

# Risk med strikt glukoskontroll och hydroxietylsterkelse vid svår sepsis

## Vanliga intensivvårdsbehandlingar sätts nu ifråga



**LARS BERGGREN**, docent, överläkare, intensivvårdsavdelningen, Universitetssjukhuset, Örebro; CAMTÖ, Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro  
lars.berggren@orebroll.se

Sedan början av 2000-talet tillämpas strikt blodglukoskontroll med kontinuerlig insulininfusion på de flesta intensivvårdsavdelningar i Sverige. Det vetenskapliga underlaget för detta har främst varit en mycket uppmärksammad studie från Leuven i Belgien av Greet Van den Berghe och medarbetare [1]. Studien visade att noggrann blodglukoskontroll, 4,4–6,1 mmol/l, reducerade både mortalitet och morbiditet hos kirurgiska intensivvårdspatienter.

På kort tid anammades detta behandlingskoncept närmast globalt. Det extrapolerades dessutom till patienter med sepsis och septisk chock, trots att dessa tillstånd inte specifikt studerats, och det blev en del av de internationella behandlingsriktlinjerna i Surviving sepsis campaign.

### VISEP bekräftar tidigare fynd

Ungefär samtidigt publicerades en studie från Frankrike av Frederique Schortgen och medarbetare av hydroxietylsterkelse (HES) som volymsubstitution vid svår sepsis [2]. En HES-lösning (medelmolekylvikt 200 Da, substitutionsgrad 0,60–0,66) jämfördes med en gelatinbaserad lösning. Den visade att användningen av HES var en oberoende riskfaktor för utveckling av akut njursvikt.

Trots att studien publicerades i en mycket ansedd tidskrift, uppmärksammades resultaten dock i liten utsträckning inom intensivvården, och i dag torde HES vara den helt dominerande kolloidlösningen vid akut volymsubstitution inom svensk intensivvård.

I en nyligen publicerad undersökning (VISEP-studien) har både strikt glukoskontroll och volymsubstitution med

HES studerats i en och samma studiepopulation: patienter med svår sepsis [3]. Den har en relativt ovanlig men vedertagen design. Studien bekräftar både de tidigare fynden att HES vid svår sepsis kan öka frekvensen av akut njursvikt och att strikt glukoskontroll ökar risken för allvarlig hypoglykemi, utan samtidigt behandlingsvinster i form av minskad mortalitet och morbiditet.

Båda delstudierna avbröts i förtid, glukosstudien på grund av säkerhetsskäl och frånvaro av effekt och HES-delen på grund av ökad frekvens njursvikt vid interimsanalysen. Resultaten är sådana att det finns starka skäl att överväga förändringar i den nuvarande terapitraditionen.

### Positiva resultat kunde inte bekräftas

Sepsis, och i synnerhet septisk chock, är förenat med påtagliga metabola och hormonella förändringar, som medför ökad energiomsättning, omfattande katabolism och förändrat substratutnyttjande med hyperglykemi. Dessa förändringar kan ses som adaptiva och som delar av det fysiologiska stresssvaret.

Mer långvarig hyperglykemi hos intensivvårdspatienter har dock satts i samband med ökad infektionskänslighet, polyneuropati och multipel organsvikt. Långvarig hyperglykemi ska alltid behandlas, frågan är till vilken nivå. Det är således en logisk konsekvens att studera glukoskontroll med insulininfusion som ett sätt att minska dessa intensivvårds-komplikationer.

Greet Van den Berghes studie av strikt normalisering visade en absolut mortalitetsminskning på 4 procentenheter, från 11 till 7 procent, eller en relativ riskreduktion på nästan 40 procent [1]. Studien har dock kritiserats på flera punkter; huvuddelen av patienterna var postoperativa hjärtkirurgiska patienter, de fick en hög glukostillförsel, en stor andel patienter hade parenteral nutrition, det förelåg en relativt hög mortalitet i för-

hållande till svårighetsgrad, studien var icke-blindad och utfördes på en enda intensivvårdsavdelning.

En förnyad studie av medicinska intensivvårdspatienter gjord av samma grupp kunde inte bekräfta de positiva resultaten [4]. I själva verket var mortaliteten hos de patienter som vårdades mindre än 3 dagar högre i behandlingsgruppen. Hos de patienter som vårdades mer än 3 dagar förelåg dock en absolut mortalitetsminskning på 9,5 procentenheter. I gruppen som helhet fanns dock inga skillnader i mortalitet.

