

Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE)-undersøgelsen. Albumin øger ikke mortaliteten hos intensivpatienter

En undersøgelse med mange aspekter

Professor Anders Larsson, e-mail: an.10762@nja.dk & professor Else Tønnesen

Aalborg Sygehus, Anæstesiologisk Afdeling, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

I 1998 blev der i British Medical Journal (BMJ) publiceret en systematisk oversigt (*review*) om brug af human albumin til kritisk syge patienter. Artiklen fik betydelige behandlingsmæssige konsekvenser, idet hospitalernes albuminforbrug faldt meget [1, 2]. Resultatet af den systematiske oversigt var, at anvendelse af albumin kunne forbindes med øget mortalitet. Øgningen var 6% med et konfidensinterval mellem 3% og 9%. Resultatet blev gjort til genstand for mange spørgsmål, men blev stærkt forsvaret af Cochrane-reviewerne [2-4]. Således skrev *Iain Chalmers* fra det engelske Cochrane Center i et »Letter to the editor« i BMJ: *What would I want if I or someone I cared for was critically ill? If I survived, I would attempt to sue anyone who had given me an infusion of albumin; and I would not give my informed consent to take part in a randomised trial* [3].

Skønt man ved en efterfølgende metaanalyse [5] ikke kunne bekræfte resultatet fra Cochrane-reviewet, var konklusionen af metaanalysen dog ikke solid nok til at »frikende« albumin. Metaanalysen foranledigede, at australske og new zealandske intensivister initierede en prospektiv, randomiseret, blindet og kontrolleret undersøgelse af væskeopretning, hvor patienter i den ene behandlingsarm blev behandlet med 4% human albuminopløsning og i den anden med isotont saltvand (0,9% NaCl) [6]. Kravet var en 3% mortalitetsforskel med en statistisk styrke på 90%. Undersøgelsen Saline versus Albumin Fluid Evaluation study (SAFE) blev monitoreret af en uafhængig komité. SAFE gennemførtes i perioden fra november 2001 til juni 2003. Der blev inkluderet 6.997 patienter på 16 intensivafdelinger i Australien og New Zealand. Væsken - albumin eller saltvand - blev indgivet i en mængde, som var netop tilstrækkelig til at opnå en nødvendig klinisk effekt. Dette bevirkede, at de patienter, som blev randomiseret til 0,9% NaCl, hver dag, i de første to dage fik ca. 0,5 l mere end patienterne i albumingruppen.

Studiets primære endepunkt var mortaliteten efter 28 dage.

Sekundære parametre var antal organsvigt, dialysebehandling, respiratordage og indlæggelsestid på intensivafdeling og på sygehus. Patienter, som døde inden for 28 dage, blev også genstand for analyse af seks forudvalgte undergrupper: ± traume, ± svær sepsis samt ± akut respirationssvigt ved indlæggelsen.

Undersøgelsen omfattede alle patienter over 18 år indlagt på intensivafdeling, når den indlæggende læge vurderede, at patienterne havde behov for væskeopretning. Patienter, som havde gennemgået hjertekirurgi eller levertransplantation, og patienter med brandskader blev ekskluderet. Hvad fandt man så? Der var ens 28-dages-mortalitet i de to grupper, 20,9% i albumingruppen og 21,1% i NaCl-gruppen med en relativ risiko (albumin kontra NaCl) på 0,99 og med et konfidensinterval på 0,91-1,09. Der var heller ingen forskel grupperne imellem på antallet af organsvigt, dialysebehandling, respiratordage og indlæggelsestider på intensivafdeling eller på sygehus.

Resultatet af denne velgennemførte multicenterundersøgelse modsiger således Cochrane-reviewets resultat [1], idet der ikke blev fundet evidens for, at albumintilførsel leder til højere mortalitet i en blandet gruppe intensivpatienter. Samtidig er der intet, der støtter brugen af albumin til væskeopretning hos kritisk syge patienter.

SAFE-studiet er banebrydende. Først og fremmest fordi det er den første undersøgelse inden for intensiv medicin, som er initieret og ledet af læger, og som er ganske frigjort fra kommercielle interesser, og hvor det er lykkedes at indrulle mange patienter på kort tid. Et så flot arbejde og samarbejde burde inspirere os i Norden til tilsvarende præstationer. Forhåbentlig kan den spæde begyndelse til et nordisk forskningsnetværk i Scandinavian Critical Care Trials Group (www.SCCTG.org) blive starten.

Resultatet fra multicenterundersøgelsen er værdifuldt for den klinisk arbejdende intensivlæge, uafhængig af om man tolker resultaterne således, at albumin er et sikkert præparat, eller at albumin ikke har nogen fordele frem for isotonisk NaCl. Men mon ikke den betydelige prisforskel på albumin og saltvand vil minimere brugen af albumin i intensivt regi.

