

Antitrombin III-koncentrat söker sin roll i terapin

VAR FÖRSIKTIG OCH INVÄNTA STUDIERESULTAT!

I likhet med andra plasma-produkter är antitrombin III-koncentrat dyra och associerade med risker för överföring av blodburna virus. Koncentratet bör därför endast användas på klara och vetenskapligt väldokumenterade indikationer.

Förbrukningen vid olika sjukhus är mycket varierande. I väntan på kontrollerade studier med stora patientmaterial bör dessa produkter användas med försiktighet.

Bildandet av arteriella och venösa tromboser regleras framför allt via antitrombin III(AT III)- och protein C-systemet. Koncentrationen av AT III i plasma är ca 0,15 g/l och den antikoagulatoriska effekten består i att trombin och de aktiverade formerna av faktor IX, X samt XI neutraliseras via en irreversibel komplexbindning varpå komplexen eliminerar från blodbanan [1]. Heparin ökar komplexbildningshastigheten med cirka tre tiopotenser [2]. Trots att blodet under normala betingelser inte innehåller heparin ter sig detta ändå »hepariniserat». Orsaken är att heparansulfat, en proteoglykan bunden till endotelcellens yta, har en heparinliknande effekt på antitrombinets funktion. Vid AT III-brist, oavsett om denna är kongenital eller förvärvad, får de prokoagulatoriska krafterna i blodet ökat spelrum och risken för oönskad trombosbildning ökar.

Författare

JAN ASTERMARK
med dr, ST-läkare

STEFAN LETHAGEN
docent, specialistläkare

ERIK BERNTORP
docent, chefsöverläkare; koagulationsmottagningen, kliniken för hematologi och koagulation, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Plasmarenat antitrombin III-koncentrat har varit kommersiellt tillgängligt under ca 15 år och har under denna tid använts på en rad olika indikationer. Totalt förbrukades i Sverige under 1995 ca 3 500 000 IE vilket motsvarar antitrombinhalten i 3 500 liter plasma. (En internationell enhet, IE, motsvarar 100 procent av den förväntade antitrombin III-aktiviteten i 1 ml normalplasma.) Den totala kostnaden uppgick under året till drygt 12 miljoner kronor. Rekommenderad dos är 25–40 IE/kg 1–2 gånger per dygn, vilket innebär att man till vuxna dagligen ofta ger 3 000–5 000 IE. Förbrukningen varierade emellertid mycket i olika delar av landet (Figur 1). Vi finner det angeläget att spegla det vetenskapliga underlaget till att använda denna plasmaproduct i olika kliniska situationer.

När man diskuterar AT III-koncentrat bör man beakta att preparaten är dyra samt att de är blodprodukter framställda ur poolad plasma från ett par tusen plasmagivare. Dagens blodgivarscreening har kraftigt minskat risken för viruskontamination, och virusinaktiveringsmetoderna har markant förbättrats under 1980- och 90-talen. Trots detta är dagens blodprodukter, inklusive AT III, inte alltid virusfria. B1 a har parvovirus kunnat påvisas [3]. Detta virus anses under normala betingelser inte vara humanpatogent, men förekomsten utgör ett uppenbart bevis på riskerna med denna typ av behandling. Blodprodukter skall därför alltid användas med förnuft och på klara indikationer.

Generell profylaktisk substitution av symtomfria och i övrigt friska individer med AT III-brist anses inte motiverad [4]. Däremot är det svårare att ge riktlinjer för AT III-substitution vid behandling av olika sjukdomstillstånd. Effekten av substitution, framför allt vid disseminerad intravasal koagulation (DIC), har speglats i ett flertal fallbeskrivningar [5–10]. Dessa är svårvärderade genom att kontrollmaterial saknas.

Nedan följer en kort sammanställning av hittills publicerade AT III-studier, vilka bör ligga till grund för en diskussion om allmänna rekommendationer. Eftersom DIC är den kliniska be-

handlingssituation där substitution oftast blir aktuell kommer detta att behandlas mer utförligt än övriga indikationer.

