

Plasmaferese i behandling av septisk sjokk

Sammendrag

Bakgrunn. Plasmaferese har vært benyttet i behandlingen av pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk fra slutten av 1970-årene. Det teoretiske rasjonale for denne behandlingen er at man ved å fjerne det septiske plasmaet fra sirkulasjonen reduserer nivået av endotoksin og toksiske sepsismediatorer som kan indusere flerorgansvikt. Ved å erstatte det septiske plasmaet med friskt donorplasma tilføres viktige plasmafaktorer som forbrukes ved sepsis og som er viktige for infeksjonsbekjempelsen og koagulasjonshomøostasen.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på resultater fra eget forskningsmateriale og på gjennomgang av relevant litteratur fra søk i PubMed.

Resultater. De siste 30 år er det publisert en rekke dyreeksperimentelle og kliniske studier, hvorav de fleste angir gunstig effekt av plasmaferesebehandling ved sepsis. Behandlingens gunstige effekt er best dokumentert ved gramnegativ sepsis. Imidlertid er kun et fåtall av de kliniske studiene prospektive, kontrollerte studier.

Fortolkning. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å anbefale bruk av plasmaferese som standardbehandling ved alvorlig sepsis og septisk sjokk. Plasmaferese kan overveies ved fulminante tilfeller av gramnegativ sepsis. Behandlingen bør da initieres snarest mulig og eventuelt gjentas ved manglende effekt eller forverring av den kliniske tilstanden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 766

Rolf Busund

rolf.busund@unn.no
Avdeling for hjerte, lunge, karkirurgi
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Sepsis utgjør den hyppigste dødsårsaken i intensivavdelinger. Det er utført en rekke randomiserte, kliniske studier hvor man har testet effekten av nye behandlingsprinsipper. En fellesnevner for studiene er at man har gitt spesifikke antistoffer, inhibitorer og antagonist mot endotoksin og sentrale sepsismediatorer. Det er imidlertid ikke påvist noen overlevelsesgevinst. Dette er kanskje ikke så overraskende, tatt i betraktning den komplekse patofysiologien – med interaksjon mellom en rekke mediatorer og kaskadesystemer.

Plasmaferese/plasmautskifting

Plasmaferese brukes ofte synonymt med plasmautskifting, men innebærer at man fjerner plasma, som substitueres med en annen løsning, vanligvis albumin. Ved plasmautskifting fjernes plasma, som erstattes med donorplasma i form av ferskfryst plasma eller lagret flytende plasma. Begge metoder fordrer at plasma separeres fra blodcellene, noe som kan gjøres ved sentrifugering eller filtrasjon. Behandlingen er ikke selektiv og kan derved potensielt fjerne sirkulerende endotoksiner/eksotoksiner og toksiske mediatorer. Ved å erstatte det septiske plasmaet med plasma fra friske givere kan man i tillegg erstatte plasmafaktorer som forbrukes ved sepsis, eksempelvis koagulasjonsfaktorer, komplementfaktorer, immunglobuliner og toksin- og cytokinbindende proteiner. Dermed kan man teoretisk bedre koagulopati, nøytralisere toksiske mediatorer og optimalisere organismens opsoniske kapasitet og fagocytterende evne.

Den første behandlingen av sepsis med plasmaferese ble rapportert av Sharfman og medarbeidere i 1979 (1). Siden den gang er det publisert en rekke dyreeksperimentelle studier, kasuistikker og kliniske studier. Studiene er imidlertid ikke konklusive med hensyn til hvorvidt behandlingen gir en signifikant overlevelsesgevinst ved alvorlig sepsis og septisk sjokk.

Dyreeksperimentelle studier

Muraji og medarbeidere rapporterte i 1986 økt overlevelse for hundevalper som ble be-

