

## Antitrombinbehandling vid sepsis utan värde enligt stor klinisk studie

■ Nyligen publicerades en stor, kontrollerad, dubbelblind studie av antitrombinbehandling vid allvarlig sepsis/septisk chock som till mångas förvåning inte kunde påvisa någon positiv effekt på överlevnad av höga doser antitrombin (AT) [1]. AT har använts i mer än två decennier som adjuvant behandling vid svår sepsis, speciellt då man sett koagulationsaktivering och låga AT-nivåer i plasma.

Försäljningen av AT i Sverige ökade fram till 1994 och gick därefter ner. De senaste åren har den varit stabil men med stora lokala variationer (Figur 1). Den helt dominerande användningen har gällt patienter med förvärvad AT-brist inom intensivvården, även om preparatet också används för substitution vid kongenital AT-brist.

### God effekt vid experimentell sepsis och små kliniska studier

En rad djurexperimentella sepsismodeller har visat en ökad överlevnad med AT-substitution [2]. Speciellt effektivt har supranormala doser verkat vara, med plasmanivåer på 30–40 procent eller mer över de normala. Fallrapporter där AT-behandlingen uppfattats som avgörande för ett gynnsamt utfall kom redan 1978 och har följts av fler.

En första prospektiv, randomiserad, kontrollerad, men öppen studie publicerades 1982 [3]. Man hade studerat sammanlagt 51 patienter med chock i kombination med koagulationsstörning, huvudsakligen till följd av trauma. Tre lika stora grupper jämfördes: en som fick AT-substitution, en som fick heparinbehandling och en som fick AT och heparinbehandling. Man kunde se en snabbare normalisering av patologiska koagulationsparametrar hos de AT-substituerade men ingen tendens till klinisk nytta. Samma forskargrupp har senare presenterat resultat från större kliniska material med signifikant sänkning av mortalitet för de AT-behandlade jämfört med kontroller [4, 5]. Dessa studier är emellertid ytterst summariskt presenterade; uppgifter om studiernas utformning och genomförande saknas helt, randomiseringsförfarandet är minst sagt oklart och resultatet kan knappast tillmätas någon betydelse.

En liten men metodologiskt betydligt starkare studie publicerades 1993 [6], där 35 patienter med septisk chock randomiserats. De AT-behandlade patienterna (100 E/kg som laddningsdos och sedan 100 E/kg/dygn i fyra dygn) fick normaliserade koagulationsprov snabbare än kontrollerna, och man rapporterade en trend till ökad 28-dagarsöverlevnad i behandlingsgruppen. Studieprotokollet tillät inte plasmainfusioner med mindre än att patienten blödde men tillät enoxaparin 0,5

### SAMMANFATTAT

Antitrombin har använts i över 20 år som adjuvant behandling vid svår sepsis, speciellt vid samtidig koagulationsrubbning.

Djurexperimentella modeller och en rad mindre randomiserade prövningar har talat för en positiv effekt av antitrombinsubstitution vid sepsis.

I en nyligen genomförd stor randomiserad multicenterstudie som inkluderade 2 314 evaluerbara patienter med svår sepsis kunde dock ingen effekt på överlevnad med antitrombinbehandling påvisas. Total 28-dagarsmortalitet var nästan identisk för behandlingsgruppen och kontrollgruppen.

Inte heller i en subgrupp som inkluderade 1 171 patienter med låga initiala plasmanivåer av antitrombin (<60 procent) sågs någon tendens till behandlingseffekt. Patienterna i antitrombingruppen hade signifikant fler blödningskomplikationer än kontrollpatienterna.

Sammantaget finns det för närvarande inte stöd för att behandla oselekterade patienter med sepsis eller septisk chock med antitrombin, inte ens vid låga plasmanivåer av antitrombin.

mg/kg i samband med extrakorporeal renal support, som blev aktuellt hos 57 procent av patienterna.

En annan europeisk randomiserad kontrollerad studie med 42 sepsispatienter har genomförts med likartat resultat [7]. Patienterna randomiserades till placebo eller 3 000 E AT/dygn i fem dygn. Man såg en trend till mindre organdysfunktion och lägre mortalitet i den AT-behandlade gruppen. Uppgift om hur heparin användes saknas.

