

Nitrogenoxidsyntasehæmmer-behandling ved septisk shock

Barnet og badevandet

Læge Kirsten Møller &
professor Peter Skinhøj, e-mail: skinhoej@rh.dk

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken

Shock forekommer hos ca. 25% af de patienter, der har svær sepsis, og er relateret til en mortalitet på ca. 50% [1]. Et vigtigt led i patogenesen er en øget produktion af nitrogenoxid [NO], en potent vasodilator, via inducibel NO-syntase (iNOS). Dette medfører perifer vasodilatation, nedsat middelarterietryk (MAP) og øget hjerteminutvolumen; NO hæmmer endvidere den mitokondrielle respirationskæde og myokardiefunktionen direkte.

Der findes farmaka, der i forskellig grad hæmmer iNOS og de to andre isoformer af NOS (eNOS og nNOS). Indgift af NOS-hæmmere til patienter med septisk shock er blevet betragtet som et muligt columbusæg, der kan revertere shocktilstanden og dermed bedre overlevelsen. Et fase II-studie [2, 3], som udførtes i randomiseret, dobbeltblindt multicenterdesign, inkluderede voksne med septisk shock, som i op til 72 timer blev behandlet med infusion af den uspecifikke NOS-hæmmer N^G-monomethyl-L-argininhydroklorid (L-NMMA=546c88) (n=156) eller placebo (n=156). Målet var et MAP på ≥ 70 mmHg, og *cardiac index* skulle holdes ≥ 3 l pr. min pr. m²; det var tilladt at supplere med noradrenalin, dopamin og dobutamin. L-NMMA havde forventede biokemiske og hæmodynamiske virkninger: reduceret P-nitrat, øget MAP, øget systemisk og pulmonal vaskulær modstand, øget iltekstraktion og nedsat hjerteminutvolumen. Revertering af shock inden for 72 timer sås hos 40% af de L-NMMA-behandlede og hos 24% af de placebobehandlede (P=0,004). Selv om antallet af bivirkninger var lige stort i begge grupper, var antallet af bivirkninger relateret til studiemedicinen højere blandt de L-NMMA-behandlede end i placebogruppen, og forværret pulmonal hypertension sås hyppigere blandt L-NMMA-behandlede end i placebogruppen. Overlevelsen efter 28 dage var 53% i behandlingsgruppen vs. 51% i placebogruppen (nonsignifikant).

For det efterfølgende fase III-studie [4] beregnede man et deltagerantal på 4.400 for at påvise en 10% relativ reduktion i mortaliteten efter 28 dage med en placebmortalitet på 50%. Studiet blev imidlertid standset efter inklusion af 797 personer, hvoraf 439 fik L-NMMA og 358 placebo. Årsagen var, at

en interimanalyse på dette tidspunkt fandt en konsistent og signifikant højere dødelighed blandt de L-NMMA-behandlede end i placebogruppen, 59% vs. 49% (p=0,001) efter 28 dage. Hyppige dødsårsager i grupperne var refraktært shock (36% vs. 25%), multiorgansvigt (27% vs. 41%), kardial dysfunktion (14% vs. 6%) og respiratorisk dysfunktion (12% vs. 12%). Bivirkninger (19% vs. 8%) og alvorlige bivirkninger (10% vs. 5%) relateret til studiemedicinen forekom signifikant oftere i behandlingsgruppen.

Kommentar

Trods de intenderede virkninger på NO-produktion og hæmodynamik steg mortaliteten hos patienter med septisk shock, der fik L-NMMA mhp. at opretholde MAP ≥ 70 mmHg. Der er mange mulige årsager.

Diskussionen om, hvad det er vigtigst at opretholde ved svær sepsis – tryk eller perfusion – er ikke ny. Overlevelsen synes at øges, når patienter med svær sepsis behandles tidligt og aggressivt med hæmodynamiske mål, der ud over et MAP ≥ 65 mmHg inkluderer dobutamin-infusion for at opretholde en høj centralvenøs saturation [5]. Selv om lavt blodtryk er en prædikator for mortalitet, og det er almindelig klinisk praksis at stile efter en bestemt værdi af MAP, er det altså muligt, at effekten af MAP helt eller delvis medieres gennem en effekt på perfusionen. I så fald vil det svare til at smide barnet ud med badevandet, hvis man hos den septiske patient øger MAP med en potent vasokonstriktor som L-NMMA, altså på bekostning af perfusionen. En alternativ forklaring er, at den øgede vaskulære modstand i både lunge- og systemkredsløbet har medført en kritisk øget belastning af højre hhv. venstre ventrikel.

L-NMMA er en uspecifik NOS-inhibitor. NO har mange funktioner, inkl. opretholdelse af den normale homøostase og bakteriedrab, og en generelt hæmmet NO-produktion kan tænkes at have haft skadelige effekter, der overskyggede den potentielt gavnlige effekt på iNOS ved septisk shock. En specifik hæmning af iNOS er muligvis et mere rationelt tiltag. Det er også muligt, at NOS-inhibition er gavnligt i visse kargebeber, men skadelig i andre. Endelig bør effekten af L-NMMA hhv. NOS-hæmning på myokardiefunktionen ved sepsis belyses yderligere, set i lyset af den øgede forekomst af kardial dysfunktion i den L-NMMA-behandlede gruppe.

