

## Pentoxifyllin som tilläggsbehandling till antibiotika vid sepsis (blodförgiftning) hos nyfödda

### Inledning

Här sammanfattar och kommenterar SBU en rapport från Cochrane Collaboration om pentoxifyllin som tilläggsbehandling till antibiotika vid sepsis hos nyfödda barn.

En signifikant skillnad i minskning av dödlighet under sjukhusvistelse rapporteras från samtliga studier där pentoxifyllin använts. Men studierna har metodologiska svagheter och överförbarheten till svensk sjukvård är begränsad.

#### Kommenterad rapport

Haque KN, Pammi M. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD004205. DOI: 10.1002/14651858.CD004205.pub2.

Publikationsdatum: Oktober 2011

Senaste sökdatum: Juli 2011

#### SBU:s kommentar

Pentoxifyllin är ett läkemedel som genom att minska produktionen av TNF- $\alpha$ <sup>1</sup> kan ha positiv effekt vid sepsis. Cochrane Collaboration har genomfört en metaanalys av fyra små randomiserade studier som har jämfört pentoxifyllin med placebo som tilläggsbehandling till antibiotika vid sepsis hos nyfödda barn. Rapporten visar att pentoxifyllin minskar dödlighet och vårdtid på sjukhus samt ger en icke signifikant minskning av nekrotiserande enterokolit<sup>2</sup> (NEC) i samband med sepsis.

- De fyra studierna är genomförda i Indien, Egypten samt Polen och de beskrivna sepsisfallen är i huvudsak orsakade av gramnegativa bakterier. Den största studien har inte rapporterat orsaken till sepsis. Detta gör det svårt att överföra resultaten till svenska förhållanden där den vanligaste sepsisorsaken idag är koagulasnegativa stafylokocker. Sepsis hos nyfödda

orsakad av infektion med gramnegativa bakterier förekommer dock också i Sverige.

- Alla inkluderade studier har metodologiska svagheter, vilket gör att de ska tolkas med försiktighet. Trots en signifikant minskning av dödlighet då pentoxifyllin används som tilläggsbehandling till antibiotika, är rapportens slutsats att rutin användning av pentoxifyllin inte kan rekommenderas.
- Inga negativa effekter av pentoxifyllin rapporterades.
- En större dubbelblind randomiserad studie pågår i Turkiet där en av författarna till Cochrane-rapporten är prövningsledare. Studien inkluderar inte längre nya patienter men några resultat har ännu inte publicerats.
- Pentoxifyllin är inte godkänt för marknadsföring i Sverige, men används i en del andra länder på indikationen claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) under varunamnet Trental. Indikation för behandling av barn saknas även i andra länder.
- Kliniska prövningar av andra TNF-hämmare vid sepsis hos vuxna har tidigare inte visat några positiva effekter på överlevnad.
- Många läkemedel som ges till barn är ofullständigt dokumenterade vad gäller effekt, säkerhet och dosering. Nyfödda och framför allt för tidigt födda barn är en patientgrupp som är mycket svår att forska på. Detta innebär att många studier är av låg kvalitet och resultaten måste tolkas med försiktighet. Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att "utvidga kunskapen om barns

<sup>1</sup> TNF- $\alpha$  (tumörnekrosfaktor alfa) är en cytokin som produceras av celler i immunsystemet. Det är den huvudsakliga aktivatorn av inflammation vid akuta infektioner och den främsta orsaken till septisk chock.

<sup>2</sup> Allvarlig tarmsjukdom som främst drabbar för tidigt födda barn. Tarmens vävnader skadas svårt och kan i värsta fall dö vilket leder till svåra infektioner i buken.

läkemedel och dess användning". Som ett led i detta uppdrag kommer Läkemedelsverket under hösten 2012 att genomföra ett expertmöte med fokus på antibiotikabehandling vid allvarliga neonatala infektionstillstånd.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna

Den systematiska översikten inkluderade fyra randomiserade kontrollerade studier, varav en kvasirandomiserad<sup>3</sup>, med sammanlagt 227 nyfödda spädbarn som hade misstänkt eller bekräftad sepsis. Studierna genomfördes i Polen, Egypten och Indien. Av samtliga 227 spädbarn hade 190 fötts för tidigt (<36 veckor). Två av studierna uteslöt 33 deltagare i resultatanalysen då sepsis inte kunde bekräftas.

I studierna jämfördes pentoxifyllin som tillägg till antibiotika i jämförelse med placebo eller ingen behandling. Pentoxifyllin administrerades intravenöst med en dos på 5 mg/kg/timme i 6 timmar och behandlingens längden var 3–6 dagar.

Det primära effektmåttet var dödlighet under vårdtid på sjukhuset. I en av studierna uppgav man dessutom fullständig information om längden på sjukhusvistelsen och i en annan rapporterades antalet fall av nyfödda med sepsis som utvecklade nekrotiserande enterokolit (NEC).