Ytterligare en randomiserad öppen studie med AT vid sepsis (40 patienter) visade liknande resultat med lindrigare multiorgansvikt i den AT-behandlade gruppen [8]. Av ursprungligen 40 randomiserade patienter studerade man dock bara de 29 som överlevde >14 dagar. Heparin gavs, 4 E/kg/dygn, till alla. Det finns dessutom ett par, hittills opublicerade, rando-

## II Fakta 1

### Studieupplägg och resultat [1]

**Design:** Prospektiv randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenter fas III-studie.

**Inklusionskriterier:** Följande tre kriterier skulle uppfyllas: kliniska tecken på sepsis, temperatur  $>38,5^{\circ}\text{C}$  eller  $<35,5^{\circ}\text{C}$ , LPK  $>10 \times 10^9/\text{l}$  eller  $<3,5 \times 10^9/\text{l}$ . Dessutom tre av följande sex kriterier: takykardi  $>100/\text{min}$ , takypné  $>24/\text{min}$  eller respiratorbehandling på grund av sepsis, hypotension med systoliskt tryck  $<90 \text{ mm Hg}$  trots tillräcklig vätskesubstitution eller behov av vasoaktiva läkemedel för att hålla systoliska blodtrycket  $>90 \text{ mm Hg}$ , trombocytopeni  $<100 \times 10^9/\text{l}$ , acidosis (laktat över normalgränsen eller pH  $<7,3$  eller base excess  $\leq -10$  som inte är en följd av respiratorisk alkalos), oliguri  $<20 \text{ ml/tim}$  trots adekvat vätsketillförsel.

**Behandling:** Behandlingsgruppen fick kontinuerlig infusion av sammanlagt 30 000 E AT under fyra dygn, kontrollgruppen fick motsvarande volym 1-procentig albuminlösning.

**Resultat:** 2 314 evalueringsbara patienter inkluderade (1 157 i varje grupp). Ingen skillnad i 28-dagarsmortalitet i de två grupperna: 38,9 procent respektive 38,7 procent,  $P=0,94$ , riskratio 1,01 (95-procentigt konfidensintervall 0,91–1,11). Inte heller med logistisk regressionsanalys, som kan kompensera för eventuell obalans mellan grupperna av viktiga riskfaktorer, kan någon behandlingseffekt påvisas.

miserade, kontrollerade studier av AT-behandling vid sepsis med väsentligen negativt resultat [9, 10].

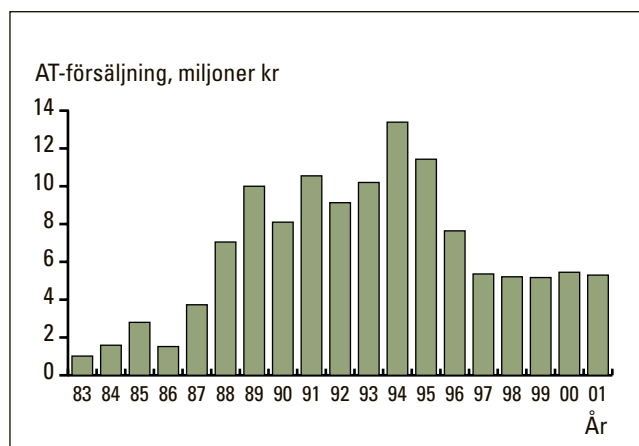
En italiensk behandlingsstudie är också publicerad där 120 intensivvårdskrävande patienter med plasmanivåer av AT på  $<70$  procent randomiserats till att få 24 000 E AT eller placebo under en femdagarsperiod [11]. Ingen skillnad sågs i 30-dagarsmortalitet mellan grupperna, som dock olyckligtvis inte var väl balanserade avseende betydande riskfaktorer. I en i efterhand identifierad subgrupp av 56 patienter med septisk chock såg man en signifikant ökad överlevnad i behandlingsgruppen. Heparinprofylax med 10 000 E/dygn gavs som rutin.

Det finns också några mindre randomiserade studier med samma upplägg som den italienska, med en oselektad intensivvårdspopulation med låga plasmanivåer av AT, där man inte kunnat påvisa någon påtaglig effekt av AT-substitution [12–14].

### Den stora kliniska studien visar ingen effekt

Sammantaget har dock en tendens till positiv effekt av AT vid sepsis kunnat påvisas i de flesta randomiserade studier, och tiden var mogen för en större klinisk prövning för att bekräfta den gynnsamma effekten.

