepleien Forskning. Referanselistene i tidlegare systematiske oversiktar og primærstudiar som omhandla sedasjonsprotokoll vart gjennomgått for å finne relevante artiklar. Det vart i tillegg utført søk i Clinical Trials for å identifisere resultat frå pågåande studiar og fange opp grå litteratur. Grå litteratur er litteratur som ikkje er indeksert i aktuelle referansedatabasar (18). Det vart ikkje identifisert pågåande studiar.

Seleksjon og vurdering

Referansane vart lagt inn i det elektroniske screeningverktøyet Rayyan QCRI for utveljing av studiar. Alle titlar og samandrag vart gjennomgått av to personar uavhengig av kvarandre (førsteforfattar og lege med erfaring frå forskning). Artiklar på skandinaviske språk og engelsk vart inkludert. Først vart det utført ein pilottest for å sikre gjensidig forståing av inklusjons- og eksklusjonskriterium der vi individuelt gjekk gjennom dei 50 første referansane, før vi samanlikna resultatet av utveljinga (19). Pilottesten viste at vi hadde inkludert dei same artiklane og at det ikkje var nødvendig å endre på kriteria for inklusjon og eksklusjon. Vidare vurderte vi tittel og samandrag på dei resterande referansane opp mot valde inklusjons- og eksklusjonskriterium. Etter denne utveljinga vart alle relevante artiklar henta i fulltekst, og til slutt vart dei vurdert for endeleg inklusjon. I den første utveljinga vart alle studiedesign inkludert. Dette gav svært mange treff. Då RCT studiar vert rekna som

det mest robuste studiedesignet for å vurdere effekt av eit tiltak vart andre studiedesign enn RCT ekskludert i andre utveljing.

Dataekstraksjon vart gjort individuelt av dei same to personane og relevante data vart samla i ein oversiktstabell (tabell 1). Følgjande data vart innhenta: Forfattar, land, publikasjonsår, tal på deltakarar, intervensjon, samanlikning, måleinstrument og resultat. To personar har uavhengig av kvarandre vurdert risikoen for systematisk skeivheit i dei inkluderte studiane. The Cochrane Collaborations Risk of Bias Tool (20) vart brukt som validitetsverktøy for å vurdere dei inkluderte artiklane. Vurderingane vart lagt inn i dataprogrammet Review Manager, for å framstille oppsummerte tabellar over risikoen for systematiske skeivheiter.