### Resultat

Den systematiska översikten gav följande resultat:

#### Dödlighet under vårdtid

I det sammanlagda resultatet från fyra studier med 194 deltagare såg man en signifikant minskning av dödlighet under vårdtiden hos nyfödda med sepsis som hade fått pentoxifyllin som tilläggsbehandling till antibiotika jämfört med placebo.

Relativ risk (RR) för dödlighet 0,40, 95 % konfidensintervall (KI) 0,2 till 0,77.

### Längden på sjukhusvistelse

I en studie med 28 nyfödda hade man mätt längden på sjukhusvistelsen. Man såg en signifikant minskning för spädbarn som hade fått pentoxifyllin som tilläggsbehandling till antibiotika jämfört med placebo.

Mean difference (MD) –11,20 dagar, 95 % KI (–22,09 till –0,31).

### Utveckling av NEC

En studie med 50 deltagare kunde inte visa en signifikant minskning av antalet fall av nyfödda spädbarn med sepsis och som utvecklade NEC.

### Biverkningar

Inga biverkningar rapporterades i någon av de fyra studierna.

### Författarnas slutsatser

- Resultat från de fyra randomiserade kontrollerade studierna tyder på att pentoxifyllin som tilläggsbehandling till antibiotika för behandling av neonatal sepsis signifikant minskar dödligheten under sjukhusvistelse utan att ge några biverkningar.
- Dessa studier har dock klara metodologiska svagheter och resultaten från metaanalysen bör tolkas med försiktighet.
- Större randomiserade kontrollerade studier krävs för att bekräfta effekt av pentoxifyllin vid behandling av neonatal sepsis och NEC.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknar hälsoekonomisk utvärdering. I de fyra originalstudierna finns inga uppgifter om intressekonflikter.

<sup>3</sup> Med kvasirandomiserade studier avses studier där behandlingen av deltagarna inte är helt slumpartad. Vilken behandling patienten får bestäms istället exempelvis av födelsedatum, dag på veckan, månad på året eller medicinskt registernummer.

### Pentoxifyllin

Pentoxifyllin är ett xantinderivat (ämnen som verkar centralstimulerande och vidgande på luftrören). Exempel på andra xantinderivat är koffein, teofyllin och teobromin. Pentoxifyllin minskar TNF- $\alpha$ -produktionen och minskar på så sätt det inflammatoriska svaret. Intresset kring pentoxifyllin har ökat sedan det upptäcktes att hämning av TNF- $\alpha$  minskar dödligheten av sepsis.

### För tidigt födda barn

Till för tidigt födda barn (prematura) räknas barn som är födda före 37:e graviditetsveckans utgång. I Sverige föds cirka 6 procent av alla barn för tidigt och cirka 1 procent föds mycket för tidigt (före 32 veckors graviditet). Risken för infektioner är störst hos de allra mest prematurfödda barnen. En svensk studie har visat att 41 procent av alla barn födda före 27:e graviditetsveckan drabbas av sepsis.

### Sepsis

Sepsis (blodförgiftning), är en infektion som uppstår av att bakterier kommit in i blodet och bildat toxiner. Nyfödda och framför allt för tidigt födda barn har en ökad risk att drabbas av sepsis eftersom de har ett svagt immunförsvar. Dessutom kräver de mest för tidigt födda barnen intensivvårdinsatser som innebär en ökad infektionsrisk.

Den vanligaste sepsisorsaken i Sverige är koagulasnegativa stafylokocker (KNS). Det är stafylokocker som saknar koagulas (ett enzym som koagulerar plasma) och som finns i hudens normalflora där de framför allt orsakar sepsis hos för tidigt födda och patienter med nedsatt immunförsvar. Infektion med gramnegativa bakterier kan också orsaka sepsis hos nyfödda. I många andra länder är gramnegativa bakterier en vanlig sepsisorsak.

**Lästips**

Fairchild KD, Polin RA. Preface: early-onset neonatal sepsis-recent advances in diagnosis. Clin Perinatol 2010;37:xi-xii.

Fairchild KD, Polin RA. Preface: Healthcare associated infections in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2010;37:xi-xiii.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

## Projektgrupp

### Sakkunnig

Andreas Ohlin, med dr, överläkare, Barn- och ungdomsmottagningen, Universitetssjukhuset Örebro

### Granskare

Ingemar Tessin, överläkare, Neonatalverksamheten, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

### Projektledare

Pernilla Östlund, SBU

## Kommenterad rapport

Haque KN, Pammi M. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD004205. DOI: 10.1002/14651858.CD004205.pub2.

### SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2012-10-30  
Originalrapporten publicerad: Oktober 2011  
Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/2012\\_09](http://www.sbu.se/2012_09).

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Jan Liliemark, SBU  
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering  
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
E-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)