Vid tidpunkten för den nu publicerade [1] studiens planering, år 1996, fanns också övertygande experimentella data som visade att AT utöver den rent koagulationshämmande effekten på trombin och andra koagulationsfaktorer utövade en antiinflammatorisk effekt på kärlendotelet. Denna effekt medieras via ATs interaktion med heparinlika glukosaminoglykaner på endotelet, vilken inducerar frisättning av prostacyklin ( $\text{PGI}_2$ ). Prostacyklin inducerar i sin tur vasodilatation, hämmar trombocytaggregation och har även en dämpande effekt på produktionen av proinflammatoriska cytokiner [15]. I höga koncentrationer verkar det dessutom som om AT kan hämma adhesionen av neutrofila granulocyter till endotelet [2, 16]. Den kärlprotektiva effekten upphävs dock om heparin finns närvarande, liksom av prostaglandinsynteshämmare [15]. I planeringen av den stora studien ansträngde man sig



**Figur 1.** Försäljning av AT i Sverige 1983–2001 (apotekets inköpspris, AIP). Omräknat till konsumentprisindex för 2001. Uppgift för 2001 prognostiserad utifrån de första tio månadernas försäljning. Källa: Apoteksbolaget AB.

därför för att minimera användandet av heparin och prostaglandinsynteshämmare (NSAID).

Sammanlagt randomiserades 2 314 svårt sjuka patienter med sepsis eller septisk chock till att få infusion med AT, 30 000 E under fyra dygn, eller placebo i denna dubbelblinda studie [1]. Inklusionskriterierna var mycket snarlika de som använts i en lång rad sepsisstudier under det senaste decenniet (se Fakta 1). I denna studie försökte man styra patienturvalet så att inklusionen skedde tidigt i förloppet, genom att patienten måste randomiseras inom sex timmar från det att inklusionskriterierna var uppfyllda.

Studiens huvudresultat visar att 28-dagarsmortaliteten är nästan identisk för de bägge grupperna (38,9 procent respektive 38,7 procent). Man hade redan från början planerat en rad sekundära effektanalyser och subgruppsanalyser för att försöka förstå den eventuella kliniska nyttan av AT. Hos de 1 171 patienter som hade låga AT-nivåer i plasma ( $<60$  procent) vid randomiseringstillfället syns ingen behandlingseffekt. Inte heller hos patienter med verifierad bakteriemi eller patienter med chock syns någon skillnad i mortalitet mellan behandling och kontroll. Studieprotokollet tillät lågdos heparinprofylax. Hos de patienter som inte fick heparin alls ( $n=698$ ) syns en trend till behandlingseffekt (28-dagarsmortalitet 37,8 procent i AT-gruppen och 43,6 procent i placebogruppen, riskratio 0,86, 95-procentigt konfidensintervall 0,73–1,02,  $P=0,08$ ). På biverkningssidan såg man signifikant fler blödningskomplikationer i AT-gruppen (22,0 procent respektive 12,8 procent,  $P<0,001$ ). Även i subgruppen där inget heparin gavs var blödningskomplikationerna signifikant fler i AT-gruppen.

Trots att djurexperimentella data och flera fas II-studier talade för en gynnsam klinisk effekt av AT vid svår sepsis har nyttan av AT-substitution inte kunnat verifieras i denna stora välgjorda kliniska studie. Det är svårt att finna några avgörande brister i studiens upplägg och genomförande. Den enda kvarvarande osäkerheten rör interaktionen med heparin. Man bör dock vara försiktig med att dra några slutsatser utifrån subgruppsanalyser. Om tillräckligt många subgrupper studeras kan man ofta hitta någon med en tendens till behandlingseffekt. I detta fall när tendens till behandlingseffekt finns i den subgrupp som inte fick heparin skulle det stämma bra med den teoretiska modell man tänker sig, och alltså vara lockande att ta till sig. Man ska dock beakta att indikationer för heparinbehandling inte reglerades i protokollet, utan var upp till varje ansvarig läkare, och att heparinanvändningen inte är oberoende av studieläkemedlet. Om man i stället ser på sub-

Annons

Annons

Annons

Annons

gruppen med låg halt AT i plasma före randomiseringen är detta en subgruppsindelning som är oberoende av behandlingen med studieläkemedel/placebo. Om AT-substitution skulle vara terapeutisk är det anmärkningsvärt att man inte ser ens en tendens till positiv effekt av AT hos patienter med initialt låga AT-nivåer i plasma.