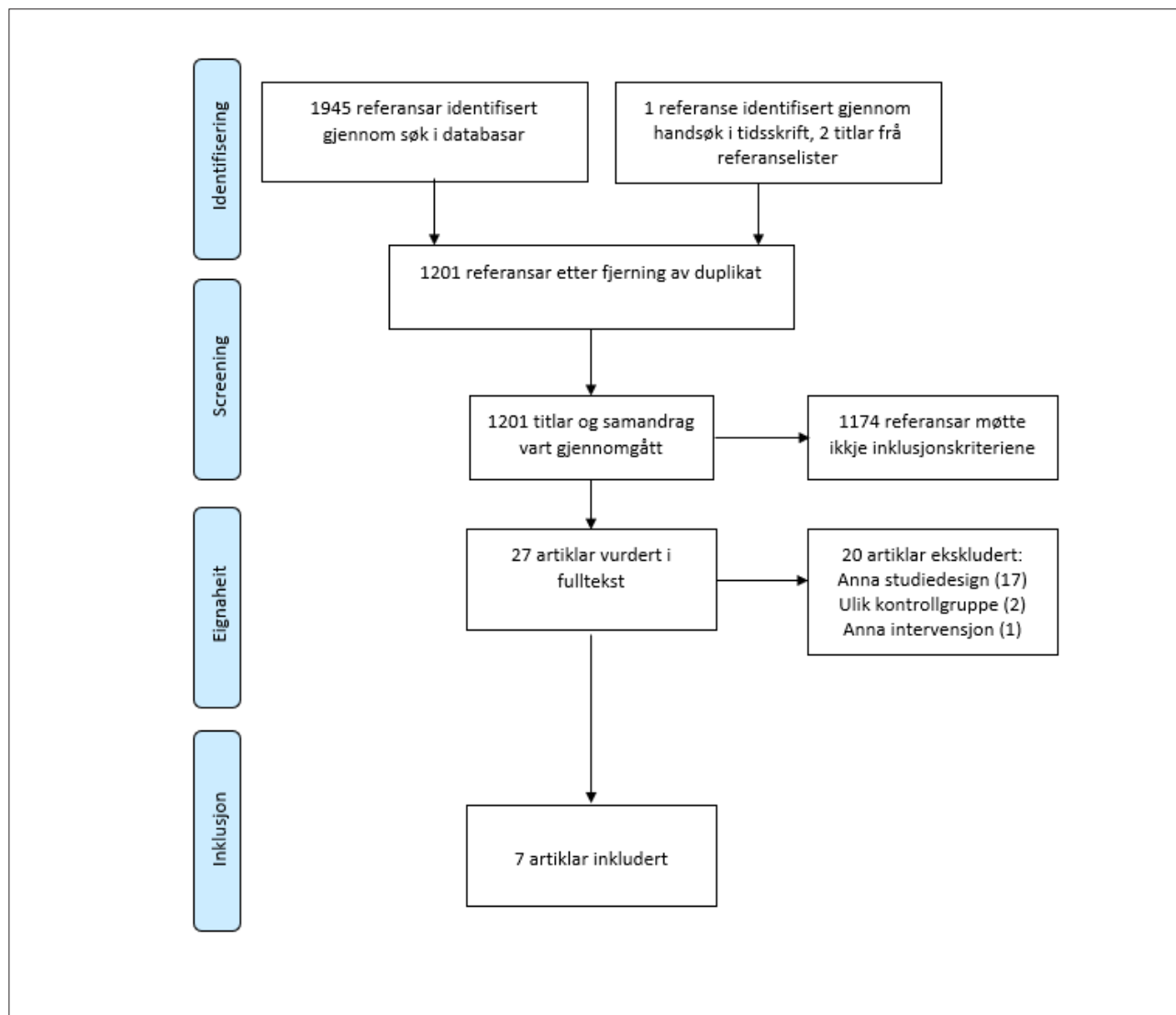
Analyse og samanstilling av data

For å samanfatte og analysere resultatane frå dei inkluderte studiane vart det planlagt å utføre metaanalyse. Metaanalyse inneber å slå saman resultatane frå fleire enkeltstudiar til eit felles resultat (21). Metaanalyse styrker den systematiske oversikta når studiane er like nok til å samanstillast. Dersom det er for store kliniske eller metodiske skilnader er det derimot ikkje tilrådd å utføre metaanalyse, men heller utføre ei narrativ syntese (22). Det vart utført metaanalyse på utfallsmålet mortalitet. Narrativ syntese vart utført for utfallsmåla varigheit av respiratorbehandling og lengde på intensivopphald og på lengde på sjukehusopphald, då desse utfallsmåla var presentert med median og ikkje som gjennomsnitt i dei inkluderte studiane.

Resultater

Det vart identifisert 1945 referansar gjennom systematiske litteratursøk. Etter fjerning av duplikat gjensto 1201 referansar. Av desse vart 27 artiklar lest i fulltekst. Desse vart vurdert opp mot inklusjons- og eksklusjonskriterium, og resulterte til slutt i sju inkluderte

Figur 1. Flytdiagram for utveljing og inklusjon av studiar.



RCT studiar (23-29). Sjå figur 1 for flytdiagram over utveljing av artiklar.

Dei inkluderte studiane er publisert frå 1999 til 2018, og dei er utført i ulike land. Til saman 2283 pasientar var inkludert i dei sju studiane. Alle studiane var utført i intensivavdelingar på sjukehus. Fire av dei inkluderte studiane

ser på algoritimestyrt sedasjonsprotokoll (23-26) medan tre har sett på effekten av ein protokoll basert på dagleg avbrot i sedasjon (27-29). Tabell 1 viser komplett dataekstraksjon frå dei ulike studiane. Alle studiane vart vurdert av etiske komitear for å ivareta pasientane sine interesser. I tre av studiane vart det innhenta signert samtykke frå pasient

eller pårørande, men for fire av studiane vart tiltaket vurdert som såpass nært forventa behandling at samtykke ikkje var naudsynt.

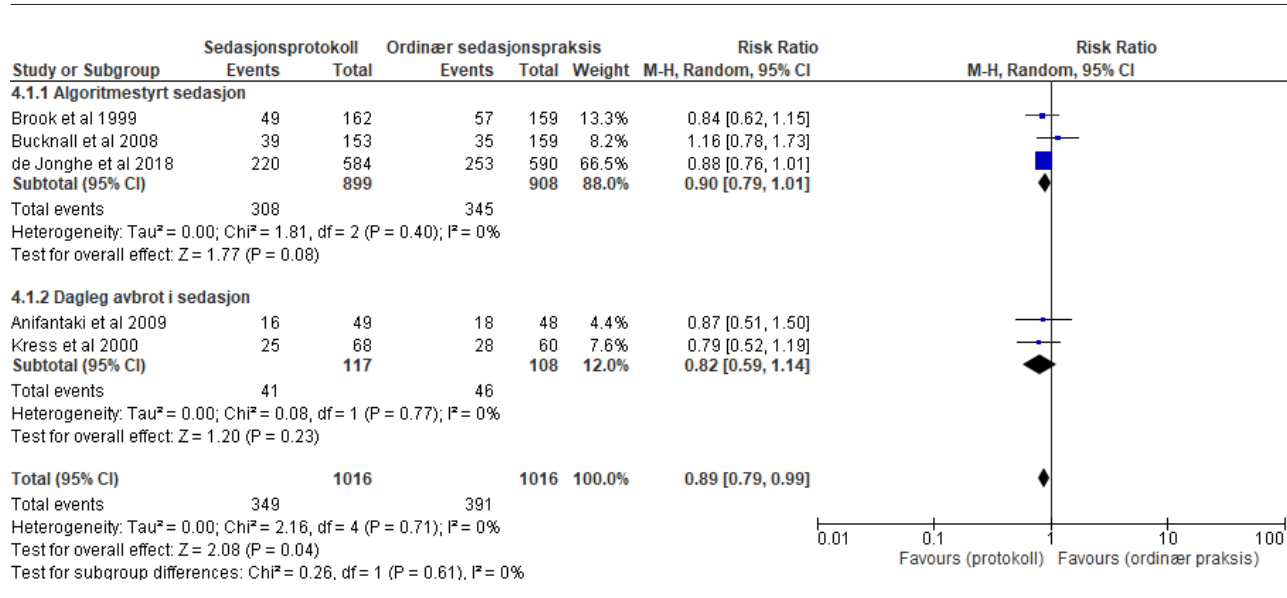
Effekt av sedasjonsprotokoll på sjukehusmortalitet

Fem av dei inkluderte studiane har

Tabell 1. Dataekstraksjon frå inkluderte studiar.

