

Journal Club

敗血症に対するレボシメンダン

2016/11/22

東京ベイ・浦安市川医療センター

PGY 2 山崎さつき

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis

A.C. Gordon, G.D. Perkins, M. Singer, D.F. McAuley, R.M.L. Orme, S. Santhakumaran, A.J. Mason, M. Cross, F. Al-Beidh, J. Best-Lane, D. Brealey, C.L. Nutt, J.J. McNamee, H. Reschreiter, A. Breen, K.D. Liu, and D. Ashby

LeoPARDS

ISRCTN12776039

Levosimendan

- 日本未発売の強心薬
(同種として内服ピモベンダン(アカルディ[®]))
- 心筋のCaに対する感受性増強 + PDEⅢ阻害
- 心筋の酸素需要を増やすことなく、心収縮力を増強させる、拡張障害を起こしにくい
- 血管拡張作用もあり

Heart Lung Vessel 2013;5(4):227-45.
Mol Cell Biochem 2004;266(1-2):87-107.
Cardiovasc Drug Rev 2005;23(1): 71-98.

Levosimendanの薬理作用

心筋中Troponin CのCa感受性を

Ca濃度依存性に上昇させる

収縮期：Ca濃度上昇→Ca感受性上昇

→心収縮増強

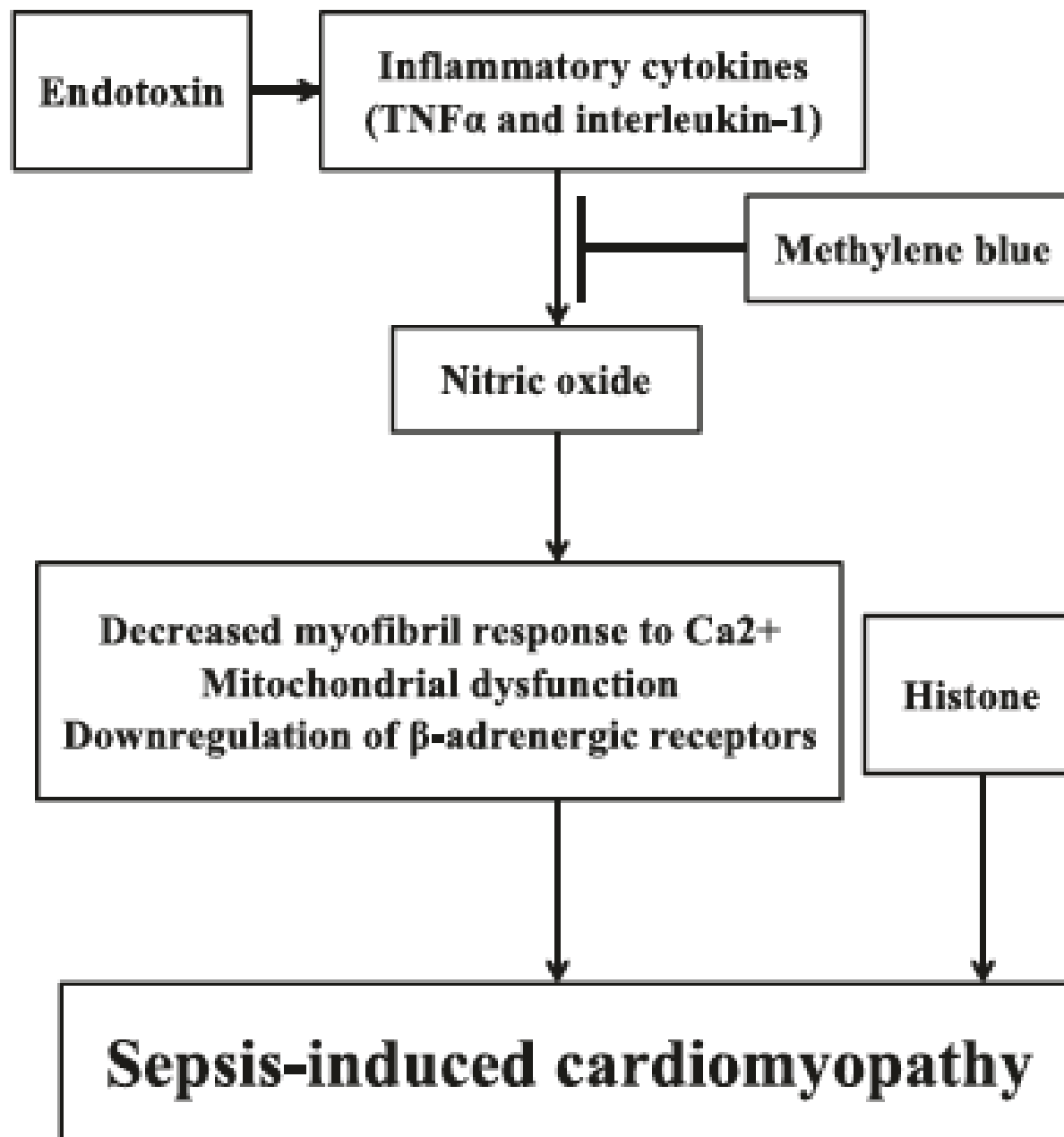
拡張期：Ca濃度低下→Ca感受性上昇なし

→拡張阻害なし

拡張能を低下させず収縮力増強が可能

Septic cardiomyopathy

- 1984年Parkerらにより初めて報告
 - 敗血症における灌流障害の原因となる
 - 頻度は、敗血症性ショックの40-50%
 - 3つの特徴
 1. 左室の拡張
 2. 左室収縮力の低下
 3. 7～10日で自然軽快する
- (ACSやたこつぼ型心筋症とは区別される)