Resultaterne publiceres mere end fem år efter at fase III-studiet blev standset. Det er utænkeligt, at et tilsvarende læge-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

middelstudie, der viste gavnlige effekt, ville være fem år undervejs. Der er dog grund til tilfredshed med, at studiets præmisser og fund omsider offentliggøres. Set fra patientsengen er »negative« studier nøjagtig lige så vigtige som »positive«.

Litteratur

1. Bochud P-Y, Calandra T. Science, medicine, and the future: pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003;326:262-6.
2. Watson D, Grover R, Anzueto A et al, on behalf of the Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor N^G-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:13-20.
3. Bakker J, Grover R, McLuckie A et al, on behalf of the Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor N^G-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:1-12.
4. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21-30.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al, and Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Lene Hyldahl Olesen:

Molecular changes in acute myeloid leukemia

Towards a framework for prognostication

Dette ph.d.-studium er udgået fra Hæmatologisk Afdeling og udført på Immunhæmatologisk Laboratorium, Århus Amtssygehus. Der diagnosticeres årligt ca. 200 tilfælde af akut myeloid leukæmi (AML) i Danmark. Trods flerstofskemoterapi er langtidsoverlevelsen selv hos yngre (<65 år) patienter kun 40-50%.

Ved AML er der påvist en række molekylære forandringer, og afhandlingens formål har været at vurdere den relative betydning af disse med henblik på bedre at kunne prognosticere den enkelte patient.

Mens jeg i de to første arbejder validerede molekylære analyser laboriemæssigt, har jeg i det afsluttende arbejde foretaget en retrospektiv undersøgelse af 250 patienter. Jeg sammenlignede demografiske og kliniske data med molekylære data, heriblandt balancerede translokationer (multiplex PCR-analyse), duplikationer (FLT3 og MLL) og promotermetylering (for udvalgte tumorsuppressorgener). Ydermere undersøgte jeg ekspresionen af multirugresistens- og apoptose-relaterede gener med real-time kvantitativ (RQ) PCR.

I univariat Cox-regressionsanalyse fandt jeg, at balancerede translokationer kunne prædikere den samlede overlevelse, samt at promotermetylering var associeret med favorabel prognose. I den multivariate Cox-regressionsanalyse fandt jeg ydermere, at balancerede translokationer, også efter korrektion for alder og leukocyttal, var af størst prognostisk betyd-

ning, samt at FLT3 ITD var forbundet med uafhængig dårlig prognose.

Disse fund kan føre til en mere individualiseret behandling af patienter med AML.

Forf.s adresse: Bronzealdervænget 23, DK-8210 Århus V.

E-mail: lene.hyldahl.olesen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 19. marts 2004, kl. 14.00, Auditorium 1, Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade 2, Århus.

Bedømmere: David Grimwade, England, Ove Juul Nielsen og Torben Palshof.

Vejledere: Peter Hokland, Jan Maxwell Nørgaard og cand.scient. Per Guldberg.

Læge Jonas Peter Eiberg:

Ultralyddiagnostik af underekstremitetsiskæmi

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Karkirurgisk Klinik, H:S Rigshospitalet og er baseret på fire originale arbejder.

Undersøgelsens overordnede formål var at undersøge Doppler-ultralyd som den primære diagnostiske undersøgelse af patienter med underekstremitetsiskæmi, specielt med henblik på at kortlægge mulighederne for revaskularisering, kirurgisk eller endovaskulært.

Undersøgelsen viser, at Doppler-ultralyd af de suprapopliteale segmenter kan implementeres i den daglige karkirurgiske diagnostik af UE-iskæmi, ligesom sygeplejersker og læger kan oplæres i denne metodologi. Ultralyddiagnostik af krurale og pedale segmenter kræver derimod betydelig rutine, og må derfor holdes på relativt få »hænder«. Ved sammenligning mellem arteriografi og Doppler-ultralyd, fandtes både god overensstemmelse og reproducerbarhed.

Desuden har Doppler-ultralyd i nogle tilfælde kunnet supplere arteriografien ved at påvise åbne cruskar – cruskar som arteriografien ikke kunne visualisere, hvorved enkelte patienter har undgået amputation.

Ultralydkontraststof kan forbedre den diagnostiske værdi af Doppler-ultralyd ved visualisering af særligt vanskelige arterielle segmenter.

I forbindelse med studiet, er en »screeningstest« af det aorto-iliakale segment udviklet. Metoden er fundet både præcis ved sammenligning med arteriografi, ligesom metoden er fundet let at lære for en ultralyd-uerfaren karkirurg.

Konklusion: Doppler-ultralyd af UE-iskæmi er en noninvasiv, pålidelig og reproducerbar metode som kan supplere og eventuelt erstatte arteriografi forud for arterielle rekonstruktioner. Metoden kræver dog rutineret personale, specielt til diagnostik af arterier på underben og fod.

Forf.s adresse: Jacob Bulls Allé 94A, DK-2860 Søborg. E-mail: jonas@eiberg.org

Forsvaret finder sted den 23. marts 2004, kl. 14.00, Auditorium A, Tejlumbyg-

ningen, Frederik V's Vej 11, København.

Bedømmere: Michael Bachmann Nielsen, Henrik Sillesen og Peter Rørdam.

Vejleder: Torben V. Schroeder.