Disseminerad intravasal koagulation

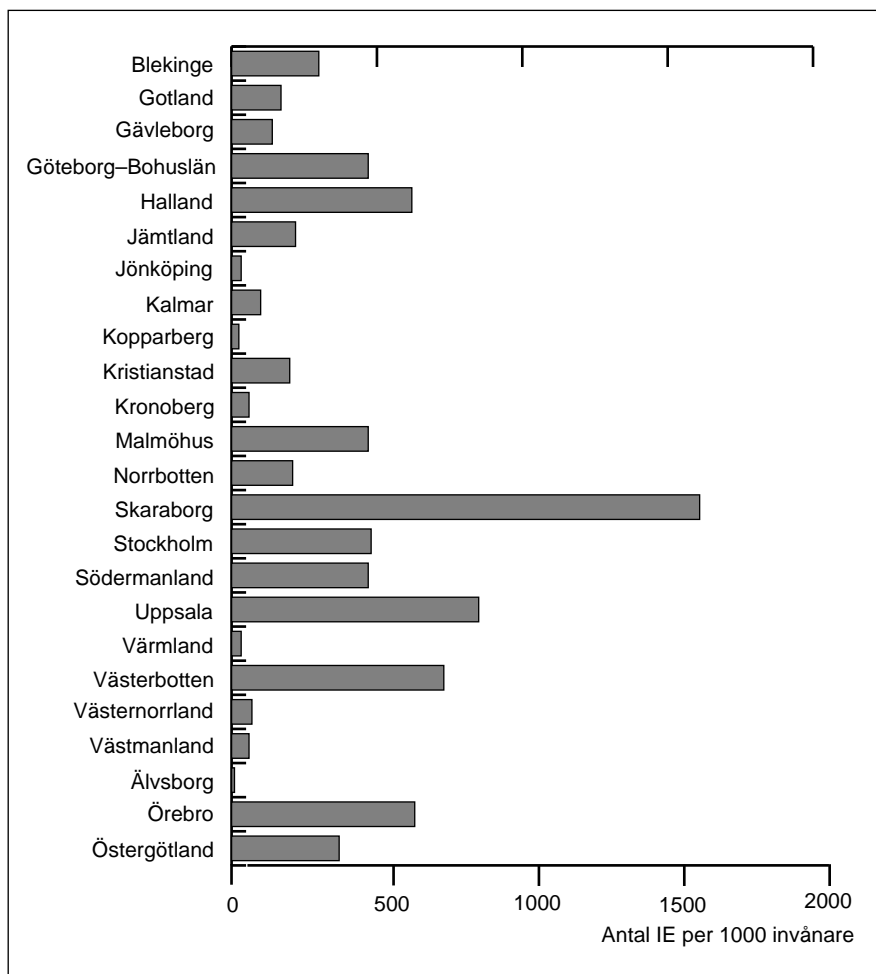
En rad olika sjukdomstillstånd såsom trauma, septikemi, brännskador, malignitet och leversjukdom kan kompliceras av disseminerad intravasal koagulation, DIC. Patofysiologin är mångfasetterad med en generell aktivering av den primära hemostasen, koagulationskaskaden och det fibrinolytiska systemet. Under ett initialt hyperkoagulativt stadium med generell mikrothrombotisering konsumeras och inaktiveras koagulationsfaktorer, trombocyter och inhibitorer (bl a AT III) parallellt med en generell ischemiorsakad organpåverkan [11]. Slutligen uppstår en brist på prokoagulatoriska faktorer med risk för allvarliga blödningsstillstånd.

Heparin hade tidigare en framträdande roll vid behandling av patienter med DIC, men under 1980-talet kom rapporter som klart visade att heparin, vid sidan av annan tillgänglig behandling, inte gav upphov till någon ytterligare terapeutisk vinst [12, 13]. Snarare ökade riskerna för blödningskomplikationer. Frånsett enstaka kliniska situationer har heparin idag ingen plats i arsenalen av rekommenderad terapi.

God effekt på djur vid septikemi

AT III utgör tillsammans med färskfrusen plasma grundbehandlingen vid DIC. I djurstudier har man vid septikemi kunnat påvisa en god laboratoriemässig effekt av AT III samt en förbättrad överlevnad, om försöksdjuren i avslutning till infektionstillfället substituerats med doser i storleksordningen 250–500 IE/kg [14–16]. Särskilt god effekt har visats vid profylaktisk behandling, dvs om djuren erhållit AT III före exponering för ett visst infektiöst agens. Vid doser <250 IE/kg har de positiva effekterna varit mindre uppenbara.