Litteratur

1. Cochrane injuries group albumin reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

2. Roberts I, Edwards P, Mclelland B. More on albumin: use of human albumin in UK fell substantially when systematic review was published. *BMJ* 1999; 318:1214-5.
3. Human albumin administration in critically ill patients. *BMJ* 1998;317:882-6.
4. Götzsche PC. Why we need a broad perspective on metaanalysis. It may be crucially important for patients. *BMJ* 2000;321:585-6.
5. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
6. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Overlæge Henrik Steen Andersen:***Mental health in prison populations**

A review – with special emphasis on a study of Danish prisoners on remand



Disputatsen er udarbejdet på baggrund af syv originalartikler i samarbejde mellem Psykiatrisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, og Justitsministeriets Retspsykiatriske Klinik.

Undersøgelsen var en longitudinel undersøgelse af isolerede og ikkeisolerede varetægtsarrestanter. Prævalensdata bekræftede høj psykiatrisk morbiditet generelt, og i særdeleshed af afhængighedssyndromer. Lidelser i det skizofrene spektrum, såvel som angsttilstande og affektive lidelser, var hyppige og sammenlignelige med internationale fængselsundersøgelser.

Prævalens af psykopati var sjældnere end i nordamerikanske undersøgelser, men sammenlignelig med europæiske studier. Social dysfunktion og tidligere suicidalforsøg fandtes hyppigere jo højere psykopatiscore, mens komorbiditet med andre psykiske lidelser inkl. stofafhængighed var hyppigst blandt medium højt scorende på grad af psykopati.

Heroin var det foretrukne misbrugsstof blandt danske arrestanter med afhængighedssyndromer. Tendensen i den vestlige verden mod højere prævalens af rygeheroinafhængighed blev ikke genfundet, formentlig som følge af selektionsbias. De injektionsheroinafhængige var mere dysfunktionelle på de fleste områder, om end det psykosociale funktionsniveau umiddelbart op til fængslingen var på samme lave niveau uanset administrationsform.

Den tidlige fængslingsfase udgør en vulnerabel fase med 15% risiko for at udvikle en incident psykiatrisk forstyrrelse blandt almindelige varetægtsarrestanter og den dobbelte risiko blandt isolationsfængslede. Forstyrrelserne var primært tilpasningsreaktioner af moderat sværhedsgrad. En anden indikation af højere stress forbundet med isolationsfængsling var en højere, og over tid stigende, relativ risiko for, at en ind-

læggelse på fængselshospitalet var på psykiatrisk indikation, hvis man var isolationsfængslet i forhold til ikkeisolation. Kvantitative mål for psykopatologi viste forskelligt forløb blandt isolerede over for ikkeisolerede. I løbet af de første fængslingsmåneder oplevede de ikkeisolerede faldende scorer på psykopatologiske mål, mens de isolerede var uændrede. Ved overgang fra isolation til ikkeisolation skete der et fald i scorer. Isolationsfængslingen fandtes at være den mest sandsynlige forklaring på forskellene i incidens og symptomudvikling mellem isolerede og ikkeisolerede. Validiteten af GHQ-28 som screeningsinstrument var kun moderat god, og for at undgå lav specificitet bør *cut-off* af testen øges.

Forf.s adresse: Psykiatrisk Klinik, H:S Rigshospitalet, afsnit 7122, Blegdamsvej 15, DK-2100 København Ø. E-mail: hsa1@rh.dk
Forsvaret finder den 29. oktober 2004, kl. 14.00, Anneksauditorium A, Studiestræde 6.
Opponentter: Annette Gjerris og Lars Kessing.

*Overlæge Dorte Lisbet Nielsen:***Mechanisms and functional aspects of multidrug resistance in Ehrlich ascites tumour cells**

Disputatsen er baseret på otte arbejder og en sammenfattende redegørelse og udgår fra Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev.

Tumorcellers resistens over for cytostatika udgør et stort behandlingsmæssigt problem. En række cellulære mekanismer kan mediere resistens over for kemoterapi blandt andet: ABC-transportproteinerne (*ATP binding cassette transporters*); P-glycoprotein (PGP), der bliver kodet af generne: *mdr1a* og *b*, multidrug resistance-associated protein 1 (*mrrp1*) og mitoxantron resistensproteinet (*mrxr/bcrp/abcp/abcg2*). Disse proteiner pumper aktivt kemoterapeutika ud af cellen. Formålet med studiet var dels at identificere faktorer, der influerer på ekspresionen af resistensproteinerne, dels at undersøge deres transportegenskaber. Den murine Ehrlich ascitestumorcellelinje anvendtes som eksperimentel model.

Luria-Delbrücks fluktuationsanalyse er en kombineret eksperimentel og statistisk metode, der giver mulighed for at bestemme, om resistente celler er opstået ved mutation eller adaptation. Ved anvendelse af analysen fandtes det, at et moderat selektionstryk (daunorubicin) giver spontane mutationer.

Selektion i en kombination af kemosensitiser (verapamil eller cyclosporin A) og cytostatika viste, at tilstedeværelse af kemosensitiser i selektionsmediet nedsatte ekspresion af *mdr1a* og PGP. Selektion med cyclosporin A forsinkede desuden resistensudviklingen.

Strålebehandling førte til øget ekspresion af såvel PGP som *mrrp1*. Trods øget PGP fandtes ingen ændringer i *mdr1a*- og *mdr1b*-mRNA. Lignende resultater er beskrevet af andre og