Forfatter, år, land	Deltakarar, metode, setting	Intervensjon	Samanlikning	Utfall	Resultat
Anifantak i et al. 2009 Hellas	97, Randomisert kontrollert studie, medisinsk/kirurgisk intensivavdeling	Protokollstyrt daglig avbrudd av sedasjon ved sjukepleiar	Sedasjon styrt utifra behandlingsteam-måleinstrument: Ramsey Sedation Scale.	Varigheit av respiratorbehandling og lengden på intensiv- og sjukehusopphald, sjukehusmortalitet	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene.
Brook et al. 1999 USA	321, Randomisert kontrollert studie, Universitetssjukehus, medisinsk intensivavdeling	Sedasjonsprotokoll. Måleinstrument: Ramsey Sedation Scale	Legestyrt sedasjon	Varigheit av respiratorbehandling og lengden på intensiv- og sjukehusopphald, sjukehusmortalitet, reintubasjon/tracheostomi, og organskade	Redusert behandlingstid, redusert intensiv- og sjukehusopphald. Redusert tracheostomirate, mindre medisinbruk.
Bucknall et al. 2008 Australia	312, Randomisert kontrollert studie, Universitetssjukehus, generell intensivavdeling	Sedasjonsprotokoll. Måleinstrument: SAS	Legeordinert sedasjon	Varigheit av respiratorbehandling og lengden på intensiv- og sjukehusopphald, sjukehusmortalitet, mortalitet på intensivavdeling, sjølvvekstubasjon, tracheostomi	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene.
Kress et al. 2000 USA	128, Randomisert kontrollert studie, medisinsk intensivavdeling	Sjukepleiarstyrt daglege avbrot i sedasjon til pasienten var våken. Måleinstrument: Ramsey Sedation Scale	Kontinuerlig sedasjon. Legestyrt avbrudd av sedasjon ved behov	Varigheit av respiratorbehandling, lengden på intensiv- og sjukehusopphald, sjukehusmortalitet, mortalitet på intensivavdeling, medisinbruk	Redusert behandlingstid, og redusert lengde på intensivopphald.
Mansouri et al, 2013 Iran	201 Randomisert kontrollert studie Universitetssjukehus, generell intensivavdeling	Sedasjonsprotokoll. Måleinstrument: RASS; NRS/BPS og CAM-ICU	Sedasjon/ smerteskåring ved behov. Ingen screening for delir	Varigheit av respiratorbehandling, lengden på intensiv opphald, mortalitet på intensivavdeling, medisinbruk	Redusert behandlingstid, lengde på intensivopphald og mortalitet på intensivavdeling.
De Jonghe et al. 2018 Frankrike	1174 Randomisert kontrollert studie, 46 ulike intensivavdelingar medisinske og kirurgiske	Algortimestyrt protokoll. Måleinstrument: 4-steps algoritme for å unngå oversedasjon(smerte, agitasjon, respirator dyssynkroni)	Vanleg praksis (kan vere ulik mellom kvar avdeling)	Mortalitet 0-90 dagar og 1 år, sjukehusmortalitet, vellykka ekstubasjon, medisinbruk, mobilisering, delir, sjølvvekstubasjon	Redusert behandlingstid, redusert sjukehusmortalitet, redusert medisinbruk.
Weisbrodt et al. 2011 Australia	50 Randomisert kontrollert studie, 2 ulike sjukehus, generelle intensivavdelingar	Daglege avbrot i sedasjon, måleinstrument RASS	Kontinuerlig sedasjon	Uplanlagt ekstubasjon og medisinbruk, varigheit av respiratorbehandling, mortalitet på intensivavdeling, lengden på intensiv- og sjukehusopphald og tracheostomi.	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Figur 2. Metaanalyse effekt av sedasjonsprotokoll på utfall dødelegheit.



sett på utfallsmålet sjukehusmortalitet og det vart her utført metaanalyse. Sidan tre av studiane undersøkte algoritmestyrtd sedasjonsprotokoll (23-25) og to av studiane undersøkte dagleg avbrot i sedasjon (27, 28), vart det gjort subgruppeanalysar for desse, med eit samla effektestimert for utfallet. Metaanalysen er presentert i figur 2.

Det samla effektestimert i metaanalysen viser lågare mortalitet i intervensjonsgruppa (p=0,04). Ser ein derimot på dei to subgruppene kvar for seg er resultatata ikkje signifikante.

Graderinga av den samla dokumentasjonen viser låg kvalitet. Ser ein på dei to ulike subgruppeanalysane kvar for seg

Tabell 2. GRADE vurdering av effektmålet dødelegheit.

Sedasjonsprotokoll versus ordinær sedasjonspraksis for respiratorpasientar						
Pasient eller populasjon: Respiratorpasientar		Intervensjon: Sedasjonsprotokoll				
Setting: Intensivavdeling		Samanlikning: Ordinær sedasjonspraksis				
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Ordinær sedasjonspraksis	Risk with Sedasjonsprotokoll				
Samla effektestimert Protokoll vs. Ordinær sedasjonspraksis	385 per 1 000	343 per 1 000 (304 to 381)	RR 0.89 (0.79 to 0.99)	2032 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW a-b-c	
Algoritmestyrtd protokoll vs. Ordinær sedasjonspraksis	380 per 1 000	342 per 1 000 (300 to 384)	RR 0.90 (0.79 to 1.01)	1807 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW a-b-c-d	
Dagleg avbrot i sedasjon vs. Ordinær sedasjonspraksis	426 per 1 000	349 per 1 000 (251 to 486)	RR 0.82 (0.59 to 1.14)	225 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE a-b	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Forklaringar

- a. Fleire av studiane er ikkje blinda
- b. Manglande blinding av utfallsmål
- c. Forskjell i effektstørrelse
- d. Varierende resultat

er graderinga av dokumentasjonen vurdert til låg kvalitet for algoritimestyrt sedasjonsprotokoll og moderat kvalitet for dagleg avbrot i sedasjon. Dette på grunnlag av at ein blant studiane med algoritimestyrt sedasjonsprotokoll ser inkonsistens blant resultatata, forskjell i effektstørrelse og høg risk of bias, medan studiane med dagleg avbrot i sedasjon har høg risk of bias. Resultatet er presentert i tabell 2.