EGDT

Early goal directed therapy

6時間以内に達

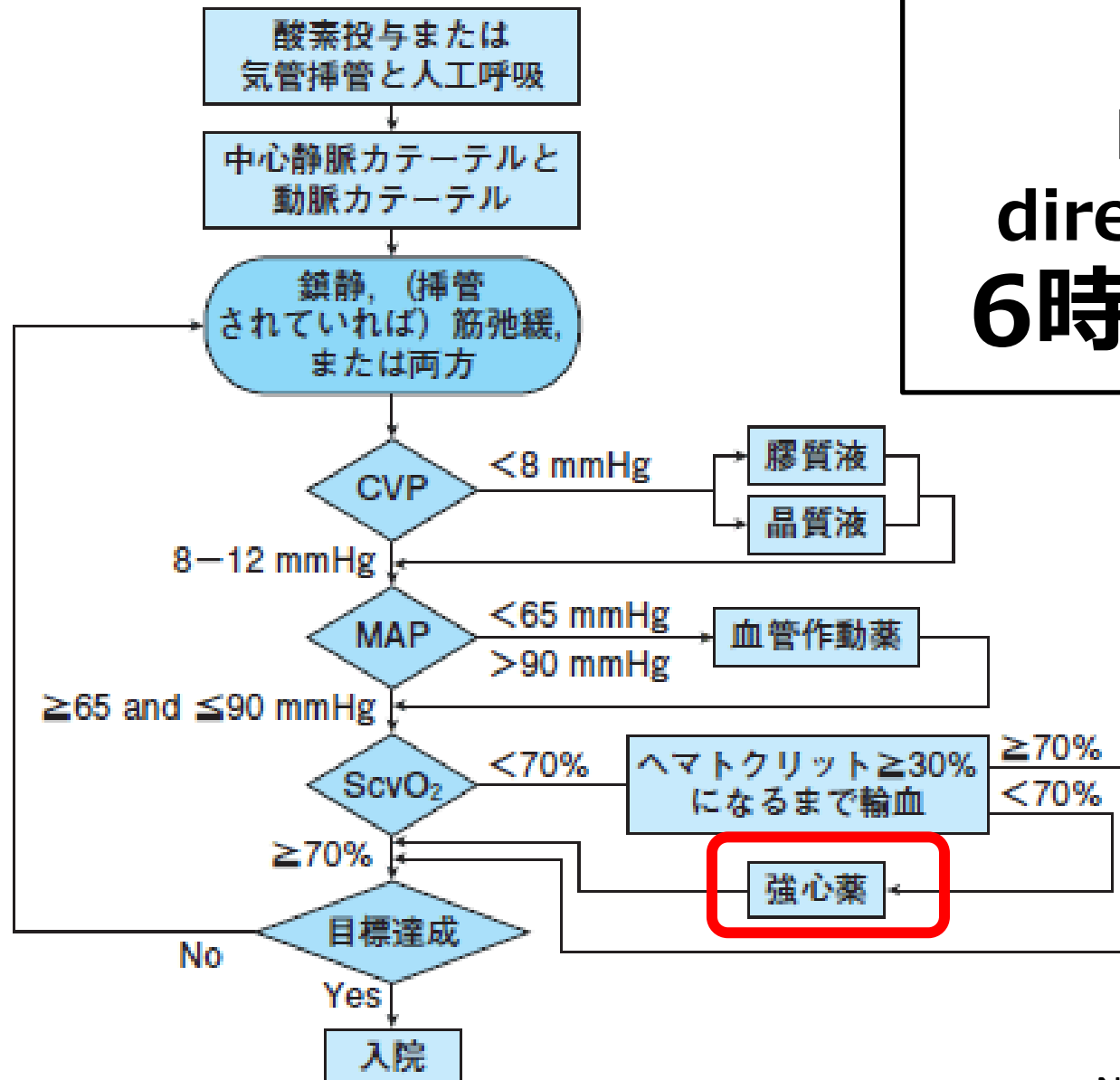
院内死亡率

EGDT

30.5%

Usual Care

46.5%



N Engl J Med 2001;345:1368-77

https://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA03102_02#bun2

SSCG 2012では . . .

I. Inotropic Therapy

1. We recommend that a trial of dobutamine infusion up to 20 $\mu\text{g/kg/min}$ be administered or added to vasopressor (if in use) in the presence of: a) myocardial dysfunction, as suggested by elevated cardiac filling pressures and low cardiac output, or b) ongoing signs of hypoperfusion, despite achieving adequate intravascular volume and adequate MAP (grade 1C).
2. We recommend against the use of a strategy to increase cardiac index to predetermined supranormal levels (grade 1B).

Dobutamine

- β 作動薬
- 左室のEF上昇、CIの上昇を来す
- ドブタミンによるCIの上昇は重症患者の予後を改善しない

N Engl J Med. 1994 Jun 16;330(24):1717-22.

N Engl J Med. 1995 Oct 19;333(16):1025-32.

- 後向き研究でのpropensity scoreを用いた解析でも、敗血症性ショックにおいて90日死亡率を上昇させるという報告もある

Acta Anaesthesiol Scand. 2013 Apr;57(4):431-42.

ELEVATION OF SYSTEMIC OXYGEN DELIVERY IN THE TREATMENT OF CRITICALLY ILL PATIENTS

MICHELLE A. HAYES, F.R.C.A., ANDREW C. TIMMINS, F.R.C.A., ERNEST H.S. YAU, F.R.C.A.,
MARK PALAZZO, F.R.C.A., CHARLES J. HINDS, F.R.C.A., AND DAVID WATSON, F.R.C.A.

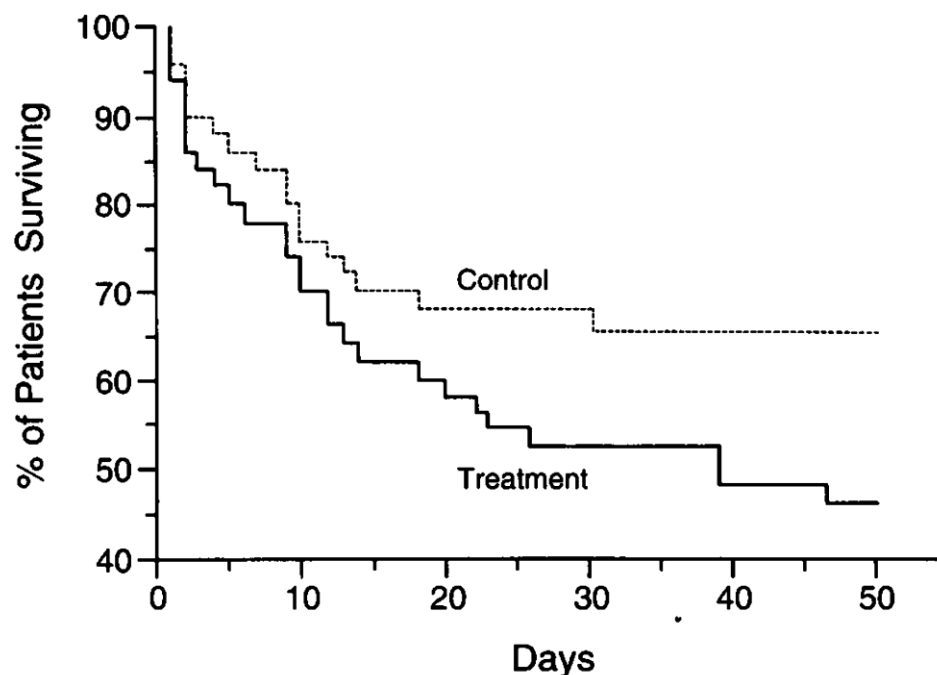
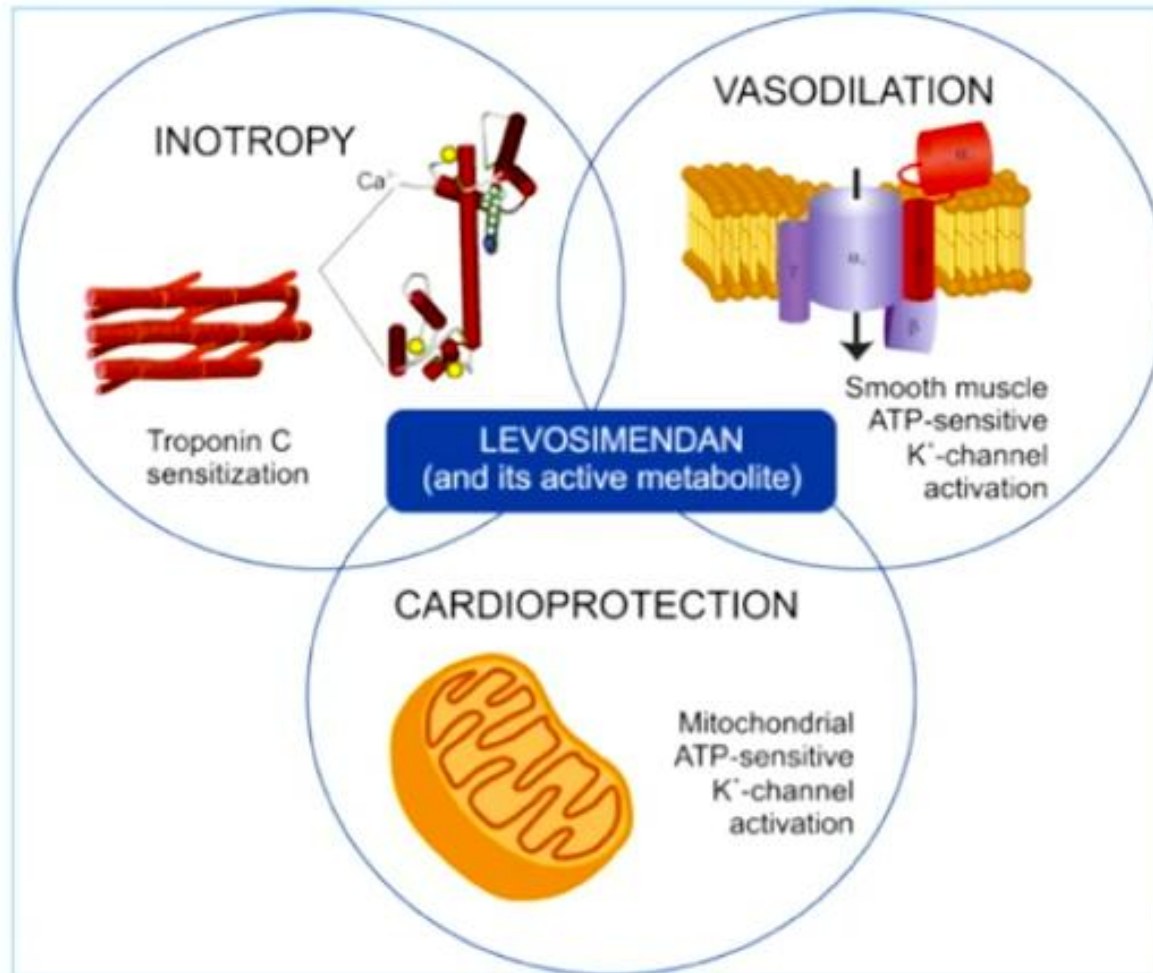