handlet med plasmautskifting etter injeksjon av en dødelig dose endotoksin fra *Escherichia coli*-bakterier. Sju av åtte kontrolldyr døde i løpet av 24 timer, mens seks av seks plasmaferesebehandlede dyr overlevde 48 timer eller mer (2). I en sepsismodell på gris hvor dyrene ble inokulert med en dødelig dose levende *E coli*-bakterier fant Busund og medarbeidere at plasmautskifting med albumin gav økt overlevelse og en signifikant reduksjon av plasmanivåene av endotoksin, tumornekrosefaktor (TNF- α) og interleukin-1 (IL-1 β) sammenliknet med ubehandlede kontrolldyr og dyr behandlet med infusjon av ferskfryst plasma (3). TNF- α og IL-1 β er begge implisert som sentrale mediatorer ved septisk sjokk, og TNF- α er vist å indusere samme fysiologiske respons som infusjon av endotoksin (4). I den samme modellen fant de at gjentatt plasmautskifting, så vel som gjentatt plasmainfusjon med ferskfryst plasma, induserte et raskt fatalt sjokk på septiske dyr, mens ikke-septiske dyr var uaffisert (5). Et høyt endotoksin-speil i plasma forut for plasmabehandlingen var assosiert med det raskt progredierende fatale sjokket, som var ledsaget av et signifikant fall i ionisert serum-kalsiumnivå og signifikant økning i terminalt komplementkompleks. Mulige forklaringer på fenomenet ble antatt å være sitratindusert kalsiumdepleksjon og komplementaktivering i det tilførte plasmaet (6).

Natanson og medarbeidere induserte sepsis ved intraperitoneal implantasjon av *E coli* hos hund og sammenliknet en gruppe behandlet med plasmautskifting med en ubehandlet kontrollgruppe og en gruppe behandlet med placeboferese (sham) (7). Plasmautskiftingsgruppen kom dårligst ut både med hensyn til overlevelse og hemodynamiske markører. De dyreeksperimentelle studiene er således ikke konklusive, noe som kan skyldes spesiesforskjeller mellom forsøksdyrene,

Hovedbudskap

- Så langt finnes det ikke vitenskapelig grunnlag for å anbefale plasmaferese som ledd i standardbehandlingen av pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk
- Plasmaferese bør likevel overveies ved fulminante tilfeller av gramnegativ sepsis

forskjeller i eksperimentelt oppsett, sepsisinduksjon og adjuvant behandling i tillegg til plasmaferesen.

Retrospektive kliniske studier

Mer enn 50 individuelle rapporter er publisert de siste 20 årene, hvorav de fleste omhandler pasienter med meningokokksepsis. I perioden 1979–89 forelå fire rapporter om vellykket behandling av pasienter med denne tilstanden (1, 8–10). Totalt ble 14 pasienter beskrevet, hvorav 12 overlevde. Overlevelsen i disse studiene er høyere enn forventet ut fra pasientenes sykdomsbilde, men antallet er lite og det er ingen kontrollgrupper.

Van Deuren og medarbeidere rapporterte i 1992 erfaring med plasmaferese hos 15 pasienter med meningokokksepsis (11). Mortaliteten i denne gruppen var 20 %, signifikant lavere enn mortaliteten i en historisk kontrollgruppe hvor mortaliteten var 60 %, og signifikant lavere enn predikert ut fra pasientenes Niklasson-skåre (73 %). Gruppen fant også at endotoksinnivået falt signifikant etter plasmaferese, uten at dette var korrelert til utfallet. Året etter publiserte Gårdlund og medarbeidere resultatene fra plasmaferesebehandling av 14 septiske pasienter, hvorav ti hadde meningokokksepsis (12). 11 av pasientene overlevde uten sekvele mot en kalkulert mortalitet på 55 % ut ifra pasientenes APACHE II-skåre. En subgruppe på sju pasienter med septisk sjokk og uttalte petekkier hadde en mortalitet på 14 %, sammenliknet med 38 % i en historisk kontrollgruppe.

Churchwell og medarbeidere rapporterte i 1995 en liknende studie hvor sju av åtte pasienter med meningokokksepsis og disseminert intravaskulær koagulasjon overlevde etter behandling med plasmaferese, mot en forventet mortalitet ut ifra Niklasson-skåre på 88 % (13). De påviste også en rask bedring i koagulasjonsfaktorene. Stegmayr behandlet 27 pasienter med multiorgansvikt, inklusive 23 pasienter med septisk sjokk, med plasmaferese. Han rapporterte en mortalitet på fem av 27 (19 %), signifikant lavere enn predikert mortalitet ut ifra Niklasson-skåre (14). I 2003 rapporterte samme forfatter i en retrospektiv studie med 76 pasienter med progredierende, akutt disseminert intravaskulær koagulasjon og flerorgansvikt en mortalitet på 18 % etter behandling med plasmaferese. Tidligere observert mortalitet for samme kategori pasienter angis til over 80 % (15). Til tross for gode resultater i alle disse studiene begrenses deres verdi av en retrospektiv design, med manglende randomiserte kontrollgrupper.