Båda studierna var stora, 1 568 respektive 1 200 patienter. Det fanns emellertid en ökad frekvens hypoglykemi i behandlingsgruppen, som dock inte tillskrevs någon mer avgörande betydelse av författarna.

### Ingen överlevnadsvinst, enligt VISEP

Den aktuella VISEP-studien visade däremot inga fördelar vid svår sepsis med strikt glukoskontroll jämfört med en mindre strikt, som tillät blodglukos upp till 11 mmol/l; 28-dagarsmortaliteten var densamma i båda grupperna (24,7 procent respektive 26,0 procent i kon-

### SAMMANFATTAT

En vanlig intensivvårdsbehandling är strikt glukoskontroll och användning av hydroxietylsterkelse (HES) som plasmasubstitution. Detta rekommenderas även vid svår sepsis. Evidensen för detta har dock varit begränsad.

En ny studie, VISEP, har dock visat att det inte finns några behandlingsvinster i termer av mortalitet eller morbiditet med strikt glukoskontroll (4,4–6,1 mmol/l) och att risken för hypoglykemi ökade med en faktor på 4–6. HES-behandling gav också ökad risk för njursvikt och dialysbehov vid svår sepsis. I högre doser medförde den även ökad mortalitet.

Det finns således starka skäl för att modifiera målvärdena för glukos uppåt för att undvika hypoglykemi och att även vara återhållsam med HES vid behandling av svår sepsis för att minska risken för akut njursvikt.

trollgruppen). Det förelåg heller inte någon skillnad avseende frekvens njursvikt och dialys, användning av vasopressorer eller antal ventilatorfria dagar. Studien avbröts emellertid av säkerhetsskäl på grund av en signifikant ökad frekvens hypoglykemi i behandlingsgruppen: 17,0 procent mot 4,1 procent, eller NNH (number needed to harm) på 8. Frekvensen svår hypoglykemi och antalet hypoglykemiepisoder som klassificerades som livshotande var också högre i behandlingsgruppen.

Slutsatsen i VISEP-studien blev att strikt glukoskontroll (4,1–6,6 mmol/l) endast ökar frekvensen allvarliga hypoglykemiepisoder och inte medför någon överlevnadsvinst. Studien kan dock kritiseras, eftersom den inte var blindad, studiedesignen okonventionell och antalet deltagande avdelningar relativt stort med färre än 30 patienter per avdelning under mer än 2 år.

Blindning kan vara svår att genomföra av uppenbara skäl, interaktion mellan de båda studerade interventionerna har uppmärksammats och avvisats och trots en möjlig ovana vid insulinbehandling, förelåg en likartad frekvens av hypoglykemiepisoder som i Van den Berghes studier. Risken för hypoglykemi ökar med en faktor på 4–6 vid denna typ av strikt blodglukoskontroll.

Någon rekommendation om lämplig blodglukosnivå för patienter med svår sepsis ger inte VISEP-studien.

## Kliniska slutsatser kan dras

De kliniska slutsatser som kan dras från de tre stora studier som publicerats hittills rörande glukoskontroll är att strikt glukoskontroll (4,1–6,6 mmol/l) inte ökar överlevnaden hos medicinska intensivvårdspatienter i allmänhet eller hos patienter med svår sepsis. En normalisering av blodglukos utsätter medicinska intensivvårdspatienter och patienter med svår sepsis för en ökad risk för hypoglykemi.

På intensivvårdsavdelningen vid Universitetssjukhuset i Örebro har vi tolkat nuvarande kunskapsläge så att under de första 3 dagarna tolereras blodglukos upp till 10–11 mmol/l, medan hos intensivvårdspatienter som vårdas mer än 3 dagar bör blodsockernivåerna vara lägre, 6–8 mmol/l. Det förefaller farligare att ligga nära hypoglykemigränsen än över motsvarande gräns för hyperglykemi.

## Volymsubstitution vid svår sepsis oklar

Snabb målinriktad volymsubstitution är en viktig grundprincip vid behandling av svår sepsis och minskar mortaliteten. Det råder emellertid sedan länge oklar-

het om vilken typ av vätska som ska ges, kolloid eller enbart kristalloid lösning. I Sverige har ofta en blandad uppvätskning med både kristalloid och kolloid lösning tillämpats. Under senare år har användningen av HES ökat på bekostnad av dextran. De tidigare fynden att HES, som volymexpander vid svår sepsis, är en oberoende riskfaktor även för uppkomst av akut njursvikt [3] har endast i liten utsträckning uppmärksammats kliniskt. Frekvensen njursvikt ökade från 23 procent i kontrollgruppen som behandlades med gelatinlösning till 42 procent i gruppen som fick HES.