Figure 4. In-Hospital Survival of Patients in the Treatment and Control Groups.

重症患者（本研究では敗血症性ショックが半分を占める）において
DOBを用いて $CI > 4.5L/min/m^2$ を目指す管理をすると
院内死亡率をむしろ増悪させる、という結果

そこで、 Levosimendan



敗血症に対するLevosimendan

- 敗血症性ショックに対する使用により、
Dobutamineと比較して、

血行動態の改善

末梢循環不全の改善

腎機能の改善

肝機能の改善

Intensive Care Med 2005; 31: 638-44.

Crit Care 2010; 14: R232.

J Crit Care 2012; 27(3): 318.e1-6.

- 抗炎症作用、抗酸化作用、抗アポトーシス
作用もある？

Crit Care Med 2015; 43(11): e508-e520.

Crit Care 2011; 15: R166.

Am J Cardiol 2004; 93: 1309-12.

Meta-analysisでは・・・

Journal of Critical Care xxx (2015) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.jccjournal.org



Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials☆☆☆

Alberto Zangrillo, MD ^{a,b}, Alessandro Putzu, MD ^a, Fabrizio Monaco, MD ^a, Alessandro Oriani, MD ^a, Giovanna Frau, MD ^a, Monica De Luca, MD ^a, Nora Di Tomasso, MD ^a, Elena Bignami, MD ^a, Vladimir Lomivorotov, MD, PhD ^c, Valery Likhvantsev, MD, PhD ^d, Giovanni Landoni, MD ^{a,b,*}

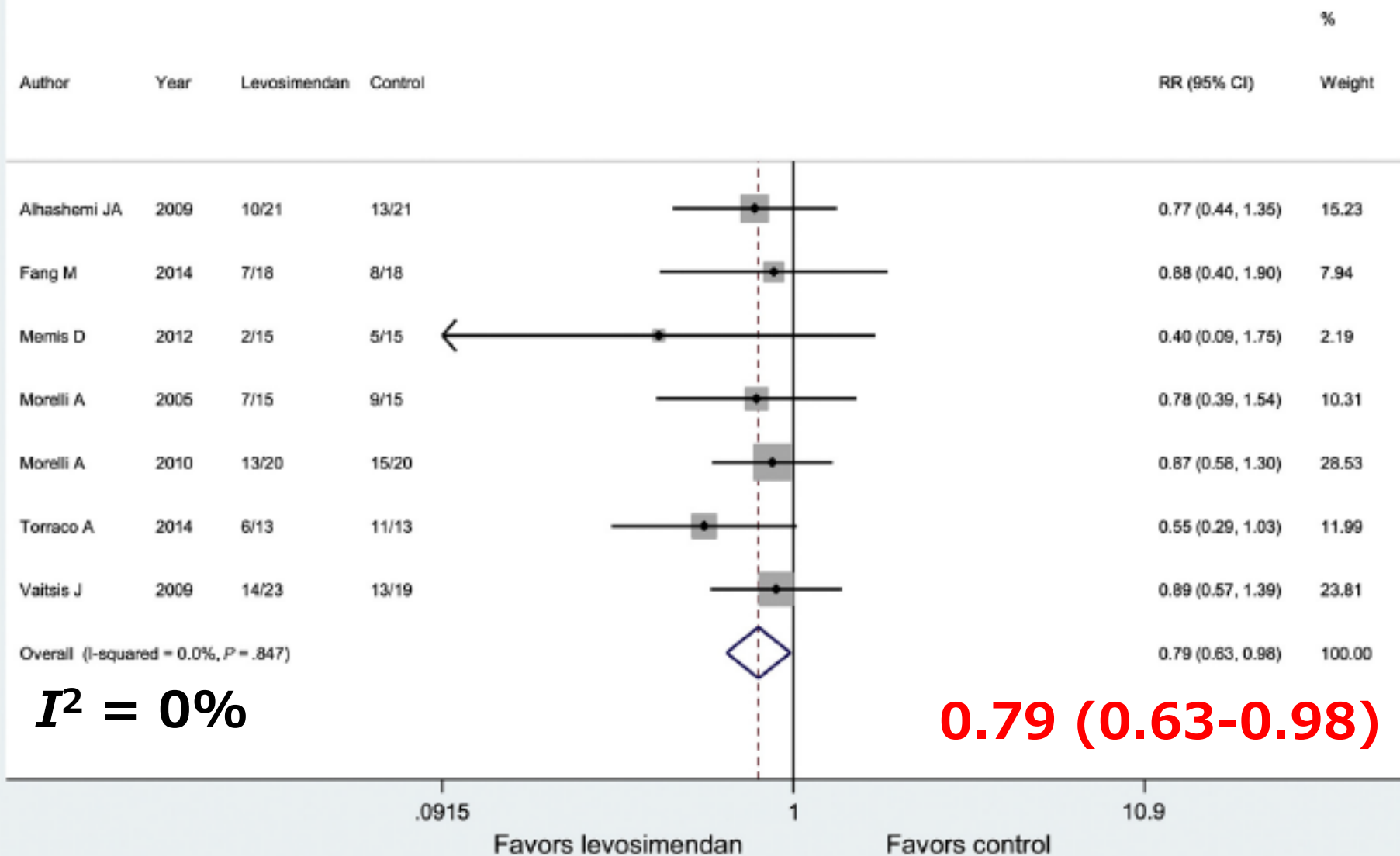
^a Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

^b Vita-Salute San Raffaele University of Milan, Milan, Italy

^c Department of Anesthesiology and Intensive Care, State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

^d Anesthesiology & Intensive Care Department, Moscow Regional Clinical & Research Institute, Moscow, Russia

重症敗血症/敗血症性ショックに対する Levosimendanの効果を検討したRCT 7研究 6/7がDobutamineとの比較



本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis

A.C. Gordon, G.D. Perkins, M. Singer, D.F. McAuley, R.M.L. Orme, S. Santhakumaran, A.J. Mason, M. Cross, F. Al-Beidh, J. Best-Lane, D. Brealey, C.L. Nutt, J.J. McNamee, H. Reschreiter, A. Breen, K.D. Liu, and D. Ashby