Motsvarande humana DIC-studier är komplicerade att genomföra och kräver en samverkan mellan olika sjukvårdscentra för att patientgrupperna skall bli



Figur 1. Förbrukning av AT III-koncentrat under 1995 i varje län per 1 000 invånare. Uppgifterna är baserade på Apoteksbolagets årsstatistik.

tillräckligt stora och tillförlitliga data skall erhållas. Dessutom blir grupperna ofta heterogena avseende utlösande orsak, något som ytterligare försvårar utvärderingen.

Studier visar inte signifikant skillnad i överlevnad

Harper och medarbetare publicerade 1991 en randomiserad studie omfattande 50 patienter på intensivvårdsavdelningar med en AT III-nivå <0,70 IE/ml [17]. Hälften av dessa substituerades med AT III-koncentrat till en plasmanivå >0,70 IE/ml parallellt med övrig behandling. Tillägg av AT III förbättrade varken analyserade koagulationsparametrar eller överlevnaden (68 procent i båda grupperna). Patienter med en initial AT III-nivå >0,70 IE/ml, och som således inte inkluderades i studien, uppvisade däremot en signifikant bättre överlevnad och kortare vårdtid på intensivvårdsavdelning, IVA, och möjligen kan AT III-nivån vara en prognostisk markör för patientens allmänna hälsotillstånd.

I en svensk studie över 32 IVA-patienter med AT III <0,70 IE/ml kunde inte heller någon signifikant förbättrad överlevnad påvisas vid AT III-substitution till en nivå >1,00 IE/ml [18]. Laboratoriemässigt fanns dock en tendens

till lägre halt av fibrinmonomerer och D-dimerer samt förbättrad protrombin(PT)-nivå i AT III-gruppen, men skillnaderna var inte signifikanta och övriga koagulationsparametrar var lika mellan grupperna.

Fourrier och medarbetare publicerade 1993 en studie omfattande 35 patienter med septisk chock och DIC [19]. Alla patienter substituerades med trombocyter, färskfrusen plasma och fibrinogen efter vissa kriterier. 14 av de 35 erhöll även AT III (90–120 IE/kg/dag) under 4 dygn. Mortaliteten var i absoluta tal lägre i AT III-gruppen (7 av 17 jämfört med 9 av 18 i kontrollgruppen), men skillnaden var inte signifikant.

I en motsvarande, spansk studie omfattande 36 IVA-patienter med septikemi eller multitrauma och AT III <0,70 IE/ml kunde man inte heller påvisa någon förbättrad överlevnad (7 av 20 dog i AT III-gruppen jämfört med 5 av 16 i kontrollgruppen) [20].

I två mindre studier från Tyskland rapporterades under 1994 att vårdtiden för 7 patienter på IVA förkortades efter multitrauma via profylaktisk substitution med AT III till supranormala vär-

den (>1,40 IE/ml) [21, 22]. Samma år publicerades en retrospektiv studie omfattande 42 patienter med septikemi och en AT III-nivå <0,45 IE/ml. Hälften av patienterna hade substituerats med AT III (20 IE/kg/h) med sikte att hålla AT III-nivån >0,50 IE/ml [23]. Överlevnaden var 24 procent i AT III-gruppen och 43 procent i kontrollgruppen.

Under det senaste året har en studie omfattande 120 patienter med septikemi och/eller postoperativa komplikationer samt en AT III-nivå <0,70 IE/ml redovisats som abstract [24]. Hälften fick placebo och resten AT III-substitution i form av en bolusdos om 5 000 IE intravenöst, iv, följt av 2 000 IE två gånger dagligen iv under 5 dagar. Ingen signifikant skillnad sågs avseende överlevnad. Extraherades de patienter med septisk chock som inte genomgått något kirurgiskt ingrepp rapporterades dock en signifikant bättre överlevnad dag 7 respektive 30 i AT III-gruppen än i kontrollgruppen (P=0,03 respektive 0,01).

