

Minskad mortalitet vid sepsis?

II I en artikel, släppt på nätet före ordinarie publicering i *New England Journal of Medicine*, rapporteras en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie där tillförsel av aktiverat protein C vid svår sepsis minskade relativa och absoluta risken för död med 19 procent respektive med 6 procent. Studien avbröts efter en andra interimsanalys med data från 1 520 patienter (totalt 1 728 randomiserade) från 164 centra i 11 länder.

Patienter som uppfyllde kriterierna för klinisk infektion och för systemisk inflammation (systemic inflammatory response syndrome) samt dysfunktion i minst ett organsystem inkluderades. Patienterna randomiserades till att få kontinuerlig infusion under 96 timmar av placebo eller rekombinant humanaktiverat protein C (Drotrecogin alfa activat). Patienterna följdes upp till 28 dagar med primär slutmättningspunkt överlevnad/död. Undersökningar gjordes även av nivåer för D-dimerer, interleukin 6 och protein C samt förekomst av biverkningar.

Flertalet patienter hade infektiöst fokus från lunga eller buk och merparten hade dysfunktion i minst två organsystem. Andelen gramnegativa respektive grampositiva agens var lika inom och mellan grupperna. Protein C-brist förelåg hos 88 procent vid inklusionen.

Tjugoåtta dagar efter inklusionen hade 30,8 procent i placebogrupper av-

lidit jämfört med 24,7 procent i behandlingsgruppen, en minskad dödsrisk på 6,1 procent. Detta motsvarar ett räddat liv för var 16:e behandlad patient.

I analyser av undergrupper med olika sjukdomssvårighetsgrad, ålder, antal förekommande påverkade organsystem, typ av infektion, protein C-aktivitet vid inklusion noterades samma gynnsamma effekt av protein C.

Laboratoriemässigt noterades i behandlingsgruppen lägre plasmanivåer av D-dimerer och interleukin-6 efter påbörjad behandling. Andelen allvarliga biverkningar var lika i grupperna förutom en ökad incidens av allvarlig blödning i protein C-gruppen (3,5 vs 2 procent). Dessa blödningar noterades huvudsakligen hos patienter med riskfaktorer för blödning. Trombotiska komplikationer och uppkomst av nya infektioner skiljde sig inte mellan grupperna.

Kommentar

Sepsis, särskilt om den är intensivvårdskrävande, är fortfarande förknippad med en hög mortalitet (30–60 procent). Tidigare försök att påverka det aktiverade koagulationssystemet och inflammatoriska svaret vid sepsis med t ex antitrombin III har inte visat sig helt konklusiva avseende överlevnad.

Protein C som är en endogen protein har antitrombotiska, profibrinolytiska och antiinflammatoriska egenskaper. Protein C inaktiverar koagulationsfak-

torerna VIa och VIIIa och underlättar fibrinolys samt motverkar trombosbildning. Tidigare studier har visat att protein C-nivåerna har ett prognostiskt värde vid sepsis, och septisk chock hos människor. Experimentella studier har visat gynnsamma effekter såväl profylaktiskt som vid behandling med protein C vid sepsis och det finns även rapporterade fallbeskrivningar rörande såväl barn som vuxna där protein C givits (särskilt vid meningokocksepsis) med gott resultat.

Denna väl genomförda studie är den första kontrollerade fas III-studien där protein C givits och med resultat som är mycket lovande. Noterbart är även att den gynnsamma effekten avseende relativ dödsrisk fanns oavsett om patienterna hade en påvisbar brist av protein C eller inte vilket kan tala för att effekten inte endast är bunden till substitution av aktiverat protein C-brist. Huruvida graden av effekt är beroende av dos, behandlingstid eller tidpunkt när behandlingen startas efter insjuknande återstår dock att utröna.

Hans Blomqvist

hans.blomqvist@stgoran.se

Bernard GR et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.

N Engl J Med 2001; 344(10): 699-709
<http://www.nejm.org>

Hormoners inverkan på brösttätthet

II Avsikten med studien var att undersöka om bröstvävnadens täthet förändrades vid insättande respektive utsättande av hormoner (HRT), men också hur den förhöll sig vid kontinuerligt bruk. 5 212 postmenopausala kvinnor över 40 års ålder inkluderades. Samtliga hade mammografiundersökts två gånger med en 2-bildsundersökning av vardera bröstet. Intervallet mellan undersökningarna varierade mellan 11 och 25 månader. Både östrogener enbart eller i kombination med progesteron angavs som HRT.

Kvinnorna indelades i fyra grupper: a) ingen HRT före någon av undersökningarna, b) HRT vid 1:a men ej vid 2:a undersökningen c) ingen HRT vid 1:a men vid 2:a undersökningen d) HRT vid båda undersökningstillfällena. Radiologerna graderade bröstens täthet i 4 grader från låg täthet med enbart fettväv till mycket tät vävnad. Vid de slutgiltiga analyserna angavs grad 1 och 2 som låg

och grad 3 och 4 som hög täthet. Fyra olika möjligheter fanns således: låg eller hög vid båda undersökningarna respektive minskad eller ökad täthet mellan undersökningstillfällena.

Resultaten visade att kvinnor i grupp a och d hade högre brösttätthet än övriga. En hög täthet kvarstod vid kontinuerligt bruk av HRT. Tätheten minskade för kvinnor i grupp b och ökade för dem i grupp c. Risken för ökad täthet på grund av HRT var större för kvinnor över 70 års ålder än för yngre; 43 procent mot endast 17,9 procent för dem under 60 år och 29,6 procent för mellangruppen.

Författarnas konklusion är att risken för en ökad brösttätthet hos äldre kvinnor på grund av HRT bör beaktas, eftersom ökad täthet kan försvåra mammografi-bedomningen och därigenom minska möjligheterna till tidigdiagnostik, samtidigt som risken för att få bröstcancer ökar med stigande ålder.

Arbetet är intressant eftersom många kvinnor rekommenderas hormoner inte enbart mot klimakteriebesvär, utan även för de övriga positiva effekter som HRT kan medföra. Det aktuella arbetet bekräftar resultat från tidigare publikationer, dvs att HRT i många fall ökar bröstens täthet, men detta arbete visar också att tätheten kvarstår under kontinuerlig hormonbehandling. Effekten av olika typer av HRT har inte analyserats, vilket hade varit intressant, eftersom det är välkänt bland röntgenologer att risken för ökad brösttätthet varierar beroende på vilken typ av HRT, som används.

Gunilla Svane

gunilla.svane@ks.se

Rutter CM et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. JAMA 2001; 285(2): 171-6