Effekt av sedasjonsprotokoll på varigheit av respiratorbehandling

Algoritimestyrt sedasjonsprotokoll

Studien til Brook et al. (23) har målt varigheit av respiratorbehandling i timar. Intervensjonsgruppa som vart fylgd opp med sedasjonsprotokoll målte mean 89,1 (SD 133,6), og kontrollgruppa målte mean 124 (SD 153,6). Resultatet er signifikant i favør av intervensjonsgruppa med ein p-verdi på 0,003. Bucknall et al. (24) har oppgitt varigheit av respiratorbehandling i timar, og data vart oppgitt som kontinuerlege utfall som median og 95% KI. Intervensjonsgruppa hadde median 79 (95% KI 56-93). Kontrollgruppa hadde median 58 (95% KI 44-78.) Dette gav ein ikkje signifikant skilnad med p-verdi på 0,20.

de Jonghe et al. (25) har resultat i favør intervensjonsgruppa med signifikant kortare tid til vellykka ekstubasjon og dermed kortare varigheit av respiratorbehandling, med Hazard Ratio på 1,15 (95% KI 1,02-1,31), og p-verdi 0,03. I studien til Mansouri et al. (26) vart data for respiratorbehandlinga oppgitt i timar, som kontinuerlege utfall målt i median og interkvartilbredde. Intervensjonsgruppa målte median 19 (interkvartilbredde 9,3-67,8). Kontrollgruppa hadde median 40 (interkvartilbredde 0-217). Resultatet var signifikant med p-verdi 0,038.

Dagleg avbrot i sedasjon

Anifantaki et al. (27) målte varigheit av respiratorbehandling i dagar. Intervensjonsgruppa hadde median 7,7 (Range 1,75-82,75) og kontrollgruppa

hadde median 8,7 (Range 0,2-50,3). Dette viste ikkje signifikant resultat, med p-verdi 0,18. Tilsvarende har Kress et al. (28) målt varigheit av respiratorbehandling i dagar. Intervensjonsgruppa målte median 4,9 (interkvartilbredde 2,5-8,6) og kontrollgruppa målte median 7,3 (interkvartilbredde 3,4-16,1). Resultatet var signifikant med p-verdi 0,004. Weisbrodt et al. (29) har også målt varigheit av respiratorbehandling i dagar. Intervensjonsgruppa hadde median 8 (interkvartilbredde 3,6-14,5) og kontrollgruppa hadde median 8,4 (interkvartilbredde 4,4-14,3). Dette gav ikkje signifikant resultat, med p-verdi 0,93.

Oppsummert viste tre av fire studiar signifikant effekt av sedasjonsprotokoll på utfallet varigheit av respiratorbehandling blant studiane med algoritimestyrt sedasjonsprotokoll (23, 25, 26). To av desse har høg risiko for skeivheiter (23, 26) på grunn av manglande blinding, manglande intention to treat analyse ved fråfall og bruk av blokkrandomisering i ei ikkje-blinda studie. de Jonghe et al. (25) har uklar risiko for skeivheiter på grunn av manglande blinding og manglande informasjon om blinding av utfallsmål. Blant studiane med dagleg avbrot i sedasjon viste ein av tre studiar signifikant effekt av tiltaket (28). Denne studien er vurdert til høg risiko for skeivheiter på grunn av manglande blinding av deltakarar og utfallsmål.

Effekt av sedasjonsprotokoll på lengde på intensivopphald

Tre av dei inkluderte studiane med algoritimestyrt sedasjonsprotokoll har målt lengde på intensivopphaldet (23, 24, 26). Alle studiane med dagleg avbrot i sedasjon har målt lengde på intensivopphaldet (27-29).

Algoritimestyrt sedasjonsprotokoll

Brook et al. (23) målte lengde på intensivopphald i dagar. Intervensjonsgruppa hadde mean 5,7 (SD 5,9), og kontrollgruppa hadde mean 7,5 (SD 6,5). Resultatet viste signifikant kortare

intensivopphald for intervensjonsgruppa, med p-verdi på 0,013. Studien til Bucknall et al. (24) målte lengde på intensivopphald i timar. Dei presenterte utfallsmål som median og range. Intervensjonsgruppa hadde median 94 (Range 2-1106), og kontrollgruppa hadde median 88 (Range 14-962). Resultatet var ikkje signifikant med p-verdi på 0,58. Mansouri et al. (26) har også oppgitt lengde på intensivopphald i timar. Utfallsmål vart oppgitt som median og interkvartilbredde. Intervensjonsgruppa hadde median 97 (interkvartilbredde 54,5-189) og kontrollgruppa hadde median 170 (interkvartilbredde 80-408). Resultatet var signifikant i favør av intervensjonsgruppa, med p-verdi <0,001.

Dagleg avbrot i sedasjon

Anifantaki et al. (27) har målt lengde på intensivopphaldet i dagar og fann at intervensjonsgruppa hadde median 14 (Range 5-86), og kontrollgruppa hadde median 12 (Range 5-66). Dette gav eit ikkje signifikant resultat med p-verdi 0,58. Studien til Kress et al. (28) har samanlikna lengde på intensivopphaldet i dagar. Intervensjonsgruppa hadde median 6,4 (interkvartilbredde 3,9-12,0). Kontrollgruppa hadde median 9,9 (interkvartilbredde 4,7-17,9). Resultatet var signifikant med p-verdi 0,02. Weisbrodt et al. (29) målte også lengde på intensivopphaldet i dagar. Intervensjonsgruppa målte median 8,2 (interkvartilbredde 6,4-17,3) og kontrollgruppa målte median 11,3 (interkvartilbredde 7,4-18,6). Resultatet var ikkje signifikant, med p-verdi 0,83.