LeoPARDS

ISRCTN12776039

本論文のPICO

- P: 輸液抵抗性の敗血症性ショック患者
- I: レボシメンダン投与
- C: プラセボ投与
- O: ICU入室中の臓器障害
(SOFAスコア)

Design

- 多施設ランダム化二重盲検比較試験
- イギリス内34施設の成人ICU
- 健康調査国立研究所とTenax Therapeutics社より資金提供、インペリアル・カレッジ・ロンドンより後援受けている
- Orion Pharma社によりレボシメンダンの提供を受けている
- 資金提供者、後援者、Orion Pharma社は試験の考案やデータの収集・解析、原稿執筆、出版の決定に関して関与は一切していない

Patients

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
• 18歳以上 • 敗血症（感染症 + SIRS 2/4） • 十分な輸液負荷と少なくとも4時間の昇圧剤投与を行ってもまだ昇圧剤持続投与が必要	• Inclusion Criteriaを満たして24時間以上経過 • 透析患者 • Child-Pugh Class Cの肝不全患者 • Torsades de Pointes既往 • 心室の充満や拍出に影響するような機械的閉塞 • Code設定により治療に限界がある • 135kg以上 • 妊婦 • 30日以内のレボシメンダンによる加療歴 • レボシメンダンや添加物に対しての過敏症 • 30日以内に研究目的の医薬品を投与されている、または現在他の研究に参加している

Randomization

- レボシメンダン群
- プラセボ群

に施設で層別化し、computer-generated random numbersを用いて 1 : 1 に割り付け

- 患者、臨床・研究スタッフは研究を通してそれぞれの割り付け先を知らされていない

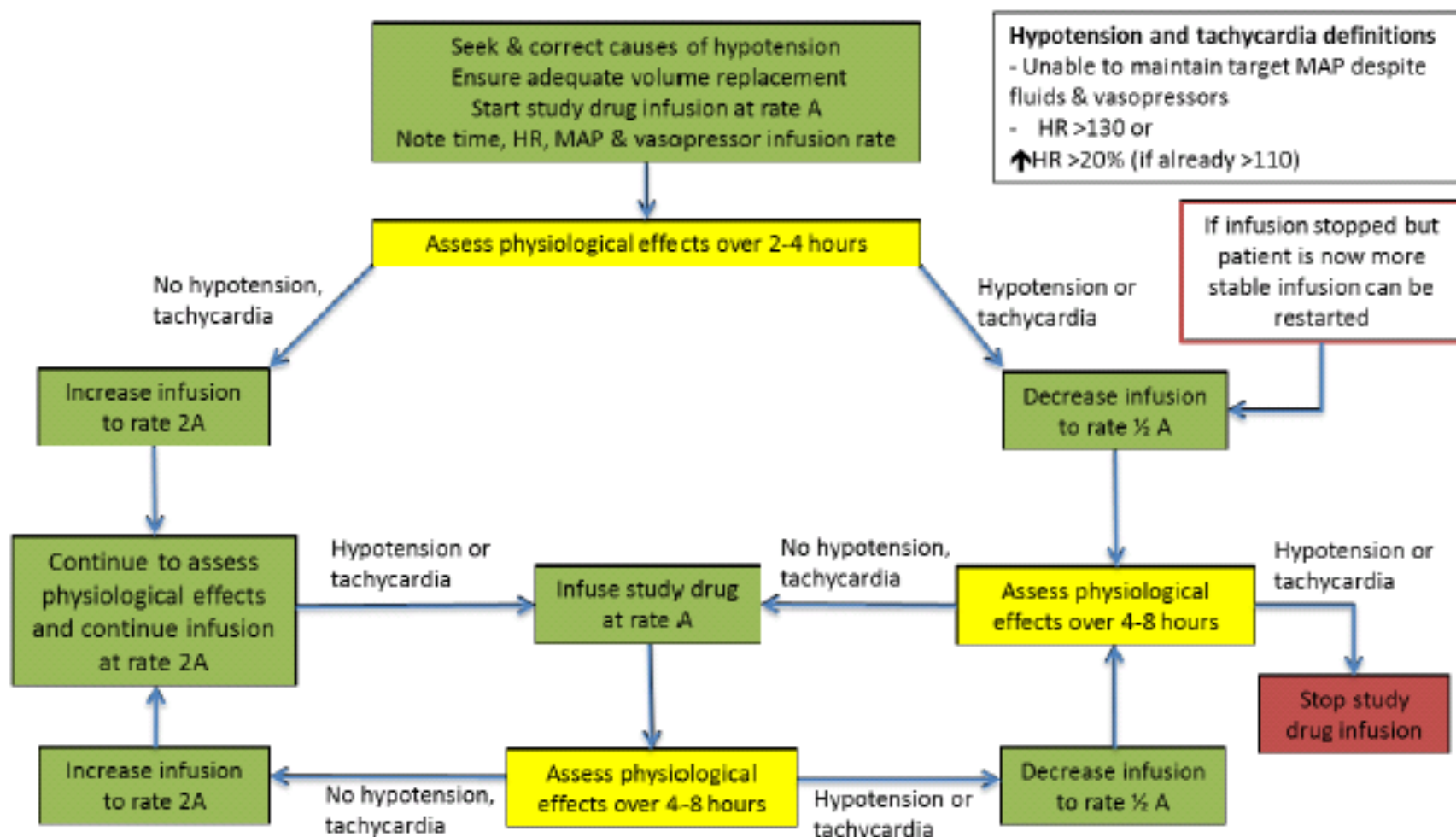
Intervention①

- レボシメンダンまたはプラセボを $0.1\mu\text{g/kg/min}$ で開始
- Loadingは行わない
- 2-4時間後に $0.2\mu\text{g/kg/min}$ に増量し、計24時間の投与とする
- 重度の血圧低下を認めた場合は適宜細胞外液ボースや昇圧剤投与を行う

LeoPARDS study drug infusion protocol

Levosimendan can cause vasodilation and increased heart rate.

If blood pressure drops a fluid bolus should be given, volume status reassessed and treated, and vasopressors titrated.



All study drug infusions should stop at 24 hours

Intervention②

- 0.2 μ g/kg/minとした後、血圧低下や重度の頻脈（HR> 130、ただしすでにHR> 110であった場合にはここから20%の増加）がみられた場合は0.1 μ g/kg/minに減量する
- それでも改善ない場合は0.05 μ g/kg/minに減量、または投与中止とする

Primary Outcome

ICU入室中（最長でランダム化から28日間）
の平均SOFAスコア（中枢神経以外の5臓器）

	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点
呼吸器 PaO ₂ /F _I O ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 +呼吸補助	<100 +呼吸補助
凝固能 血小板数 (×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝臓 ビリルビン (mg/dL)	<1.2	1.2—1.9	2.0—5.9	6.0—11.9	>12
循環器	MAP≥70 mmHg	MAP<70 mmHg	DOA<5 or DOB	DOA 5.1—15 or Ad≤0.1 or NOA≤0.1	DOA>15 or Ad>0.1 or NOA>0.1
中枢神経 Glasgow Coma Scale	15	13—14	10—12	6—9	<6
腎 クレアチニン (mg/dL) 尿量 (mL/日)	<1.2	1.2—1.9	2.0—3.4	3.5—4.9 <500	>5.0 <200

Secondary Outcome

- カテコラミンなし、人工呼吸器使用なしの日数
- 人工呼吸器離脱までの日数
- 下記のイベント：割り付けから28日間での
 - 死亡
 - RRTの新規導入
 - 腎不全(Day 28まで持続)
- RRTの期間
- Day 28、ICU退出時、退院時の死亡率
- ICU滞在日数
- 重篤な合併症

