

Coagulopathy and ALI/ARDS

A.D. Cornet, Drs. (MD) ^{1,2}

A.R.J. Girbes, Prof. Dr (MD) ^{1,3}

A. Beishuizen, Dr (MD) ^{1,3}

VU University Medical Center, Amsterdam

1 Department of Intensive Care

2 Department of Internal Medicine

3 Institute for Cardiovascular Research (ICaR-VU)

CONTACT INFORMATION

VU University Medical Center, Amsterdam

Alexander D. Cornet

Room 7D112

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

The Netherlands

Tel. +31 20 4443933

Fax +31 20 4442392

Email cornet@vumc.nl

Introduction

Acute lung injury (ALI) and its most severe form, the acute respiratory distress syndrome (ARDS), occur at rates between 30 and 80 per 100.000 person years and carry in-hospital mortality rates up to 40% [1]. Major risk factors for ALI/ARDS include direct pulmonary injury, such as pneumonia, aspiration of toxic compounds and indirect injury by sepsis or wide-spread inflammatory responses to (ischemic) tissue damage [2]. After the challenge, development of ALI/ARDS is associated with pulmonary release and production of pro- and anti-inflammatory mediators [3]. Pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL) -1 and 6, as well as tumor necrosis factor (TNF)- α , activate the coagulation cascade via tissue factor (TF) and attenuate fibrinolysis through activation of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, the main inhibitor of fibrinolysis [4]. Hallmarks of the pathogenesis of ALI/ARDS are activation of coagulation and inflammation, together with inhibition of fibrinolysis. This may offer an opportunity for pharmacological intervention, since treatment of ALI/ARDS still consists only of supportive measures.

Coagulation and natural anticoagulants

Activation of coagulation is regulated by three anticoagulant pathways: anti-thrombin (AT), the protein C (PC) system and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) (figure 1). During inflammation-induced activation of coagulation, impairment of all three systems may occur, due to consumption and depletion of individual anticoagulants [5].

Firstly, AT is a serine protease inhibitor, which is synthesized in the liver, and is the main inhibitor of thrombin and factor Xa. During severe inflammatory states, levels of AT are clearly reduced, which is the resultant of consumption (due to ongoing thrombin generation), impaired synthesis (due to negative acute phase response) and degradation by elastase, released from activated neutrophils [6].

Secondly, the inactive precursor of the serine protease activated protein C (aPC) is protein C (PC). The conversion from PC to aPC occurs when thrombin binds to thrombomodulin, expressed on the endothelial surface. Together with the co-factor protein S, aPC irreversibly inactivates factors Va and VIIIa, which play a critical role in the coagulation cascade. In

addition, aPC has anticoagulant properties by reducing TF expression on monocytes and exerts direct pro-fibrinolytic activity due to neutralization of PAI-1 activity and indirectly to a decrease in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as a result of decreased thrombin formation by its anticoagulant activity [7]. During severe inflammation, PC (and aPC) levels are decreased due to impaired synthesis and degradation by neutrophil elastase. Additionally, thrombomodulin is downregulated at the endothelial surface, mediated by TNF- α and IL-1b [6]. Thirdly, TFPI is the main inhibitor of the TF-factor VIIa complex. However, in states of severe inflammation, TFPI is overwhelmed by increased expression of TF [8].

Interventions with anticoagulants in ALI/ARDS

Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis are the cornerstones in the pathophysiology of both sepsis and ALI/ARDS. Three major phase III trials (KyberSept [9], PROWESS [10], OPTIMIST [11]) have been conducted to evaluate the efficacy and safety of the three naturally occurring

review

Trial	Anticoagulant	n	28-day mortality treatment group	28-day mortality placebo group	p	Ref.
KyberSept	AT	2314	38.9 %	38.7 %	0.94	9
PROWESS	aPC	1690	24.7 %	30.8 %	0.005	10
OPTIMIST	TFPI	1754	34.2 %	33.9 %	0.88	11

Table 1. Three major trials with naturally occurring anticoagulants in severe sepsis

AT = antithrombin; aPC = activated protein C; TFPI = tissue factor pathway inhibitor

anticoagulants in patients with severe sepsis (Table 1). Only the PROWESS trial (comparing recombinant human aPC with placebo) was able to demonstrate a statistically significant reduction of the absolute mortality rate by 6.1% [10].