Oppsummert viste to av tre studiar med algoritimestyrt sedasjonsprotokoll signifikant effekt av sedasjonsprotokoll på utfallet lengde på intensivopphald (23, 26). Imidlertid har desse studiane høg risiko for skeivheiter på grunn av manglande blinding, manglande intention to treat analyse ved fråfall, og svakheit ved studiedesignet i kombinasjon med ikkje blinda studie. Studiane med dagleg avbrot i sedasjon viser oppsummert at ein av tre studiar hadde signifikant effekt av intervensjonen (28). Denne studien har høg risiko for systematiske skeivheiter

på grunn av manglende blinding av deltakarar og utfallsmål.

Effekt av sedasjonsprotokoll på lengde på sjukehusopphald

To av dei inkluderte studiane med algoritmestyrt sedasjonsprotokoll har målt lengde på sjukehusopphaldet (23, 24). Alle studiane med dagleg avbrot i sedasjon har målt lengde på sjukehusopphaldet.

Algitmestyrt sedasjonsprotokoll

Brook et al. (23) har målt lengde på sjukehusopphald i dagar. Intervensjonsgruppa målte mean 14,0 (SD 17,3), kontrollgruppa målte mean 19,9 (SD 24,2). Resultatet var signifikant med p-verdi <0,001. Bucknall et al. (24) har også målt lengde på sjukehusopphald i dagar. Intervensjonsgruppa hadde median 13 (Range 1-113), og kontrollgruppa hadde median 13 (Range 1-365). Resultatet var ikkje signifikant med p-verdi 0,97.

Dagleg avbrot i sedasjon

Anifantaki et al. (27) har målt lengde på sjukehusopphald i dagar, og fann at intervensjonsgruppa hadde median 31 (Range 5-291). Kontrollgruppa hadde median 21 (Range 5-192). Resultatet var ikkje signifikant med p-verdi 0,16. Studien til Kress et al. (28) har også målt lengde på sjukehusopphaldet i dagar. Intervensjonsgruppa hadde median 13,3 (interkvartilbredde 7,3-20,0). Kontrollgruppa hadde median 16,9 (interkvartilbredde 8,5-26,6). Dette gav eit ikkje-signifikant resultat med p-verdi 0,19. Weisbrodt et al. (29) har også målt lengde på sjukehusopphald i dagar. Intervensjonsgruppa hadde median 20,1 (interkvartilbredde 11,0-41,7). Kontrollgruppa hadde median 18,5 (interkvartilbredde 11,5-31,2). Resultatet var ikkje signifikant, med p-verdi 0,87.

Oppsummert viste ein av to studiar med algoritmestyrt sedasjonsprotokoll signifikant effekt på utfallsmålet lengde på sjukehusopphaldet (23). Denne studien

	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
Anifantaki et al 2009	?	?	-	?	?	?	+
Brook et al 1999	?	+	-	?	+	?	-
Bucknall et al 2008	?	+	-	-	+	+	+
de Jonghe et al 2018	+	+	-	?	+	+	?
Kress et al 2000	+	+	-	-	+	?	+
Mansouri et al 2013	+	?	-	?	-	?	?
Weisbrodt et al 2011	+	+	+	+	+	?	+

Fargekode raud = høg risiko
Fargekode gul = uklar risiko
Fargekode grøn = låg risiko

Figur 3. Risiko for systematiske skeivheiter i inkluderte studiar.

har imidlertid høg risiko for systematiske skeivheiter. Ingen av studiane med dagleg avbrot i sedasjon viste signifikant effekt på dette utfallsmålet.

Risiko for systematiske skeivheiter

Vurderinga av risiko for systematiske skeivheiter i studiane viser at ein av dei inkluderte studiane (29) har låg risiko, to studiar (25, 27) har uklar risiko, medan fire studiar (23, 24, 26, 28) har høg risiko for systematiske skeivheiter. Risiko for systematiske skeivheiter i studiane er presentert i figur 3.

Diskusjon

Det er viktig at heile behandlingsteamet rundt respiratorpasienten har ei felles

oppfatning av kva som er for mykje og kva som er for lite sedasjon for å identifisere kva som er ynskja sedasjon for den aktuelle pasienten (3). Ein utfordring er at det ikkje er nokon universell einigheit om kva som er optimal sedasjonsdjupne, eller kor cut-off verdiane mellom lett og djup sedasjon går. Men det er etter kvart voksande evidens for at minst mogleg sedasjon er gunstig for pasienten sitt utfall etter intensivbehandling (7).

Føremålet med studien var å oppsummere kunnskap om effekten av å bruke sedasjonsprotokoll til sederte respiratorpasientar, både algoritmestyrt sedasjonsprotokoll og dagleg avbrot i sedasjon.

Resultata i denne systematiske oversikta

gjev ingen klare konklusjonar kring effekten av å bruke sedasjonsprotokoll. Det samla resultatet av metaanalysen er signifikant i favør av intervensjonsgruppa, men resultatet ligg tett opp mot nulleffektslinja. I tillegg er graderinga av den samla dokumentasjonen for samanlikninga vurdert til låg kvalitet. Dette på grunn av at ein ser inkonsistens i resultata, og tre av dei inkluderte studiane har høg risiko for systematiske skeivheiter (23, 24, 28), medan to av studiane har uklar risiko (25, 27). Det betyr at det er avgrensa tillit til effektestimaten (18). Ser ein på dei to subgruppene kvar for seg er det ingen signifikant effekt av algorit mestyrt sedasjonsprotokoll eller dagleg avbrot i sedasjon. Sjølv om metaanalysen viser samla signifikant effekt av begge sedasjonsprotokollar, må ein vere merksam på at algorit mestyrt sedasjonsprotokoll og dagleg avbrot i sedasjon er to ulike måtar å styre sedasjon på, og ta omsyn til det når ein vurderer resultatet.