Statistical Analysis

- α エラー0.05、power 90%、標準偏差1.5、レボシメンダン群が平均SOFAスコアを0.5点改善させると見積もって、サンプルサイズを計500名と計算
- 同意が取れない患者を3%と見積もり、目標組み入れ患者数を計516名とした
- Intention to treat解析を行った

Statistical Analysis

- レボシメンダンは強心薬であるため、SOFAスコアの循環パートは除外しての感度分析も行った
- 心拍出量、ScvO₂、乳酸値、NAD投与量について、subgroup解析を行った
- R software 3.2.2を使用して解析した

Results

Recruitment and Randomization

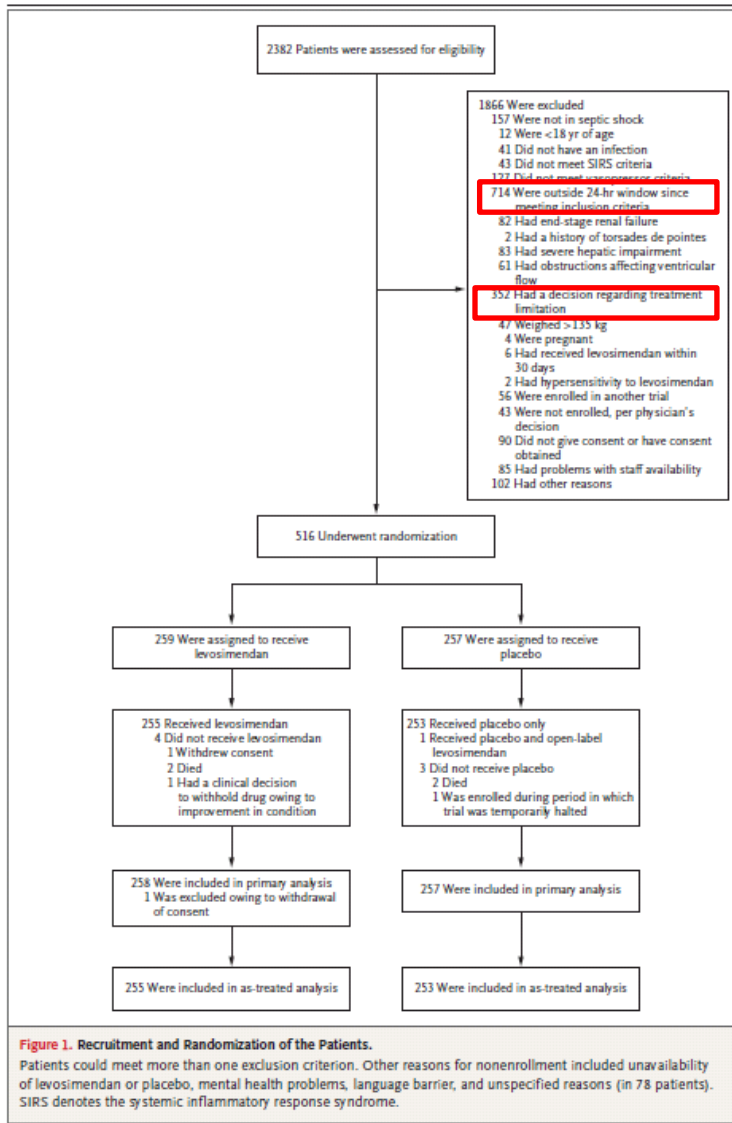
研究期間

2014/1～2015/12

2382名をスクリーニングして
計516名をランダム化

除外された一番の原因は
inclusion criteriaを満たしてから
24時間以上経過してしまったため
(714人)

二番目はCode Statusの設定により
治療に限界があるため
(352人)



Baseline Characteristics

Table 1. Baseline Characteristics.*

Characteristic	Levosimendan (N = 258)	Placebo (N = 257)
Median age (IQR) — yr	67 (58–75)	69 (58–77)
Male sex — no. (%)	145 (56.2)	144 (56.0)
Median weight (IQR) — kg	76 (65–90)	80 (68–91)
Median body-mass index (IQR)†	27 (23–30)	28 (24–32)
Race — no. (%)‡		
Asian	11 (4.3)	10 (3.9)
Black	4 (1.6)	6 (2.3)
White	240 (93.0)	240 (93.4)
Other	3 (1.2)	1 (0.4)
History of recent surgery — no. (%)§	94 (36.4)	95 (37.0)
Preexisting condition — no. (%)		
Ischemic heart disease	46 (17.8)	31 (12.1)
Congestive heart failure	1 (0.4)	4 (1.6)
Cardiac failure	23 (8.9)	26 (10.1)
Severe COPD	16 (6.2)	11 (4.3)
Chronic renal failure	19 (7.4)	18 (7.0)
Cirrhosis	4 (1.6)	6 (2.3)
Immunocompromised condition	23 (8.9)	24 (9.3)
Diabetes	59 (22.9)	51 (19.8)
Beta-blockers normally taken — no. (%)	54 (20.9)	45 (17.5)
Median time from shock to randomization (IQR) — hr¶	16 (10–21)	15 (10–20)
Vasoactive-drug dose at randomization		
Norepinephrine		
No. of patients	255	253
Median dose (IQR) — µg/kg/min	0.29 (0.16–0.52)	0.27 (0.15–0.44)
Epinephrine		
No. of patients	21	21
Median dose (IQR) — µg/kg/min	0.14 (0.07–0.28)	0.13 (0.08–0.38)
Vasopressin		
No. of patients	33	37
Median dose (IQR) — units/min	0.03 (0.02–0.04)	0.03 (0.02–0.04)
Dobutamine		
No. of patients	18	22
Median dose (IQR) — µg/kg/min	5.7 (3.5–8.8)	5.0 (4.4–6.2)

- 平均年齢60代後半
- 平均BMI 20代後半
- 白人が93%
- 虚血性心疾患の既往は15%
- βblockerの使用は20%
- Shockとなってからランダム化まで平均15時間
- 割り付け時点で0.28yのNAD（ほぼすべての患者で）
- DOBは両群とも20名程度の患者に平均5y投与
- いずれも両群で有意差なし

Table 2. Acute Illness and Physiological Variables at Baseline.*

Variable	Levosimendan (N = 258)	Placebo (N = 257)
Median APACHE II score (IQR)†	25 (21–31)	25 (21–30)
Median SOFA score (IQR)‡	10 (8–12)	10 (7–12)
Organ failure — no./total no. (%)§		
Respiratory	99/257 (38.5)	101/256 (39.5)
Renal	77/258 (29.8)	74/256 (28.9)
Hepatic	6/252 (2.4)	8/252 (3.2)
Coagulation	16/256 (6.2)	13/255 (5.1)
Neurologic	117/224 (52.2)	111/212 (52.4)
Source or site of initial infection — no./total no. (%)		
Lung	98/257 (38.1)	103/257 (40.1)
Abdomen	95/257 (37.0)	96/257 (37.4)
Urinary tract	12/257 (4.7)	17/257 (6.6)
Primary bacteremia	7/257 (2.7)	3/257 (1.2)
Neurologic site	4/257 (1.6)	1/257 (0.4)
Soft tissue or catheter	16/257 (6.2)	10/257 (3.9)
Other	25/257 (9.7)	27/257 (10.5)
Positive microbiologic culture — no./total no. (%)¶	109/258 (42.2)	112/256 (43.8)
Mechanical ventilation — no. (%)	207 (80.2)	210 (81.7)
Renal-replacement therapy — no. (%)	44 (17.1)	45 (17.5)
Moderate or severe ARDS — no. (%)	72 (27.9)	59 (23.0)
Heart rhythm — no./total no. (%)		
Sinus rhythm	201/258 (77.9)	218/255 (85.5)
Atrial fibrillation	32/258 (12.4)	21/255 (8.2)
Paced	3/258 (1.2)	2/255 (0.8)
Other irregular rhythm	22/258 (8.5)	14/255 (5.5)
Median values for physiological variables (IQR)‖		
Mean arterial pressure — mm Hg	74 (68–80)	73 (67–79)
Heart rate — beats/min	97 (82–111)	94 (80–110)
Central venous pressure — mm Hg	11 (9–15)	12 (8–16)
Cardiac index — liters/min/m ²	2.7 (2.2–3.7)	3.3 (2.2–4.0)
Stroke volume — ml	55.7 (40.0–73.5)	67.0 (49.4–79.7)
Arterial oxygen saturation — %	97 (95–98)	97 (95–98)
Central venous oxygen saturation — %	75 (69–81)	76 (70–81)
Lactate — mmol/liter	2.2 (1.4–3.5)	2.3 (1.5–3.9)
Pao ₂ :FiO ₂ — mm Hg	216 (151–294)	215 (152–296)
Creatinine — mg/dl	1.6 (1.0–2.4)	1.5 (1.1–2.4)
Bilirubin — mg/dl	0.8 (0.5–1.5)	0.9 (0.5–1.6)
Hemoglobin — g/liter	108 (94–123)	108 (93–125)
Platelet count per mm ³	212,000 (134,000–299,000)	216,000 (144,000–308,000)
Glasgow Coma Scale score	9 (3–15)	8 (3–15)