In the KyberSept trial, 2,314 patients with severe sepsis were randomized to receive either AT or placebo as additional treatment for their sepsis. In this trial there was no reduction in 28-day all cause mortality. In fact, an excess rate of bleeding events was observed in patients who received concomitant heparin prophylaxis [9]. However, AT was associated with a lower prevalence of new pulmonary dysfunction compared with placebo (22.5% vs. 26.6%). In animal studies however, there appears to be improvement in lung injury [12]. For example, in a rat model of experimental pneumococcal pneumonia, nebulisation of anticoagulants in general, and of AT in particular, attenuates pulmonary coagulopathy without affecting systemic coagulation [13].

In the OPTIMIST trial, 1,754 patients were enrolled and at 28 days there was no difference in mortality rates between the TFPI group and the placebo group (34.2% vs. 33.9%) [11]. Yet, in patient who were judged to have had severe community acquired pneumonia (CAP), there appeared to be a trend toward improved survival in those patients who received TFPI as opposed to placebo (mortality rate 27.9% vs. 32.7%, $P = 0.25$). This trend was even stronger when only those patients with severe CAP, in whom microbiological evidence of infection was obtained, were included. In this setting mortality was 27.1% with TFPI

and 35.7% with placebo ($P = 0.09$) [8]. To further explicate the role of TFPI in patients with severe CAP, a large ($n = 2100$) multicenter, placebo-controlled trial has been conducted (CAPTIVATE, standing for Community Acquired Pneumonia Tifacogin Intra Venous Administration Trial for Efficacy) of which enrolment was closed in July 2008. The results have not been published yet [8].

The PROWESS trial, in which 1,690 patients were enrolled, showed a statistically significant improvement of survival rate for patients in the aPC group [10]. Post hoc analyses of the trial results suggested that patients with severe CAP, had faster resolution of pulmonary dysfunction and increased survival if treated by aPC. Treatment with aPC resulted in a relative risk reduction in mortality of 28% at 28 days, and of 14% observed at 90 days from the start of study drug infusion. The survival benefit was most distinct in CAP patients in whom *Streptococcus pneumoniae* was isolated, and in those patients at high risk of death, indicated either by an APACHE II score ≥ 25 or a pneumonia severity index ≥ 4 [14]. Until now, there is one randomized clinical trial evaluating aPC in the treatment of ALI. Patients were randomized to receive either aPC or placebo within 72 hrs after the onset of ALI, and aPC did not seem to improve outcome [15]. However, this negative trial may not imply that there is no role for aPC in the treatment of ALI. Enrolment may have been too early or too late, the number of patients enrolled may have been too small ($n = 75$) and sepsis-induced ALI patients were excluded, despite the fact that these were exactly the patients who seemed to benefit most from aPC in the PROWESS trial. To further eluci-

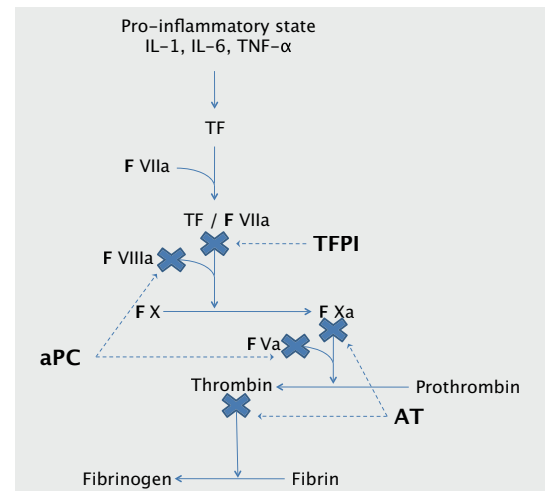


Figure 1. Activation of coagulation by inflammation and the possibilities of intervening with natural anticoagulants.

IL = interleukin; TNF = tumour necrosis factor; TF = tissue factor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor; aPC = activated protein C; AT = antithrombin

date the role of aPC in the treatment of ALI/ARDS, a randomized clinical trial (with INFALI as its acronym, standing for inflammatory/infectious acute lung injury) is now enrolling patients with both sepsis-induced and non sepsis-induced ALI. Primary end point is radionuclide-determined pulmonary vascular permeability and secondary end points are mortality, ventilator free days, markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis, both in blood and in bronchoalveolar lavage fluid [16].