Bäst effekt med profylax

Djurstudier pekar således på en överlevnadsvinst med AT III-substitution vid DIC om man använder doser som är betydligt högre än vad som för närvarande rekommenderas vid humanbehandling. Tiden från insjuknande till substitution förefaller väsentlig. Bäst effekt har iakttagits vid profylaktisk behandling, vilken i den kliniska vardagen vanligtvis inte är möjlig. Ingen kontrollerad studie på människa har ännu säkert visat på en signifikant förbättrad överlevnad med AT III-substitution, vilket kan bero på att patientantallet varit för litet.

Däremot finns tecken på en laboratoriemässig förbättring, och möjligen kan behandling med AT III-koncentrat förkorta behovet av vård på IVA, vilket skulle vara av samhällsekonomiskt värde. Det är dessutom troligt att man skall differentiera behandlingen mellan olika patientgrupper, dvs att vissa patienter med DIC bör substitueras tidigt med höga doser AT III medan patienter med andra bakomliggande sjukdomar sannolikt helt kan avvara substitution.

Lever-, njur- och tarmsjukdom

Levern syntetiserar flertalet av de cirkulerande koagulationsfaktorerna, och störningar i leverfunktionen är intimt associerade med koagulationsrubbningar. Ofta ses tecken på lågradig (kompenserad) DIC med ökad fibrinogen-, protrombin- och plasminogenomsättning [25, 26]. Genom att substituera med AT III till normala värden kan omsättningshastigheten normaliseras och risken för en fortsatt progress till

ANNONS

dekompensterad DIC motverkas [27, 28].

Sänkta AT III-nivåer i plasma vid nefros beror på en kombination av ökad urinutsöndring, katabolism och nedsatt syntes [29]. Ett flertal fall av tromboembolism har beskrivits och detta har i vissa rapporter relaterats till den sänkta AT III-nivån. Substitution med AT III förefaller emellertid inte skapa ett tillräckligt skydd. Av åtta behandlade barn med AT III <0,70 IE/ml fick ett barn en cerebrovaskulär insult under pågående behandling [30].

Tromboembolism under aktiv inflammatorisk tarmsjukdom har associerats med störningar i fibrinolysen, lupusantikoagulans samt sänkta proteashämmarnivåer i plasma [31-34]. Någon substitution med AT III anses inte indicerad utan sedvanlig tromboprofylax förefaller tillräcklig.

Hemodialys

I en studie omfattande 24 patienter med fulminant leversvikt på basis av paracetamolintoxikation, hepatit A eller B fick hälften av patienterna 3 000 IE AT III intravenöst före hemodialys [35]. Jämfört med kontrollgruppen halverades heparinbehovet, trombocytfalet och blödnings symptomen minskade samt överlevnaden förbättrades, dock inte signifikant. God effekt av AT III-substitution med minskad ocklusion av hemofiltret har även rapporterats vid dialys på grund av njurinsufficiens [36].

Kirurgi och venös tromboembolism

Vid större kirurgiska ingrepp minskar AT III till ett minimum dag 3 postoperativt för att under de följande dyggen återgå till normal nivå. AT III-substitution har i sig inte en tillräcklig tromboprofylaktisk effekt vid kirurgi, men kan vara indicerad vid heparinresistens, dvs om >35 000 IE/dag krävs för att förlänga APT-tiden med 50 procent. Denna situation torde framför allt vara aktuell i samband med kongenitala bristtillstånd men kan även ses vid vissa förvärvade rubbningar såsom vid lever- och njursjukdom.

Leverkirurgi utgör i sig ett särskilt problem och flera studier har genomförts i försök att bedöma effekten av AT III-substitution på DIC-utveckling och transfusionsbehov vid leverresektion och ortotop respektive heterotop transplantationskirurgi [37-39]. Ingen av dessa har kunnat påvisa en behandlingsvinst med sådan substitution. Inte heller har AT III visat sig ha någon skyddande effekt avseende koagulationsrubbningar vid operation av s k Le Vein-shunt på grund av ascites [40].