- APACHE II score 25点
- SOFA score 10点
- 感染のfocusは、肺40%、腹部40%
- 人工呼吸器管理は80%
- 透析は17%
- いずれも有意差なし

Table 2. Acute Illness and Physiological Variables at Baseline.*

Variable	Levosimendan (N = 258)	Placebo (N = 257)
Median APACHE II score (IQR)†	25 (21–31)	25 (21–30)
Median SOFA score (IQR)‡	10 (8–12)	10 (7–12)
Organ failure — no./total no. (%)§		
Respiratory	99/257 (38.5)	101/256 (39.5)
Renal	77/258 (29.8)	74/256 (28.9)
Hepatic	6/252 (2.4)	8/252 (3.2)
Coagulation	16/256 (6.2)	13/255 (5.1)
Neurologic	117/224 (52.2)	111/212 (52.4)
Source or site of initial infection — no./total no. (%)		
Lung	98/257 (38.1)	103/257 (40.1)
Abdomen	95/257 (37.0)	96/257 (37.4)
Urinary tract	12/257 (4.7)	17/257 (6.6)
Primary bacteremia	7/257 (2.7)	3/257 (1.2)
Neurologic site	4/257 (1.6)	1/257 (0.4)
Soft tissue or catheter	16/257 (6.2)	10/257 (3.9)
Other	25/257 (9.7)	27/257 (10.5)
Positive microbiologic culture — no./total no. (%)¶	109/258 (42.2)	112/256 (43.8)
Mechanical ventilation — no. (%)	207 (80.2)	210 (81.7)
Renal-replacement therapy — no. (%)	44 (17.1)	45 (17.5)
Moderate or severe ARDS — no. (%)	72 (27.9)	59 (23.0)
Heart rhythm — no./total no. (%)		
Sinus rhythm	201/258 (77.9)	218/255 (85.5)
Atrial fibrillation	32/258 (12.4)	21/255 (8.2)
Paced	3/258 (1.2)	2/255 (0.8)
Other irregular rhythm	22/258 (8.5)	14/255 (5.5)
Median values for physiological variables (IQR)		
Mean arterial pressure — mm Hg	74 (68–80)	73 (67–79)
Heart rate — beats/min	97 (82–111)	94 (80–110)
Central venous pressure — mm Hg	11 (9–15)	12 (8–16)
Cardiac index — liters/min/m ²	2.7 (2.2–3.7)	3.3 (2.2–4.0)
Stroke volume — ml	55.7 (40.0–73.5)	67.0 (49.4–79.7)
Arterial oxygen saturation — %	97 (95–98)	97 (95–98)
Central venous oxygen saturation — %	75 (69–81)	76 (70–81)
Lactate — mmol/liter	2.2 (1.4–3.5)	2.3 (1.5–3.9)
Pao ₂ :FiO ₂ — mm Hg	216 (151–294)	215 (152–296)
Creatinine — mg/dl	1.6 (1.0–2.4)	1.5 (1.1–2.4)
Bilirubin — mg/dl	0.8 (0.5–1.5)	0.9 (0.5–1.6)
Hemoglobin — g/liter	108 (94–123)	108 (93–125)
Platelet count per mm ³	212,000 (134,000–299,000)	216,000 (144,000–308,000)
Glasgow Coma Scale score	9 (3–15)	8 (3–15)

割付時のCIは
L群2.7 (N=84)
P群3.3 (N=73)
(L/min/m²)

MAPは73-
74mmHg

HR 95/min
(8割がsinus)

Lactateは2.2-
2.3mmol/L

いずれも両群間
で有意差なし

研究薬使用時の血圧

Time (hrs)	Levosimendan, mean (SD), mmHg	Placebo, mean (SD), mmHg	Difference (95% CI), mmHg
0	74 (10)	73 (9)	1 (-1, 3)
6	71 (10)	74 (10)	-3 (-5, -1)
12	72 (11)	74 (10)	-2 (-4, -1)
24	73 (11)	78 (12)	-5 (-7, -3)
36	78 (12)	77 (12)	0 (-2, 3)
48	79 (14)	81 (14)	-2 (-4, 1)
60	79 (14)	80 (14)	-1 (-4, 1)
72	83 (16)	83 (17)	-1 (-4, 3)
84	81 (14)	84 (17)	-3 (-6, 0)
96	83 (16)	86 (19)	-2 (-6, 1)

Levosimendan使用時は、有意に平均血圧が低い

研究薬使用時の脈拍

Time (hrs)	Levosimendan, mean (SD), beats/min	Placebo, mean (SD), beats/min	Difference (95% CI), beats/min
0	96 (20)	96 (21)	0 (-3, 4)
6	103 (21)	93 (22)	10 (6, 14)
12	103 (20)	90 (21)	13 (9, 16)
24	102 (22)	89 (19)	13 (9, 16)
36	92 (21)	86 (18)	6 (2, 9)
48	95 (20)	90 (19)	5 (1, 9)
60	93 (20)	87 (18)	6 (2, 9)
72	94 (18)	91 (17)	3 (0, 7)
84	92 (18)	91 (19)	1 (-2, 5)
96	95 (18)	92 (19)	3 (-1, 7)

Levosimendan使用時は、有意に頻脈

両群の乳酸値の経過

Time (hrs)	Levosimendan, median (quartiles), mmol/L	Placebo, median (quartiles), mmol/L	Difference (95% CI), mmol/L
0	2.2 (1.4, 3.5)	2.3 (1.5, 3.9)	-0.1 (-0.4, 0.2)
6	2.0 (1.3, 3.1)	1.9 (1.3, 3.3)	0.1 (-0.3, 0.3)
12	1.7 (1.3, 2.6)	1.7 (1.2, 2.7)	0.0 (-0.2, 0.2)
24	1.4 (1.1, 2.1)	1.7 (1.1, 2.2)	-0.3 (-0.4, 0.0)
36	1.3 (1.0, 1.8)	1.4 (1.0, 2.0)	-0.1 (-0.3, 0.0)
48	1.2 (0.9, 1.6)	1.3 (1.0, 1.9)	-0.1 (-0.3, 0.1)
60	1.1 (0.9, 1.6)	1.3 (1.0, 1.8)	-0.2 (-0.2, 0.0)
72	1.1 (0.9, 1.5)	1.3 (1.0, 1.6)	-0.2 (-0.3, 0.0)
84	1.1 (0.9, 1.6)	1.2 (0.9, 1.6)	-0.1 (-0.2, 0.1)
96	1.2 (0.8, 1.6)	1.2 (1.0, 1.8)	0.0 (-0.3, 0.1)

