

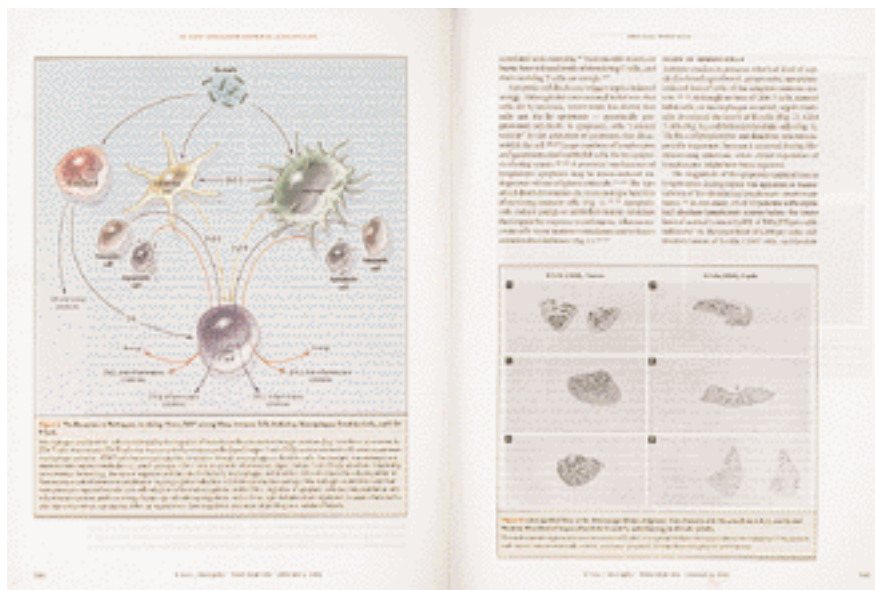
## Sepsis – nya aspekter på immunförsvaret och intensivvårdsbehandlingen

I en välskriven översiktsartikel har Hotchkiss och Karl sammanfattat nya rön om patofysiologin och intensivvårdsbehandlingen vid sepsis. Jag kan varmt rekommendera läsning av denna intressanta och uppdaterade artikel, som lägger tonvikten på patofysiologin, främst immunsvaret, vid sepsis. Vid sepsis föreligger inledningsvis ett hyperinflammatoriskt stadium, och om sepsis-tillståndet kvarstår efterföljs detta av en period med immunsuppression – hypoinflammation.

En tänkbar mekanism för att förklara denna hypoinflammation är ett skifte från inflammatoriskt till antiinflammatoriskt svar hos CD4-T-cellerna, som normalt är programmerade att utsöndra cytokiner med antingen inflammatoriska eller antiinflammatoriska egenskaper. Andra tänkbara mekanismer är sepsisinducerad anergi, apoptosinducerad förlust av CD4-T- och B-celler samt en immunsuppressiv effekt hos de apoptotiska cellerna.

Tankeväckande är att postoperativ sepsis är associerad med defekter i produktionen av både inflammatoriska och antiinflammatoriska cytokiner och att överlevnad korrelerar med att det inflammatoriska, men inte det antiinflammatoriska, svaret återhämtar sig. Vidare har genetiska faktorer visat sig vara av stor vikt för individens svar och risk för död vid infektiösa sjukdomar. Genetisk polymorfism har påvisats för en rad receptorer: TNF, interleukin-1, Fcγ och TLR. Sådan polymorfism kan påverka huruvida en person får ett markerat hyper- eller hypoinflammatoriskt svar på en infektion. Likaså har risken för död hos sepsispatienter länkats till genetisk polymorfism för TNF-α och TNF-β. I artikeln tonar man även ned cytokinernas roll vid sepsis och betonar att alla deras effekter inte är skadliga. Man diskuterar också studier som visar en ny syn på neutrofilens roll vid sepsis och refererar till studier som inte påvisat ökad överlevnad med granulocytokolonistimulerande faktor vid pneumoni.

Ett viktigt påpekande i artikeln är att man vid obduktionsfynd på intensivvårdspatienter noterat att odiagnostiserad eller otillräckligt antibiotikabehandlad infektion är det vanligaste felet, som går att undvika. Obduktionsfynd har också påvisat en diskrepans mellan histologiska fynd (avsaknad av celldöd) och grad av organdysfunktion. Man spekulerar därför över om celler kan aktiveras till att gå på sparlåga vid sepsis. Fe-



Faksimil ur *New England Journal of Medicine* 2003;348:140-1.

ber är vanligt hos intensivvårdspatienter men inte alltid liktydigt med infektion, samtidigt som många patienter, särskilt äldre och njursjuka, inte alltid får feber vid sepsis. Avsaknad av detta och andra tecken på akutfasreaktion vid sepsis är prognostiskt ogynnsamt.

Författarna sammanfattar även de senaste årens behandlingsrön. Aktiverat protein C, intensiv blodsockerkontroll med insulin samt tidig, aggressiv och målinriktad behandling med vätskeinfusion och vasoaktiva och fysiologiska doser av kortikosteroider beskrivs. Samtliga dessa behandlingar har tidigare var för sig kommenterats i *Läkartidningen*.

Sammanfattningsvis kan aktiverat protein C, som har antitrombotiska, antiinflammatoriska och probrinolytiska egenskaper, signifikant minska den absoluta mortaliteten vid svår sepsis och septisk chock. Aktiv blodsockerkontroll med insulin resulterade i såväl lägre mortalitet som morbiditet, enligt en studie. Bland annat minskade insjuknandet i sepsis signifikant, och patienter med bakteriemi hade lägre mortalitet än patienter som behandlades med konventionell regim för blodsockerkontroll. I studien med tidig, aggressiv och målinriktad behandling för att optimera fyllnadstryck, hjärtkontraktilitet, syresättning m m vid svår sepsis/septisk chock påverkades överlevnaden högst signifikant. Fysiologiska doser av kortikosteroider visades också signifikant påverka överlevnaden vid septisk chock, vid vilken relativ binjurebarksvikt vanligen

förekommer. Författarna har en idé om att genom att mäta cirkulerande mängder av inflammatoriska mediatorer kunna värdera vilket stadium av sepsis patienten befinner sig i och därmed kunna styra tillförseln av antiinflammatoriska läkemedel alternativt undvika en försämring om läkemedlen ges i hypoinmun fas. Att utnyttja genetisk information för att identifiera patienter som löper hög risk att utveckla sepsis eller för att individualisera antiinflammatorisk behandling är en annan tänkbar utveckling. Man nämner även kortfattat nya men ännu bara djurexperimentellt prövade läkemedel som interleukin-12, makrofaginhärande faktor och medel som blockerar apoptos hos lymfocyter och gastrointestinala epitelceller.

I artikeln saknar jag ett mer tydligt påpekande av vikten av att välja rätt antibiotika, tidig kontroll (avlägsnande) av infektiöst fokus samt av utvecklingen inom antibiotikaområdet vid sepsis. Som intensivvårdare kan jag möjligen också sakna kommentarer kring användningen av vasoaktiva läkemedel vid septisk chock och plasmaferesens och den kontinuerliga dialysens plats vid svår sepsis/septisk chock.

**Hans Blomqvist**

*hans.blomqvist@stgoran.se*

*Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138-50.*