Conclusion

The pathophysiology of ALI/ARDS involves a proinflammatory and procoagulant state, as in sepsis, in which the natural anticoagulant systems become impaired, due to consumption and depletion. Therefore, pharmacological interventions aimed at restoring physiological levels of these anticoagulants seem to be appropriate. Experimental and post-hoc analyses of large clinical trials in sepsis, are encouraging, and trials intervening with anticoagulants in ALI/ARDS are currently being conducted. A potential down-side of the administration of anticoagulants, is an increased risk of bleeding, however local application of anticoagulants, by means of nebulisation, may avert this potential problem.

REFERENCES

- Rubinfeld G.D., Caldwell E., Peabody E., Weaver J., Martin D.P., Neff M., Stern E.J., Hudson L.D. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353:1685-93.
- Piantadosi C.A., Schwartz D.A. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:460-470.
- Park W.Y., Goodman R.B., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., Radella F. 2nd, Park D.R., Pugin J., Skerrett S.J., Hudson L.D., Martin T.R. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1896-1903.
- Schultz M.J., Haitsma J.J., Zhang H., Slutsky A.S. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury – a review. *Crit Care Med* 2006;34:871-877.
- Cornet A.D., Smit E.G., Beishuizen A., Groeneveld A.B. The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis. *Thromb Haemost* 2007;98:579-586.
- Levi M., van der Poll T., Büller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698-2704.
- Cornet A.D., van Nieuw Amerongen G.P., Beishuizen A., Schultz M.J., Girbes A.R., Groeneveld A.B. Activated protein C in the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Opin Drug Discov* 2009;4:219-227.
- Lattere P.F. Beyond antibiotics in severe community-acquired pneumonia: the role and rationale for tissue factor pathway inhibition. *Critical Care* 2008;12:S4.
- Warren B.L., Eid A., Singer P., Pillay S.S., Carl P., Novak I., Chalupa P., Atherstone A., Pénzes I., Kübler A., Knaub S., Keinecke H.O., Heinrichs H., Schindel F., Juers M., Bone R.C., Opal S.M. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-1878.
- Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J.S., Garber G.E., Helterbrand J.D., Ely E.W., Fisher C.J. Jr. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Abraham E., Reinhart K., Opal S., Demeyer I., Doig C., Rodriguez A.L., Beale R., Svoboda P., Laterre P.F., Simon S., Light B., Spapen H., Stone J., Seibert A., Peckelsen C., De Deyne C., Postier R., Pettit V., Artigas A., Percell S.R., Shu V., Zwingelstein C., Tobias J., Poole L., Stolzenbach J.C., Creasey A.A. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-247.
- Lattere P.F., Wittebole X., Dhainaut J.F. Anticoagulant therapy in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31:S320-S336.
- Hofstra J.J., Cornet A.D., de Rooy B.F., Vlaar A.P., van der Poll T., Levi M., Zaat S.A.J., Schultz M.J. Nebulized antithrombin limits bacterial outgrowth and lung injury in *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in rats. *Critical Care* 2009;13:R145.
- Lattere P.F., Garber G., Levy H., Wunderink R., Kinasewitz G.T., Sollet J.P., Maki D.G., Bates B., Yan S.C., Dhainaut J.F. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 2005;33:952-961.
- Liu K.D., Levitt J., Zhuo H., Kallet R.H., Brady S., Steingrub J., Tidswell M., Siegel M.D., Soto G., Peterson M.W., Chesnut M.S., Philips C., Weinacker A., Thompson B.T., Eisner M.D., Matthay M.A. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:618-623.
- Available from: <http://trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=745>