乳酸値は、両群間で有意差なし

両群の心係数の経過

Time (hrs)	Levosimendan, mean (SD), L/min/m ²	Placebo, median (SD), L/min/m ²	Difference (95% CI), L/min/m ²
0	2.9 (1.2)	3.2 (1.2)	-0.3 (-0.7, 0.0)
6	3.4 (1.4)	3.3 (1.1)	0.1 (-0.3, 0.4)
12	3.5 (1.3)	3.3 (1.1)	0.2 (-0.2, 0.6)
24	3.5 (1.4)	3.3 (1.0)	0.2 (-0.2, 0.6)
36	3.2 (1.4)	3.2 (1.1)	0.0 (-0.5, 0.4)
48	3.3 (1.1)	3.4 (1.3)	-0.1 (-0.7, 0.5)
60	3.5 (1.1)	3.1 (1.1)	0.3 (-0.2, 0.9)
72	3.3 (1.2)	3.5 (1.1)	-0.1 (-0.8, 0.6)
84	3.7 (1.4)	3.7 (1.2)	0.0 (-0.8, 0.9)
96	3.8 (1.3)	3.4 (1.3)	0.4 (-0.7, 1.6)

心係数は、両群間で有意差なし

Cardiovascular drug infusion rates

NAD Number receiving norepinephrine (%) and median dose, µg/kg/min (quartiles)				DOB Number receiving dobutamine (%) and median dose, µg/kg/min (quartiles)	Levosimendan	Placebo	Absolute difference (95% CI)
	Levosimendan	Placebo	Absolute difference (95% CI)				
6 hours	246 (95.3) 0.32 (0.17,0.53)	240 (93.4) 0.24 (0.13,0.44)	0.09 (0.04,0.15)	6 hours	13 (5.0) 5 (4.0,9.1)	24 (9.3) 5 (4.4,5.65)	0.0 (-1.25,4.35)
12 hours	238 (96.0) 0.30 (0.16,0.54)	232 (92.8) 0.20 (0.1,0.39)	0.10 (0.05,0.16)	12 hours	10 (4.0) 6.1 (5.0,8.8)	23 (9.2) 4.4 (3.5,5.25)	1.7 (-0.3,5.4)
24 hours	210 (86.1) 0.28 (0.14,0.46)	195 (78.6) 0.18 (0.07,0.33)	0.10 (0.06,0.15)	24 hours	10 (4.1) 5.65 (2.7,7.0)	22 (8.9) 4.55 (3.4,5.5)	1.1 (-2.35,4.75)
36 hours	185 (80.8) 0.18 (0.09,0.32)	167 (71.4) 0.15 (0.07,0.29)	0.03 (-0.04,0.07)	36 hours	7 (3.1) 5.5 (1.95,7.25)	20 (8.5) 4.55 (3.7,6.4)	0.95 (-3.8,3.8)
48 hours	145 (63.9) 0.13 (0.07,0.26)	124 (53.2) 0.12 (0.07,0.24)	0.01 (-0.02,0.04)	48 hours	4 (1.8) 5.95 (4.45,7.9)	18 (7.7) 4.2 (3.1,4.9)	1.75 (-2.9,8.3)
60 hours	121 (57.3) 0.11 (0.05,0.25)	107 (48.9) 0.12 (0.06,0.2)	-0.01 (-0.04,0.03)	60 hours	1 (0.5) 1.3 (NA)	18 (8.2) 3.7 (2.05,6.05)	-2.4 (-4.45,-0.9)
72 hours	92 (44.4) 0.11 (0.06,0.21)	78 (36.8) 0.09 (0.05,0.16)	0.02 (-0.02,0.04)	72 hours	2 (1.0) 7.2 (NA)	16 (7.5) 3.9 (1.7,5.55)	3.3 (-2.7,9.5)
84 hours	76 (40.6) 0.10 (0.06,0.22)	66 (33.7) 0.09 (0.05,0.17)	0.01 (-0.03,0.06)	84 hours	1 (0.5) 1.9 (NA)	11(5.6) 4.6 (1.65,6.6)	-2.7 (-5.9,0.5)
96 hours	58 (32.0) 0.11 (0.06,0.24)	61 (31.8) 0.08 (0.03,0.17)	0.03 (0.00,0.08)	96 hours	3 (1.7) 2.3 (2.1,3.75)	10 (5.2) 4.4 (2.0,6.05)	-2.1 (-4.0,2.7)

レボシメンダン群の方がNAD投与量が多く
プラセボ群の方がDOB投与量が多い

Primary Outcome

Outcome	Levosimendan (N = 258)	Placebo (N = 257)	Absolute Difference (95% CI) [†]	P Value
Primary outcome				
Mean daily total SOFA score	6.68±3.96	6.06±3.89	0.61 (−0.07 to 1.29)	0.053
Respiratory	1.70±1.18	1.56±1.15	0.14 (−0.06 to 0.34)	0.23
Coagulation	0.75±1.05	0.75±1.02	0.00 (−0.18 to 0.17)	0.55
Hepatic	0.51±0.84	0.45±0.77	0.06 (−0.08 to 0.19)	0.65
Cardiovascular	2.27±1.20	2.02±1.20	0.25 (0.04 to 0.46)	0.01
Renal	1.46±1.49	1.28±1.38	0.18 (−0.07 to 0.42)	0.32
Mean daily SOFA score excluding cardiovascular score	4.41±3.13	4.05±3.07	0.36 (−0.17 to 0.90)	0.12
Mean daily total SOFA score in the sensitivity analysis [‡]	7.19±3.72	6.78±3.74	0.41 (−0.24 to 1.06)	—

ICU在室中の平均SOFAスコアは

レボシメンダン群で6.68±3.96点

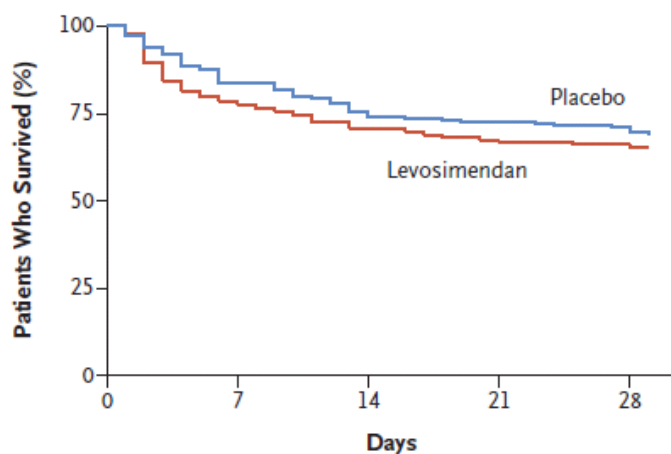
プラセボ群で6.06±3.89点 むしろL群で高め

循環パートは、むしろL群で有意に悪い (p=0.01)

循環パートを除外した感度分析でも有意差なし

Secondary Outcomes①

Outcome	Levosimendan (N = 258)	Placebo (N = 257)	Absolute Difference (95% CI) [†]	P Value
Secondary outcomes				
Death — no./total no. (%)[‡]				
At 28 days	89/258 (34.5)	79/256 (30.9)	3.6 (−4.5 to 11.7)	0.43
At ICU discharge	83/258 (32.2)	76/257 (29.6)	2.6 (−5.4 to 10.6)	0.59
At hospital discharge	97/258 (37.6)	84/256 (32.8)	4.8 (−3.5 to 13.0)	0.30



No. at Risk					
Levosimendan	258	203	183	174	171
Placebo	257	216	194	186	182

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Survival to Day 28.