For varigheit av respiratorbehandling fann fire av sju studiar signifikant effekt av sedasjonsprotokoll (23, 25, 26, 28) Imidlertid har desse studiane høg (23, 26, 28) og uklar (25) risiko for systematiske skeivheiter. Det er dermed knytt usikkerheit til om desse effektestimata ligg nær den sanne effekten. Resultata blant utfallsmåla lengde på intensivopphald og lengde på sjukehusopphald varierer og studiane har uklar til høg risiko for systematiske skeivheiter. Det er likevel verdt å nemne at studien til Weisbrodt et al. (29) ikkje fann signifikant effekt av dagleg avbrot i sedasjon på nokre av utfallsmåla, og denne studien har blitt vurdert til låg risiko for systematiske skeivheiter. Det vil seie at resultatet frå denne studien er meir truverdig, og at vi i større grad kan stole på at resultatet speglar verkelegheita (20). På den andre sida er det relativt få deltakarar i alle studiane som undersøker effekten av dagleg avbrot i sedasjon, noko som kan ha bidrege til at dei ikkje har hatt nok styrke til å vise signifikant skilnad.

Som i studien til Aitken et al. (11) fann

vi også at bruk av sedasjonsprotokoll ikkje har signifikant effekt på varigheit av respiratorbehandling eller lengde på intensivopphald og sjukehusopphald. Imidlertid tyder vår systematiske oversikt på at bruk av sedasjonsprotokoll gjev lågare mortalitet enn ingen bruk av sedasjonsprotokoll, i motsetnad til Aitken et al. (11). Våre resultat skil seg også frå Minhas et al. (15), som fann at sedasjonsprotokoll har signifikant effekt på lengde på intensivopphaldet og sjukehusopphaldet, men ingen effekt på mortalitet under sjukehusopphaldet. Dei fann derimot signifikant lågare mortalitet etter 12 månader. Ein grunn til ulike resultat kan være at nyare studier er inkludert i vår systematiske oversikt. I tillegg kjem det ikkje klart fram at Minhas et al. (15) har gradert dokumentasjonen ved hjelp av GRADE, noko som kan bety at den dokumenterte effekten har låg eller moderat tillit. GRADE (30) er nytta i vår systematiske oversikt.

Ingen av dei inkluderte studiane har identiske sedasjonsprotokollar. I tillegg er studiane utført i ulike land, på ulike intensivavdelingar, med forskjellige rutinar og organisering, noko som kan tenkjast å påverke resultatet. Dette kan være moglege forklaringar på kvifor resultata er ulike. Ei svakheit med dei inkluderte studiane er også at kun ein av studiane (26) har ei strukturert vurdering av både smerte og delirium i tillegg til sedasjonsdjupne. Dei resterande studiane nyttar verktøy som vurderer uro og sedasjon, men har ikkje med målevertøy for delirium eller smerte. Basert på nyare kunnskap om intensivbehandling bør ein sedasjonsprotokoll ha med alle desse vurderingane, då uro som skuldast smerte eller delirium ikkje skal behandlast med sedative medikament. I tillegg må farane knytt til immobilitet heile tida vurderast opp i mot nytten av sedasjon for den einskilde pasient (7). Studiane er også utført frå år 1999-2018, og den store medisinske og medisinsktekniske utviklinga kan ha påverka resultata. Det er også verdt å nemne at størst effekt av sedasjonsprotokoll er vist i dei to eldste studiane (23, 28).

Det kan tenkjast at auka fokus på dei skadelege effektane av sedasjon generelt i intensivbehandlinga har gjort at skilnad i mengde og type sedasjon ikkje er så ulik mellom ordinær praksis og ved bruk av sedasjonsprotokoll. Betre respiratorar og ventilasjonsmodus kan også ha hatt same effekt.

Den sederte pasienten er i ein spesielt sårbar situasjon og ikkje i stand til å uttrykke sine behov (3, s. 207). Det vert difor stilt store krav til intensivsjukepleiaren sin kompetanse. Ansvaret for å vurdere og evaluere den behandlinga pasienten får, samt setje i verk tiltak for å unngå komplikasjonar er beskrive i NSFLIS (10) sin funksjons- og ansvarsbeskriving for intensivsjukepleiarar. Det er på bakgrunn av dette behov for eit felles reisepålegg for å bedømme sedasjonsnivå, og vi har i dag fått utarbeida gode hjelpemiddel og skåringsverktøy for å kartlegge sedasjonsnivået (3). Internasjonale retningslinjer har dessutan fokus på å individualisere sedasjon ved hjelp av sedasjonsprotokoll (12). Dette er i tråd med sjukepleieteorien til Virginia Henderson, som understrekar at menneske har dei same grunnleggande behova, men at vi er ulike individ og må behandlast utifrå dei individuelle behova vi har (31). I følge Henderson skal ein hjelpe pasienten med det han ikkje klarer sjølv, og sederte pasientar er gjerne ute av stand til å gjere noko sjølv (32).

Implikasjonar for klinisk praksis og vidare forskning

Mange intensivavdelingar i Noreg har allereie implementert sedasjonsprotokoll i sin praksis. Resultata i denne systematiske oversikten gjev ikkje grunnlag til å endre praksis med sedasjonsprotokoll, då dokumentasjonen og resultata er prega av moderat til låg kvalitet. Samstundes viser fleire av studiane effekt i favør av bruk av sedasjonsprotokoll. Sidan fokus på sedasjonsdjupne er viktig (2) kan protokoll være eit nyttig verktøy hos intensivavdelingar som allereie har innført dette.

