

Velkommen til februar udgaven af DASAIMs e-journal club Intensiv.

Vi lægger stærkt ud med et længe ventet studie som har fået meget stor opmærksomhed

Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock

N Engl J Med. 2018 Jan 19. doi: 10.1056/NEJMoa1705835. [Epub ahead of print]

PMID: 29347874

[Link til artiklen:](#)

[Link til live præsentation af studiet:](#)

Introduktion:

Steroid terapi til patienter med svær sepsis og septisk shock har længe været meget omdiskuteret. De originale studier har vist modstridende resultater og metanalyser har også vist modstridende resultater pga. inklusion af forskellige studier.

The Surviving Sepsis Guidelines anbefaler aktuelt hydrokortison 200mg/dag til patienter med septisk shock, hvor hæmodynamisk stabilitet ikke kan opnås med væske og vasopressor behandling. (weak recommendation, low quality of evidence)

Flere studier har dog vist at behandling med steroid medfører hyperglykæmi, hypernatriæmi og nogle studier har også vist at det kan øge risikoen for sekundære infektioner.

Hypotese: Behandling med hydrokortison reducerer mortaliteten i patienter med septisk shock sammenlignet med placebo.

Metode:

Multicenter, blindet, randomiseret, investigator-initieret, parallel-gruppe studie.

Inklusionskriterier: >18 år, mekanisk ventileret, sepsis og vasopressor > 4timer.

Studiet gjorde brug af Sepsis-2 definition, men en post-hoc analyse jvf Sepsis-3 definitionen medførte ingen ændringer.

I modsætning til tidligere studier blev patienter som havde modtaget etomidate ekskluderet.

Behandling: Hydrokortison 200mg/dag (kontinuerlig infusion) vs. placebo. Infusionen varede i 7 dage eller til udskrivelse fra intensiv.

Primært outcome: 90 dages mortalitet

Sekundære outcomes: Der var en lang række sekundære outcomes og subgruppe analyser, hvorfor der blev foretaget justering for det store antal.

Resultater:

3800 patienter blev inkluderet fra 2013-2017, efter frafald var 1832 patienter randomiseret til hydrokortison og 1826 til placebo. 142 patienter i studiet blev inkluderet på Rigshospitalet.

Tid fra randomisering til opstart af behandling var 0.8 timer i begge grupper og behandlingsvarigheden var 5.1 dage i hydrokortison gruppen og 5.6 dage i placebo gruppen.

Patienterne i hydrokortison gruppen havde et højere middelblodtryk fra dag 1 til dag 7 (forskul 5.39mmHg).

Primære outcome: 90 dages mortaliteten var 27.9% (511/1832) i hydrokortison gruppen og 28.8% (526/1826) i placebo gruppen (OR 0.95 [95%CI 0.82-1.10], p= 0.5)

Tiden til at patienten var ude af shock var signifikant kortere i hydrokortison gruppen: 3 dage (IQR 2-5) vs. 4 dage (2-9), p= 0.001.

Tiden til udskrivelse fra intensiv var signifikant kortere i hydrokortison gruppen: 10 dage (5-10) vs. 12 dage (6-42), p=0.001.

Der var signifikant flere adverse event i hydrokortison gruppen 1.1% vs. 0.3%, p=0.009.

Et nyt fund var at færre patienter i hydrokortison gruppen fik blodtransfusion sammenlignet med placebo.

Diskussion:

Fundene fra studiet er i tråd med tidligere studier og bekræfter at behandling med hydrokortison får patienterne ude af shock hurtigere, men uden nogen effekt på mortaliteten. Studiet er det første som har styrke til at detektere en forskel i mortalitet og meget velgennemført.

Surviving sepsis Guidelines anbefalede, som skrevet ovenfor, hydrokortison til patienter hvor hemodynamisk stabilitet ikke kunne opnås med væske og vasopressor. Over halvdelen af studiepopulationen havde en noradrenalin dosis <0.15ug/kg/min, hvilket ikke må siges at være højt eller tydende på en svær ustabil patient. I en prædefineret subgruppe analyse i patienter med katekolamin dosis > 0.15ug/min var der tegn til en større effekt af hydrokortison (33.1% mortalitet vs. 36.1%) men p-værdien for interaktion var 0.25.

Da hydrokortison i tidligere studier er kædet sammen med bivirkninger i form af hyperglykæmi, hypernatriæmi, og sekundære infektion var adverse event en vigtig parameter i studiet. Der må dog have fundet en voldsom underreportering af sted da der kun blev rapporteret 1.1% adverse event i hydrokortison gruppen og 0.3% i placebo gruppen. Det er således meget usikkert om studiet kan bruges til at udtale sig om adverse effects af behandling med hydrokortison.

I modsætning til tidligere studier blev hydrokortison givet som kontinuerlig infusion fordi det angiveligt skulle give mindre hyperglykæmi og have en bedre anti-inflammatorisk profil, men den lave rapportering af adverse events gør det svært at udtale sig om dette. Men der var en klar fysiologisk effekt af infusion med højere blodtryk i hydrokortison gruppen.

Præliminære resultater fra en metaanalyse, hvor studiet er inkluderet viser ingen effekt på mortalitet.

Studiet stiller spørgsmålet om det er kost-effektivt at behandle med hydrokortison da det resulterer i hurtigere udskrivelse fra intensiv, hvilket forfatterne vil undersøge i et kommende studie.

Mens vi afventer resultaterne af den økonomiske analyse, 6 måneders mortalitet og livskvalitet er brugen af steroid stadig til diskussion.