## Spara pengarna till dokumenterat effektiva behandlingar

Sammanfattningsvis finns för närvarande inget stöd för att behandla oselektade patienter med sepsis eller septisk chock med AT, inte ens vid låga plasmanivåer av AT. Samlade data talar ändå starkt för att det finns en biologisk effekt av AT vid sepsis, men det är helt klart att den undersökta patientpopulationen, så som den har identifierats i denna fas III-studie, inte har nytta av AT-substitution. Frågan om AT kan ha en positiv effekt i speciella fall av svår koagulopati i samband med allvarlig sepsis kan inte besvaras med denna studie, och fortsatt klinisk forskning är motiverad.

Låga plasmanivåer av AT vid sepsis har i flera undersökningar visats korrelera till dålig prognos. När man noterar låga AT-nivåer bör man dock betänka att AT, på samma sätt som t ex albumin, är ett omvänt akutfasprotein vars syntes i levern nedregleras vid sepsis [17]. Låga plasmanivåer är alltså inte bara en följd av ökad konsumtion och redistribution utan delvis också ett uttryck för en fysiologisk regleringsmekanism.

## Referenser

- Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:169-78.
- Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:61-9.
- Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study. *Thromb Res* 1985;39:81-9.
- Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:347-52.
- Vinazzer H. Antithrombin III in shock and disseminated coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 1955;1:62-5.
- Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-8.
- Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, et al. Antithrombin III in patients with sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1988;24:663-72.
- Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbauer D, Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997;8:328-34.
- Balk RA, Bedrosian C, McCormick L, Baughman J, Eisele B, Keinecke HO, et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, trial of ATIII substitution in sepsis [abstract]. *Intensive Care Med* 1995;21 Suppl 1:17.
- Schuster HP, Matthias FR. Antithrombin in severe sepsis. Prestenterat på 15th International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine, Bryssel, 1995. Huvudresultaten finns återgivna i referens nr 7.
- Baudo F, Caimi TM, deCataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998;24:336-42.
- Harper PL, Williamson L, Park G, Smith JK, Carrell RW. A pilot study of antithrombin replacement in intensive care management: the effects on mortality, coagulation and renal function. *Transfus Med* 1991;1:121-8.
- Albert J, Blomqvist H, Gårdlund B, Jakobsson J, Svensson J, Blombäck M. Effect of antithrombin concentrate on haemostatic variables in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:745-52.
- Díaz-Cremades JM, Lorenzo R, Sánchez M, Moreno MJ, Alsar MJ, Bosch JM, et al. Use of antithrombin III in critical patients. *Intensive Care Med* 1994;20:577-80.
- Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:27-32.
- Uchiba M, Okajima K, Murakami K. Effects of various doses of antithrombin III on endotoxin-induced endothelial cell injury and coagulation abnormalities in rats. *Thromb Res* 1998;89:233-41.
- Niessen RW, Lamping RJ, Jansen PM, Prins MH, Peters M, Taylor FB, et al. Antithrombin acts as a negative acute phase protein established with studies on HepG2 cells and in baboons. *Thromb Haemost* 1997;78:1088-92.

## SUMMARY

Antithrombin therapy of no value in sepsis according to large clinical trial

Bengt Gårdlund

Läkartidningen 2002;99:1456-60

Antithrombin has been used for over two decades as adjuvant therapy in severe sepsis, especially when associated with coagulopathy. A positive effect has been demonstrated in several experimental sepsis models and a number of small clinical trials have suggested a beneficial effect. A large confirmatory randomized clinical trial with 2,314 evaluable patients with severe sepsis was recently completed [1]. No treatment effect of antithrombin was demonstrated (28 day overall mortality was 38.9% and 38.7% in the treatment and placebo groups, respectively). Among various secondary effect and subgroup analyses, it is noteworthy that no trend indicating a beneficial effect of antithrombin substitution was found even in the subgroup of patients with plasma levels of antithrombin <60% on randomization (n = 1,117). In summary, there is presently no support for the general use of antithrombin as adjuvant therapy in severe sepsis/septic shock.

Correspondence: Bengt Gårdlund, Dept of Infectious Diseases, Karolinska sjukhuset, SE-17176 Stockholm, Sweden (bengt.gardlund@ks.se)