For vidare forskning vil det være viktig å sjå på kva faktorar som avgjer val av tilnærming for å sikre trygg lindring av pasienten sine plagar med tanke på val av sedasjon og analgesi, samt ikkje-medikamentelle tiltak. I tillegg er det viktig med studiar av god kvalitet der sedasjonsprotokollen inkluderer både delirium, smerte og inaktivitet som integrerte komponentar for vurdering av behov for tiltak.

Metodiske betraktningar

Denne systematiske oversiktsartikkelen er basert på RCT studiar. RCT vert rekna som det best egna forskingsdesignet når ein skal sjå på effekten av eit tiltak (16). Det vart gjort eit omfattande litteratursøk med vegleing frå forskningsbibliotekar. I tråd med the Cochrane Handbook (19) har vi i utveljingsprosessen vore to personar som uavhengig av kvarandre gjekk gjennom treffa, før vi gjekk gjennom vurderingane av utveljinga, og til slutt sat igjen med dei inkluderte studiane. To personar utførte vidare kritisk vurdering av studiane, før resultatane vart diskutert. I tillegg vart det brukt eit påliteleg verktøy for å vurdere systematiske skeivheiter, som er anbefalt av The Cochrane Collaboration (20). Dataekstraksjon frå dei ulike studiane, samt drøfting av resultatane vart også utført av to personar. Vi har hatt tydelege inklusjonskriterium og ein førehandsbestemt dataekstraksjonsmal. Alle desse forholda har vore ein styrke ved studien, då grundig litteratursøk, samt to personar i utveljing, inklusjon og dataekstraksjon bidreg til å auke intern validitet i den systematiske oversikta. Klåre inklusjons- og eksklusjonskriterier og bruk av anerkjente sjekklister for å vurdere dei inkluderte studiane sin kvalitet aukar oversikta sin eksterne validitet (19). Det vart utført metaanalyse på utfallet mortalitet med subgruppeanalyse for dei ulike protokollane og samanstilling av resultatet. Studiane vart vurdert like nok til å samanstillast, men ein er merksam på at sedasjonsprotokoll og dagleg avbrot i sedasjon er ulike tilnærmingar, og at dette må takast med i vurderinga av resultatet. For utfallsmåla varigheit av respiratorbehandling og lengde på intensiv- og sjukehusopphald vart det

gjort narrativ oppsummering. Dette fordi data var presentert som median og ikkje gjennomsnitt i dei inkluderte studiane. Statistisk vart konsultert angåande metaanalyse basert på median. Då data ikkje var symmetrisk fordelt vart det vanskeleg å utføre metaanalyse. Det vart utført søk i Clinical Trials for å finne studiar som ikkje vart identifisert gjennom systematiske søk. Utover det er det ikkje utført søk etter grå litteratur. Det er heller ikkje utført handsøk i internasjonale tidsskrift. Det kan difor være fare for at relevant litteratur er oversett, noko som er ei svakheit ved denne studien. Ein styrke ved denne systematiske oversikten er at GRADE (30) har blitt nytta for å vurdere kvaliteten på samanlikningane.

Konklusjon

Basert på resultatane i denne systematiske oversikta kan ein ikkje trekkje klare konklusjonar kring effekten av å bruke sedasjonsprotokoll til sederte respiratorpasientar. Metaanalysen som er gjort viser signifikant effekt av sedasjonsprotokoll på overleving, men kvaliteten på dokumentasjonen vart gradert til låg kvalitet. Den narrative oppsummeringa viser sprikande resultat og den metodiske kvaliteten til dei inkluderte studiane varierer for mykje til at ein kan trekkje ein klar konklusjon. Etter vår oppfatning er effekten av sedasjonsprotokoll ikkje dokumentert og det er behov for nye RCT studiar av god metodisk kvalitet for å kunne dokumentere om sedasjonsprotokoll har effekt på mortalitet, varigheit av respiratorbehandling og lengde på sjukehusopphald og intensivopphald. Denne systematiske oversikta er likevel eit viktig bidrag til kunnskapsfeltet innan intensivsjukepleie vedrørende effekt av sedasjonsprotokollar.

Takksigelse

Takk til Torbjørn Flataker Lien for hjelp til utveljing av studiar, dataekstraksjon og kritisk gransking av inkluderte studiar.

Takk til bibliotekar June Audsdotter Stafsnes ved Høgskulen på Vestlandet for hjelp i forbindelse med systematiske artikkelsøk.

Referanser

1. Hyzy RC, McSparron J. Overview of mechanical ventilation [Internet]. UptoDate. 2018. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-mechanical-ventilation?search=ventilator&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. Fuchs B, Bellamy C. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Selection, initiation, maintenance, and withdrawal. UptoDate. 2019. https://www.uptodate.com/contents/sedative-analgesic-medications-in-critically-ill-adults-selection-initiation-maintenance-and-withdrawal?topicRef=1616&source=see_link#H7.
3. Guldbrandsen T. Sedasjon. I: Guldbrandsen T & Stubberud DG. (Red.) Intensivsykepleie. Oslo: Akribe; 2015.
4. Mehta S, McCullagh I & Burry L. Current sedation practices: lessons learned from international surveys. *Anesthesiology clinics* 2011;29(4):607-624. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2011.09.003>.
5. Bakkelund J, Thorsen BH. Respiratorbehandling. I: Guldbrandsen T & Stubberud DG. (Red.) Intensivsykepleie. Oslo: Akribe; 2015.
6. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S & Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002;324(7350):1386-1389. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7350.1386>.
7. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, . . . Alhazzani W. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46(9):825-873. Doi: 10.1097/ccm.0000000000003299.
8. Barr J & Pandharipande PP. The pain, agitation, and delirium care bundle: Synergistic benefits of implementing the 2013 pain, agitation, and delirium guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. *Crit Care Med*

2013;41(9):99-115. Doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16ff0.