Prospektive kliniske studier

Fra siste halvdel av 1990-årene er det publisert flere prospektive studier. Berlot og medarbeidere behandlet 12 septiske pasienter med plasmaferese og påviste en signifikant bedring i kardiovaskulære variabler (16). Ef-

fekten ble tilskrevet fjerning av sepsismediatorer med negativt inotrope egenskaper. Dette støttes av flere dyreeksperimentelle så vel som humane studier, hvor plasmaferese er assosiert med reduserte nivåer av endotoksin og sentrale sepsismediatorer som TNF- α , IL-1 β , IL-6 og komplementfragment C3 (3, 10, 17, 18).

I løpet av de siste fire årene er det i tillegg kommet flere randomiserte, kontrollerte studier, men heller ikke disse gir entydige svar på hvorvidt plasmaferese gir en overlevelsesgevinst i sepsisbehandlingen. Reeves og medarbeidere publiserte i 1999 en randomisert multisenterstudie hvor 30 septiske pasienter ble randomisert til plasmautskiftning eller ikke, i tillegg til standard sepsisbehandling (18). Plasmautskiftningen ble utført kontinuerlig over 36 timer med filtrasjonsteknikk, og et volum svarende til tre ganger plasmavolumet ble skiftet ut med et tilsvarende volum ferskfryst plasma/protein- og elektrolyttløsning. De fant ingen forskjell i overlevelse, men pasienter i plasmaferesegruppen hadde en signifikant svekket akutt faserespons og færre sviktede organer. Den største svakheten med studien er det relativt lave antall pasienter som ble inkludert. Studien skiller seg fra de fleste andre studiene ved at det ble benyttet filtrasjonsteknikk.

I en prospektiv pilotstudie fra 2000 som omfattet 43 pasienter med sepsis, ble 19 pasienter behandlet med plasmaferese i kombinasjon med kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon og sammenliknet med en gruppe på 24 pasienter som kun fikk standard sepsisbehandling (19). Forfatterne fant ingen overlevelsesgevinst av plasmaferese i totalmaterialet, men derimot en signifikant redusert mortalitet på 28 % hos plasmaferesebehandlede i en subgruppe med ett- og toorgansvikt. Svakheten med denne studien er også at den har få inkluderte pasienter og at den ikke er randomisert. Den hittil største randomiserte, kontrollerte studien ble publisert av Busund og medarbeidere i 2002 (20). 106 pasienter med alvorlig sepsis eller septisk sjokk ble randomisert til plasmaferese eller ikke, i tillegg til ordinær sepsisbehandling. Et volum svarende til 100 % av pasientenes plasmavolum ble skiftet med en femti-femti-blanding av ferskfryst plasma og 5 % albumin ved hjelp av kontinuerlig sentrifugeringsteknikk. Plasmaferese gav her en signifikant lavere mortalitet, med en absolutt risikoreduksjon på 20 %, og det ble ikke observert alvorlige bivirkninger i tilslutning til plasmaferesebehandlingen. Svakheten med studien er at pasientene i kontrollgruppen var signifikant eldre enn pasientene i behandlingsgruppen, og at det dessuten var signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til utgangspunktet for infeksjonen. Korreksjon av disse forskjellene i utgangsvARIABLER med multipl logistisk regresjon reduserte signifikansen i overlevelsen fra 0,05 til 0,07.

Komplikasjoner

Det er rapportert få komplikasjoner i tilslutning til plasmaferesebehandling av septiske pasienter. Potensielt innebærer alle transfusjonsprosedyrer risiko for transfusjonsreaksjoner og overføring av livstruende smittsomme sykdommer som HIV og hepatitt. Videre er det ved enhver invasiv prosedyre en viss risiko for blødningskomplikasjoner. Det er rapportert om to tilfeller av malposisjon av plasmaferesekatetrene, med fatal utgang (9, 11). Øvrige rapporterte bivirkninger ved prosedyren er allergisk reaksjon mot ferskfryst plasma samt forbigående episoder med hypotensjon under selve plasmaferesen (20). Ved utskiftning av store volumer med ferskfryst plasma vil det i tillegg være risiko for sitratindusert hypokalsemi (6).