## Studie av HES vid svår sepsis avbröts

Den andra delen av VISEP-studien jämförde vätskebehandling med HES och Ringer-laktat vid svår sepsis. Studiepopulationen var densamma som vid studien av strikt glukoskontroll. Studiedesignen var en s k two-by-two factorial design. Denna del av studien var också oblandad men randomiserad. Studiegruppen fick enbart HES 200/0,5 som vätsketerapi, en terapi som sannolikt inte är rutin i Sverige. Det primära resultatmättet var även här mortalitet efter 28 dagar.

Studien avbröts vid den första interimsanalysen på grund av ökad frekvens njursvikt i behandlingsgruppen, 34,9 procent mot 22,8 procent i kontrollgruppen. Patienterna i studiegruppen fick kumulativt nästan 5 l (70,4 ml/kg kroppsvikt) HES jämfört med 6,5 l Ringer-laktat i kontrollgruppen. HES-dosen måste betraktas som mycket hög. Behandlingseffekten mätt i hemodynamiska variabler som blodtryck och centralvenös saturation var lika mellan grupperna. Normaliseringen av centralt ventryck var dock långsammare i kontrollgruppen.

Det var ingen skillnad i mortalitet (26,7 respektive 24,1 procent) mellan grupperna efter 28 dagar. Det fanns dock en signifikant skillnad i mortalitet mellan de patienter som fick en hög dos HES, mer än 20 ml/kg/dygn, och de som fick en lägre dos. I en post hoc-subgruppsanalys fanns ett direkt samband mellan den kumulativa dosen HES och både mortalitet vid 90 dagar och risk för dialys. Något sådant samband fanns inte i Ringer-laktatgruppen.

## Återhållsamhet med HES tillrådligt

Även om man bortser från de mycket höga doser HES som gavs, var frekvensen njursvikt vid 90 dagar signifikant högre även i gruppen som fick låg dos HES, 30,9 procent jämfört med 21,7 procent i Ringer-laktatgruppen. Frekvensen dialys var också högre i HES-gruppen.

Etiskt är det dock anmärkningsvärt att högre doser än de rekommenderade tillåtits i en klinisk studie. En studie måste naturligtvis både följa tillverkarens dosrekommendationer och studera den aktuella kliniska behandlingspraxis som råder. VISEP-studien har inte gjort det.

Slutsatsen som drogs i studien var tämligen drastisk: 10-procentig HES 200/0,5 är skadlig och orsakar i rekommenderade doser njursvikt, och i högre doser ger den även ökad 90-dagarsmortalitet hos patienter med svår sepsis. Lösningen har ingen plats i behandlingen av svår sepsis.

Den vanligaste HES-lösningen i Sverige är emellertid 6-procentig med medelmolvikt 130 Da och substitutionsgrad 0,4. Denna lösning anses vara mindre njurtoxisk och ge mindre grad av ackumulering. Det är dock möjligt att HES-molekylen i sig medför ökad risk för njursvikt oberoende av molekylvikt och substitutionsgrad [5].

VISEP-studiens författare anser att alla HES-lösningar ska undvikas till patienter med svår sepsis och även till intensivvårdspatienter i allmänhet. HES-behandling i andra intensivvårdssituationer har dock inte studerats i VISEP.

I Sverige är det emellertid ovanligt att enbart använda kolloid som akut vätske-substitution vid svår sepsis. Det finns trots det skäl att vara återhållsam med HES som volymsubstitution vid svår sepsis, och framför allt bör rekommenderade doser inte överskridas innan kunskapsläget klarlagts ytterligare. Det är angeläget att även de moderna HES-lösningarna studeras i väldefinierade kliniska studier med avseende på njurtoxicitet och användning vid svår sepsis.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lars Berggren har under 2007 erhållit föreläsararvode från Kabi-Fresenius AB.*

## REFERENSER

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
2. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357:911–6.
3. Brunkhorst F, Engel C, Bloos F, Meier-Hellman A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–39.
4. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449–61.
5. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:721–38.