Advertentie

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE



Naam en farmacologische vorm: CYMBALTA 30 mg harde maagsapresistente capsules en CYMBALTA 60 mg harde maagsapresistente capsules. **Samenstelling:** Elke capsule bevat ofwel 30 mg ofwel 60 mg duloxetine als duloxetinehydrochloride. **Indicaties:** Behandeling van ernstige depressieve stoornis. Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn bij volwassenen. Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. **Dosering:** De startdosis en aanbevolen onderhoudsdosis voor ernstige depressieve stoornis en diabetische perifere neuropathische pijn bij volwassenen is 60 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. Doseringen hoger dan 60 mg eenmaal daags, tot een maximale dosis van 120 mg per dag toegediend in gelijk verdeelde doses, zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. Er is bij depressieve patiënten echter geen klinisch bewijs dat erop wijst dat patiënten die niet reageren op de aanbevolen startdosis, baat zouden kunnen hebben bij oplopen van de dosis. Bij patiënten met respons op duloxetine en met een voorgeschiedenis van herhaalde episoden van ernstige depressie kan een verdere langetermijn behandeling met een dosis van 60 tot 120 mg overwogen worden. Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn vertoonde de plasmaconcentratie van duloxetine grote inter-individuele variabiliteit. Om die reden kunnen sommige patiënten, die onvoldoende reageren op 60 mg, baat hebben bij een hogere dosis. De aanbevolen startdosis voor gegeneraliseerde angststoornis is 30 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. Bij onvoldoende respons kan verhoogd worden tot 60 mg. Bij comorbide depressie is de startdosis en onderhoudsdosering 60 mg eenmaal daags. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor duloxetine of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van CYMBALTA met niet-selectieve, irreversibele Monoamine-Oxidaseremmers (MAO-remmers). Een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis. Combinatie met fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine (krachtige CYP1A2-remmers) aanzienlijk van combinatie leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine. Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Start van de behandeling met CYMBALTA bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie. **Waarschuwingen:** Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie of met bipolaire stoornis en/of convulsies. Voorzichtigheid is geboden wanneer CYMBALTA wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of met een risico van acuut nauwe kamerhoekglaucom. Bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte wordt geëigende controle van de bloeddruk aanbevolen, vooral in het begin van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten bij wie de conditie gepaard kan gaan met een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van CYMBALTA in combinatie met antidepressiva, met name gebruik met selectieve reversibele MAO-remmers wordt niet aanbevolen. Ongewenste effecten kunnen vaker optreden tijdens gelijktijdig gebruik van CYMBALTA en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gevalen van suicidale gedachten en suicidale gedragingen zijn gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling. Intensief toezicht op patiënten met een hoog suicidrisico is noodzakelijk. Patiënten (en verzorgers van patiënten) dienen bewust te worden gemaakt van de noodzaak om toezicht te houden op het optreden van elke klinische verslechtering, suicidale gedachten/gedrag en ongebruikelijke veranderingen in gedrag en om onmiddellijk medisch advies te zoeken indien deze symptomen zich voordoen. CYMBALTA dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica. Onthoudingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling zijn gebruikelijk, vooral wanneer abrupt wordt gestopt. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van 120 mg CYMBALTA bij ouderen met depressieve stoornissen en over het gebruik van CYMBALTA bij ouderen met gegeneraliseerde angststoornis. Het gebruik van duloxetine wordt geassocieerd met het ontwikkelen van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectieve onprettige, verontustende rustloosheid en de behoefte veel te bewegen, gepaard gaand met het niet in slaap zijn om nu het zittende of liggende. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan verhoging van de dosering schadelijk zijn. Duloxetine wordt toegestaan onder verschillende handelsmerken bij verschillende indicaties (CYMBALTA bij zowel diabetische neuropathische pijn, ernstige depressieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis en YENTREVE bij stress-urine-incontinentie). Het gelijktijdige gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden. Gevalen van leverbeschadiging waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (> 10 maal de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht zijn gerapporteerd met duloxetine. De meeste gevallen vonden plaats tijdens de eerste maanden van behandeling. Duloxetine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging. CYMBALTA capsules bevatten sacharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sacharose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** zeer vaak (> 1/10): hoofdpijn, slapigheid, duizeligheid, misselijkheid, droge mond; vaak (> 1/100 en < 1/10): gewichtstoename, palpitaties, tremor, paresthesie, wazig zien, tinnitus, geuewen, obstipatie, diarree, overgevee, dyspepsie, flatulentie, overmatig zweten, uitslag, skeletspierpijn, spierstijfheid, spierspasme, verminderde eetlust, blozen, vermoeidheid, abdominale pijn, erectiele disfunctie, stapeloosheid, agitatie, verminderd libido, angstgevoelens, abnormale orgasme, abnormale dromen; soms (> 1/1000 en < 1/100): gewichtstoename, verhoogd creatinine fosfofosfaat, tachycardie, supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren, myoclonus, nervositeit, stoornis in oplettenheid, lebhartige, verminderde smaak, dyskinesie, restless legs syndroom, slechte kwaliteit van slaap, mydriasis, visuele stoornissen, duizeling, oorspin, strak gevoel bij de keel, neusbloedingen, gastro-enteritis, oprisping, gastritis, urinretentie, disurie, aarzeling om te plassen, nachtelijk plassen, polyurie, verminderde urienstroom, nachtelijk zweten, urticaria, contactdermatitis, koud zweet, fotosensibiliteitsreacties, verhoogde neiging tot blauwe plekken, spiertrillingen, hyperglykemie (vnl. bij diabetische patiënten), laryngitis, bloeddrukverhoging, perifere koud, orthostatische hypotensie, flauwvallen, abnormaal gevoel, koud aanvoelen, dorst, rillingen, malaise, warm aanvoelen, verstoring van het hopen, verhoogde leverenzymen, hepatitis, acute leverbeschadiging, ejaculatiestoornis, vertraagde ejaculatie, seksuele disfunctie, gynaecologische bloedingen, slaapproblemen, tandenknarsen, desorientatie, apathie; zelden (> 1/10.000 en < 1/1000): verhoogd bloedcholesterol, convulsies, glaucom, stomatitis, ademgeur, bloed in ontlasting, abnormale urinegeur, trismus, hypothyroidisme, dehydratatie, hyponatriëmie, overgevoeligheidsstoornis, anafylactische reactie, menopauzale symptomen, manie, hallucinaties, agressie en boosheid; onbekende frequentie: serotoninesyndroom, extrapyramidale symptomen, acathisie, psychomotorische onrust, maagdarmlaedingen, angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnson syndroom, SIDA, hypertensie, hypertensieve crisis, pijn op de borst, gestuikt, leverfalen, suicidale gedachten, suicidiaal gedrag. **Afwersluis:** UR. **Prijs:** zie Zie 2-index (taxo). **Meer informatie:** zie de geregistreerde I-B-taak. Raadpleeg voor gebruik de bijsluitttekst. Informatie is op aanvraag verkrijgbaar bij Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, tel. 030-6025800. **Datum revisie:** december 2009. **Referenties:** [1] *IB tekst Cymbalta*, augustus 2009 [2] Pritchett YL et al. *Pain Med* 2007; 8(5):397-409 [3] Wernicke JF et al. *Neurology* 2006; 67:1411-1420 [4] Raskin J et al. *Pain Med* 2006; 7(5):373-385 [5] Wernicke JF et al. *Curr Ther Res Clin Exp* 2006; 67(5):283-304 [6] Raskin J et al. *J Palliative Med* 2006; 9(1):29-40 [7] Wernicke JF et al. *Pain Med* 2007; 8(6):503-513 [8] Skjarevski et al., *Diab Metab Res Rev* 2009;25:623-631.