9. Colbenson GA, Johnson A & Wilson ME. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. *Breathe* 2019;15(2):98-101. Doi:10.1183/20734735.0013-2019.

10. NSFLIS [Internet]. Funksjons- og ansvarsbeskrivelse for intensivsykepleiere.

<https://www.nsf.no/Content/3653445/Cache=20192005092726/Funksjons%20og%20ansvarsbeskrivelsen%20for%20intensivsykepleiere%20vedtatt%2020september2017.pdf>.

11. Aitken LM, Bucknall T, Mitchell M, Burmesiter E, Keogh SJ. Protocol-directed sedation versus non-protocol-directed sedation to reduce duration of mechanical ventilation in mechanically ventilated intensive care adults and children. *Cochrane Database of systematic reviews* 2018. Doi: 10.1002/14651858.CD009771.pub3. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009771.pub3/epdf/full>.

12. Borkowska M, Labeau S, Schepens T, Vandijck D, Van de Vyver K, Christiaens D, et al. Nurses' sedation practices during weaning of adults from mechanical ventilation in an Intensive Care Unit. *Am J Crit Care* 2018;27(1):32-42. Doi: 10.4037/ajcc2018959 <http://ajcc.aacnjournals.org/content/27/1/32.short>.

13. Woien H, Vaeroy H, Aamodt G & Bjork IT. Improving the systematic approach to pain and sedation management in the ICU by using assessment tools. *J Clin Nurs* 2012;23:1552-1561. Doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04309.x.

14. Berntzen H, Bjork IT, Woien H. "Pain relieved, but still struggling"—Critically ill patients experiences of pain and other discomforts during analgesedation. *J Clin Nurs* 2018;27:223-234. Doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13920>.

15. Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, Salinas PD, Celi LA. Effect of protocolized sedation on clinical outcomes in mechanically ventilated intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings* 2015;90(5):613-623. <https://>

search-proquest-com.galanga.hvl.no/docview/1704368140?rfr_id=info%3Axi%2Fsid%3Aprimo.

16. Forsberg C & Wengström Y. Att göra systematiska litteraturstudier: Värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning, 3. utg. Stockholm, Natur & kultur; 2013.

17. Lefebvre C, Manheimer E & Glanville J. Searching for studies. I: Higgins JPT & Green S. (red.). *The Cochrane Collaboration* 2011. www.handbook.cochrane.org.

18. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. *Handbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: Slik oppsummerer vi forskning*. Oslo: 2015 <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/slik-oppsummerer-vi-forskning>.

19. Higgins JPT & Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. I: Higgins JPT, Green S. (red.) *The Cochrane Collaboration* 2011. www.handbook.cochrane.org.

20. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. I: Higgins JPT, Green S. (red.). *The Cochrane Collaboration* 2011. www.handbook.cochrane.org.

21. Nortvedt MW, Jamtvedt G, Graverholt B, Nordheim LV, Reinar LM. *Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok*. 2. utg. Oslo: Akribes; 2012.

22. Deeks JJ, Higgins JPT & Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. I: Higgins JPT & Green S. (red.). *The Cochrane Collaboration* 2011. www.handbook.cochrane.org.

23. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff RH, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Critical Care Medicine* 1999;27(12):2609-2615. https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1999/12000/Effect_of_a_nursing_implemented_sedation_protocol.1.aspx.

24. Bucknall TK, Manias EJ & Presneill J. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2008;36(5):1444-1450. Doi: 10.1097/CCM.0b013e318168f82d.

25. de Jonghe B, Aboab J, Aissaoui N, Annane D, Audoin C, Baudel

J-L, et al. Impact of oversedation prevention in ventilated critically ill patients: a randomized trial—the AWARE study. *Ann Int Care* 2018;1:93. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0425-3>.

26. Mansouri P, Javadpour S, Zand F, Ghodsbin F, Sabetian G, Masjedi M, et al. Implementation of a protocol for integrated management of pain, agitation, and delirium can improve clinical outcomes in the intensive care unit: A randomized clinical trial. *J Crit Care* 2013;28(6):918-922. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2013.06.019>.

27. Anifantaki S, Prinianakis G, Vitsaksaki E, Katsouli V, Mari S, Symianakis A, et al. Daily interruption of sedative infusions in an adult medical-surgical intensive care unit: randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 2009;65:1054-1060. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.04967.x>.

28. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF & Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-1477. Doi: 10.1056/NEJM200005183422002.

29. Weisbrodt L, McKinley S, Marshall AP, Cole L, Seppelt IM, Delaney A. Daily interruption of sedation in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2011; 20(4). Doi: 10.4037/ajcc2011415.

30. GRADE Working Group [Internet] *Guideline Development Tool (GDT)*. 2016. <http://www.guidelinedevelopment.org/>.

31. Kristoffersen NJ. Teoretiske perspektiver på sykepleie. I: Skaug EA. (red.). *Grunnleggende sykepleie: B.1: Sykepleiens grunnlag, rolle og ansvar*. 2. Utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2011.

32. Henderson V, Mellbye S & Munkeby A. *Sykepleiens natur: En definisjon og dens konsekvenser for praksis, forskning og utdanning: Refleksjoner etter 25 år*. Oslo: Universitetsforlagets sykepleieklassikere; 1998.