I den akuta behandlingsfasen av ve-

nös tromboembolism bör ofraktionerat heparin användas i stället för lågmolekylära preparationer om patienten har en känd AT III-brist, eftersom effekten av de senare är svårare att registrera. Skulle tecken på heparinresistens uppträda kan AT III-substitution även här övervägas [41].

Leukemi

L-asparaginas är ett potent kemoterapeutiskt medel med indikationer vid behandling av akut lymfatisk leukemi särskilt hos barn. Ett flertal svåra tromboemboliska episoder har rapporterats som komplikation till behandlingen [42, 43]. Enzymet hämmar leverns proteinsyntes avseende både pro- och antikoagulatoriska faktorer. Sänkta nivåer av AT III, protein C och protein S har uppmätts parallellt med tecken på ökad trombinaktivitet [44]. Flera studier har visat att AT III-substitution minskar trombingenereringen, och möjligen kan AT III vara ett viktigt adjuvans vid leukemi-behandling [45, 46].

Graviditet

Huruvida AT III-nivåerna i plasma minskar under graviditet eller inte är fortfarande något oklart, men för kvinnor utan förvärvad eller kongenital AT III-brist torde detta inte medföra något kliniskt problem. Däremot har kvinnor med en habituell AT III-nivå <0,60 IE/ml en markant högre trombosrisk under graviditet, och en trombosincidens hos dessa individer mellan 40 och 70 procent har rapporterats [47-49]. Eftersom heparin har en tendens att sänka AT III-nivåerna förefaller det teoretiskt önskvärt att välja annan form av antikoagulatorisk behandling. Heparin har dock visat sig ha en fullgod profylaktisk effekt såvida APT-tiden kontinuerligt registreras och hålls i ett intervall mellan 1,5 och 2 gånger den normala [50]. Endast i enstaka fall med defekta AT III-molekyler eller värden <0,30 IE/ml kan en kombination av heparintillförsel och AT III-substitution bli aktuell.

På senare år har peroral anti-vitamin K(AVK)-behandling under graviditet diskuterats, men fortfarande bör risken för embryopati och blödningar föranleda avhållsamhet till förmån för heparinprofylax. Däremot är AVK-behandling ett naturligt val post partum. Vilken betydelse lågmolekylärt heparin kan få för gravida kvinnor med AT III-brist är fortfarande oklart.

Svåra tromboemboliska insjuknanden neonatalt

Flera svåra tromboemboliska insjuknanden, bl a aortatrombos [51], cerebrovaskulär insult [52], hjärtinfarkt [53] och bilateral njurvenstrombos [54], har beskrivits hos nyfödda barn

Förslag till kriterier för AT III-substitution vid disseminerad intravasal koagulation, DIC.

1. Patienten skall uppvisa blödnings-tecken samt uppfylla minst 4 av följande 6 villkor:
2. Förekomst av fibrinmonomerer
3. Trombocyter <100 ×10⁹/liter
4. PT <60 procent
5. APTT >4 sekunder över referensområdet
6. Faktor V <70 procent
7. Antitrombin III <0,50 IE/ml

med kongenital AT III-brist. Även friska fullgångna spädbarn har på grund av omogen leverfunktion en sänkt AT III-nivå motsvarande nivån hos vuxna, heterozygota för AT III-brist [55]. Den biologiska aktiviteten är emellertid under normala betingelser tillräcklig och barnen är symptomfria.

Prematura barn har en ytterligare sänkt AT III-aktivitet och därigenom ökad risk för allvarliga tromboskomplikationer vid komplicerande sjukdomar såsom respiratory distress syndrome eller septikemi. AT III-substitution bör i dessa fall starkt övervägas, särskilt vid positiv trombosanamnes i familjen eftersom heparin ytterligare sänker AT III-nivån och AVK-behandling är svårstyrd.

Sammanfattning

I princip all medicinsk behandling är förenad med komplikationer och biverkningar – blodprodukter är inget undantag. Vid behandling med dessa bör man särskilt beakta risken för spridning av kända och ännu okända blodburna virus samt läkemedelskostnaden, som vanligtvis är mycket hög. Medicinsk behandling skall bygga på vetenskap och beprövad erfarenhet. Fallrapporter med lyckat utfall är inte tillräckliga. Vid genomgång av det vetenskapliga underlaget för AT III-substitution framgår klart och tydligt att detta är bristfälligt.