Het Nederlands Tijdschrift voor
Anesthesiologie

kondigt met
gepaste trots aan

RITSEMA VAN ECK AWARD

Van harte nodigen wij auteurs uit, werkzaam aan een Nederlandse afdeling Anesthesiologie, tot het indienen van hun internationale publicaties, die in de periode van 1 juli 2009 – 30 juni 2010 zijn gepubliceerd. Deze worden beoordeeld door een onafhankelijk expertcomité bestaande uit de Kernredacteuren NTA en het Stichtingsbestuur NTA. De drie meest oorspronkelijke publicaties worden belond met geldprijzen bestaande uit:

1e award € 3.000,-
2e award € 2.000,-
3e award € 1.000,-

De winnende awards worden gepubliceerd in het NTA met een explicatie van de hoofdredacteur, waarbij de winnende Award-auteur zich met het indienen van een publicatie verplicht tot een beschrijving van de inbedding van de publicatie en het onderzoek in een brede context. De uitreiking van de NTA – Prof. Dr. Ritsema van Eck Awards vindt plaats tijdens de NVA – Wetenschapsdag 2010 met een feestelijk tijntje.

Dien daarom zo spoedig mogelijk uw publicatie in

Dit initiatief wordt mede mogelijk gemaakt door Schering-Plough

Graag voor 30 juni 2010 (artikelen met postdatum na 30.06.2010 kunnen niet in aanmerking komen voor de Awards naar de redactie van het NTA – nta@mumc.nl - onder vermelding NTA – Prof. Dr. Ritsema van Eck Award 2010

Award voorwaarden zijn van toepassing; op te vragen bij de redactie van het NTA via een e-mail: nta@mumc.nl