Konklusjon

De studier som til nå er publisert, gir ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å anbefale plasmaferese som en del av rutinebehandlingen ved septisk sjokk. Plasmaferese bør overveies ved fulminante tilfeller av gramnegativ sepsis. Behandlingen bør da initieres snarest mulig og eventuelt gjentas ved manglende effekt eller forverring av den kliniske tilstanden. Flere forfattere har etterlyst randomiserte, kontrollerte multisenterstudier med tilstrekkelig styrke til å kunne være konklusive (21–23). En slik studie vil, foruten å gi svar på om behandlingen gir en overlevelsesgevinst, også måtte søke å gi svar på hvilke subgrupper av septiske pasienter som vil profittere på behandlingen, hva som er det optimale utskiftningsvolum, det optimale antall behandlinger og hvilken erstatningsvæske som er optimal – plasma, albumin, andre kolloidløsninger eller en kombinasjon av disse.

Litteratur

1. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft GE, Wright E. Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300: 1277–8.
2. Muraji T, Okamoto E, Hoque S, Toyosaka A. Plasma exchange therapy for endotoxin shock in puppies. *J Ped Surg* 1986; 21: 1092–3.
3. Busund R, Lindsetmo R-O, Rasmussen L-T, Røkke O, Rekvig OP, Revhaug A. Tumor necrosis factor and interleukin 1 appearance in experimental Gram-negative septic shock. The effects of plasma exchange with albumin and plasma infusion. *Arch Surg* 1991; 126: 591–7.
4. Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer ST et al. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104: 280–6.
5. Busund R, Lindsetmo R-O, Balteskard L, Rekvig OP, Revhaug A. Repeated plasma therapy induces fatal shock in experimental septicemia. *Circ Shock* 1993; 40: 268–75.
6. Busund R, Balteskard L, Rønning G, Høgåsen K, Revhaug A. Fatal myocardial depression and circulatory collapse associated with complement activation induced by plasma infusion in severe porcine sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 100–8.
7. Natanson C, Hoffman WD, Koev LA, Dolan DP, Banks SM, Bacher J et al. Plasma exchange does not improve survival in a canine model of human septic shock. *Transfusion* 1993; 33: 243–7.

>>>

8. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, Flaegstad T, Gutteberg TJ, Kristiansen BE et al. Meningococcal septicemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J Clin Res* 1984; 228: 439–41.
9. Brandtzæg P, Sirnes K, Folsland B, Godal HC, Kierulf P, Bruun JN et al. Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicemia with DIC and fibrolysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 53–5.
10. Drapkin SM, Wisch JS, Gelfand JA, Cannon JG, Dinarello CA. Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 399–400.
11. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, Sauerwein RW, Span LFR, van der Meer JWM. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 424–30.
12. Gardlund B, Sjölin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wikström B, Wretling B. Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 757–61.
13. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, Gorlin J, Galacki D, Humphreys D et al. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 1995; 10: 171–7.
14. Stegmayr BG. Plasma exchange in patients with septic shock including acute renal failure. *Blood Purif* 1996; 14: 102–8.
15. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydvall A, Vikersfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31: 1730–6.
16. Berlot G, Gullo A, Fasiolo S, Serra L, Silvestri L, Worz M. Hemodynamic effects of plasma exchange in septic patients: preliminary report. *Blood Purif* 1997; 15: 45–53.
17. van Deuren M, Frieling JT, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Russel FG, van Lier HJ et al. Plasma patterns of tumor necrosis factor-alpha (TNF) and TNF soluble receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 918–23.
18. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2096–104.
19. Schmidt J, Mann S, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zirngibl H. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 532–7.
20. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434–9.
21. Pollack M. Blood exchange and plasmapheresis in sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 431–3.
22. Grooteman MPC, Groeneveld ABJ. A role for plasma removal during sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 493–5.
23. Carcillo JA, Kellum JA. Is there a role for plasmapheresis/plasma/exchange therapy in septic shock, MODS, and thrombocytopenia-associated multiple organ failure? We still do not know – but perhaps we are closer. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1373–5.