För att nå erforderlig kunskap krävs kontrollerade studier med stora patientmaterial. Även om vissa djurstudier tyder på att man kan erhålla terapeutiska vinster med mycket höga doser AT III tidigt i sjukdomsförloppet rekommenderar vi att man, i väntan på ytterligare studier, använder alla blodprodukter inklusive plasma och blodkroppar med försiktighet och endast på starka indikationer.

Vid DIC rekommenderar vi att man framför allt substituerar patienter med kraftigt sänkta AT III-nivåer i kombination med blödnings symtom och tecken på en generell konsumtion (se ruta). Vid lindrigare fall, dvs med AT III-nivåer

ANNONS

>0,50 IE/ml, bör behandlingen baseras på färskfrusen plasma (10–15 ml/kg) med tillägg av desmopressin och fibrinolyshämmare vid blödningsstymtom.

Referenser

2. Bauer KA, Rosenberg RD. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol* 1991; 28: 10-8.
3. Bernthorp E. Viral safety issues: plasma-derived factor VIII. *Ann Hematol* 1994; 68: 35-6.
15. Emerson T E, Fournel MA, Redens TB. Efficacy of antithrombin III supplementation in animal models of fulminant *Escherichia coli* endotoxemia or bacteremia. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B):27-33.
17. Harper PL, Williams 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. *Trans Med* 1991; 1: 121-8.
18. 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.
19. 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.
20. Diaz-Cremades JM, Lorenzo R, Sanchez M, Moreno MJ, Alsar MJ, Bosch JM et al. Use of antithrombin III in critical patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 577-80.
23. van Beek EJR, von der Möhlen MAM, ten Cate JW, Brandjes DPM, Büller HR. Antithrombin III concentrate in the treatment of DIC: a retrospective follow-up study. *Neth J Med* 1994; 45: 206-10.
24. Baudo F, Caimi TM, deCataldo F, Ravizza A, Casella G, Palareti G et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or post surgical complications requiring hemodynamic and/or respiratory support: A controlled, double blind, randomized multicenter study. *Thromb Haemost* 1995; 73: 2005.
28. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, Wilson JH. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 15: 330-5.
31. Vecchi M, Cattaneo M, de Franchis R, Mannucci PM. Risk of thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel disease. Study of hemostasis measurements. *Int J Clin Lab Res* 1991; 21: 165-70.
35. Langley PG, Keays R, Hughes RD, Forbes A, Delvos U, Williams R. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991; 14: 251-56.
37. Shimada M, Matsumata T, Kamakura T, Hayashi H, Urata K, Sugimachi K. Modulation of coagulation and fibrinolysis in hepatic resection: A randomized prospective control study using antithrombin III concentrates. *Thromb Res* 1994; 74: 105-14.
38. Baudo F, deGasperi A, deCataldo F, Caimi TM, Cattaneo D, Redaelli R et al. Antithrombin III supplementation during orthotopic liver transplantation in cirrhotic patients: A randomized trial. *Thromb Res* 1992; 68: 409-16.
39. Palareti G, Legnani C, Maccaferri M, Gozzetti G, Mazziotti A, Martinelli G et al. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: Role of the recipient's dis-

ease and use of antithrombin III concentrates. *Haemostasis* 1991; 21: 68-76.

41. Schulman S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992; 68: 634-6.
45. Gugliotta L, D'Angelo A, Belmonte MM, Viganò-D'Angelo S, Colombo G, Catani L et al. Hypercoagulability during L-asparaginase treatment: the effect of antithrombin III supplementation in vivo. *Br J Haematol* 1990; 74: 465-70.
49. de Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 799-800.
50. Blondel-Hill E, Mant MJ. The pregnant antithrombin III deficient patient: Management without antithrombin III concentrate. *Thromb Res* 1992; 65: 193-8.
55. Manco-Johnson MJ. Neonatal antithrombin III deficiency. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B):49-52.

Fullständig referenslista kan erhållas från med dr Jan Astermark, Koagulationsmottagningen, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.

TILLVÄXT



FAKTORER

Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11–50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....
Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
»Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19