The adjusted hazard ratio for death in the levosimendan group, as compared with the placebo group, was 1.24 (95% CI, 0.91 to 1.67; P=0.17).

- 28日死亡率は
レボシメンダン群
34.5%プラセボ群
30.9%
- ICU退室時、退院時死亡率もいずれもレボシメンダン群で高い
(有意差はなし)

Secondary Outcomes②

Outcome	Levosimendan (N= 258)	Placebo (N= 257)	Absolute Difference (95% CI)†	P Value
Median no. of catecholamine-free days (IQR)	22 (0 to 26)	23 (0 to 26)	-1.0 (-4.5 to 1.0)	0.09
Median no. of ventilation-free days (IQR)	16 (0 to 25)	19 (0 to 25)	-3.0 (-9.5 to 1.0)	0.14
Major acute kidney event over period of 28 days — no./total no. (%)	148/258 (57.4)	139/256 (54.3)	3.1 (-5.5 to 11.6)	0.54
Need for new renal-replacement therapy	62/257 (24.1)	62/257 (24.1)	0.0 (-7.4 to 7.4)	>0.99
Sustained renal failure at day 28 or ICU discharge if before 28 days	118/258 (45.7)	108/257 (42.0)	3.7 (-4.9 to 12.3)	0.45
Median duration of renal-replacement therapy (IQR) — days	3.0 (1.0 to 8.0)	5.0 (2.0 to 9.0)	-2.0 (-3.0 to 0.0)	0.24
Median length of ICU stay (IQR) — days				
All patients	7.3 (3.2 to 14.8)	8.3 (3.9 to 13.5)	-1.0 (-2.6 to 0.8)	0.66
Survivors	9.1 (5.0 to 16.1)	9.0 (4.9 to 14.1)	0.2 (-2.0 to 2.7)	0.31
Nonsurvivors	3.2 (1.4 to 8.9)	5.7 (2.2 to 11.7)	-2.6 (-5.7 to -0.8)	0.09
Median length of hospital stay (IQR) — days				
All patients	19.6 (10.1 to 40.4)	22.7 (11.7 to 42.3)	-3.1 (-7.0 to 2.2)	0.24
Survivors	30.1 (16.8 to 48)	27.7 (18 to 52.3)	2.5 (-5.9 to 8.2)	0.81
Nonsurvivors	8.2 (3.4 to 18.6)	11.3 (5.1 to 25.7)	-3.1 (-6.5 to 0.7)	0.25

- Ventilator free daysはレボシメンダン群で短い傾向
- その他、両群で変わりなし

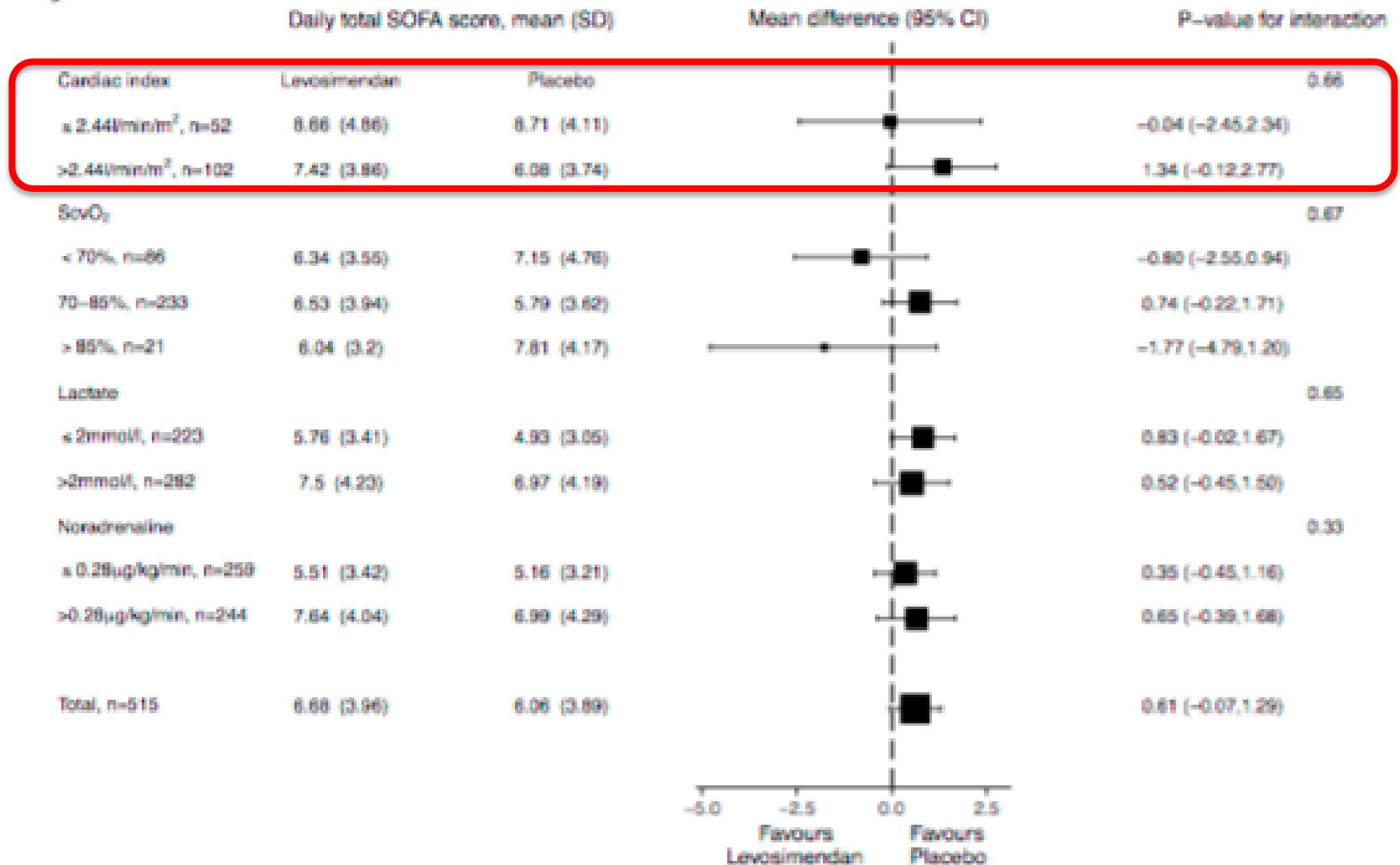
Secondary Outcomes③

Outcome	Levosimendan (N= 258)	Placebo (N= 257)	Absolute Difference (95% CI)†	P Value
Safety outcomes				
Any serious adverse event — no. (%)	32 (12.4)	23 (8.9)	3.5 (–2.3 to 9.2)	0.26
Any life-threatening arrhythmia — no. (%)	15 (5.8)	6 (2.3)	3.5 (–0.3 to 7.3)	0.08
Supraventricular tachyarrhythmia	8 (3.1)	1 (0.4)	2.7 (0.1 to 5.3)	0.04
Bradycardia	0	2 (0.8)	–0.8 (–2.2 to 0.7)	0.48
Ventricular fibrillation or tachycardia	7 (2.7)	3 (1.2)	1.5 (–1.2 to 4.3)	0.34
Myocardial infarction or acute coronary syndrome — no. (%)	3 (1.2)	1 (0.4)	0.8 (–1.1 to 2.7)	0.62
Other — no. (%)¶	18 (7.0)	17 (6.6)	0.4 (–4.3 to 5.1)	>0.99

- 副作用はレボシメンダン群で32例、プラセボ群で23例
- 上室性頻脈はレボシメンダン群で有意に多い

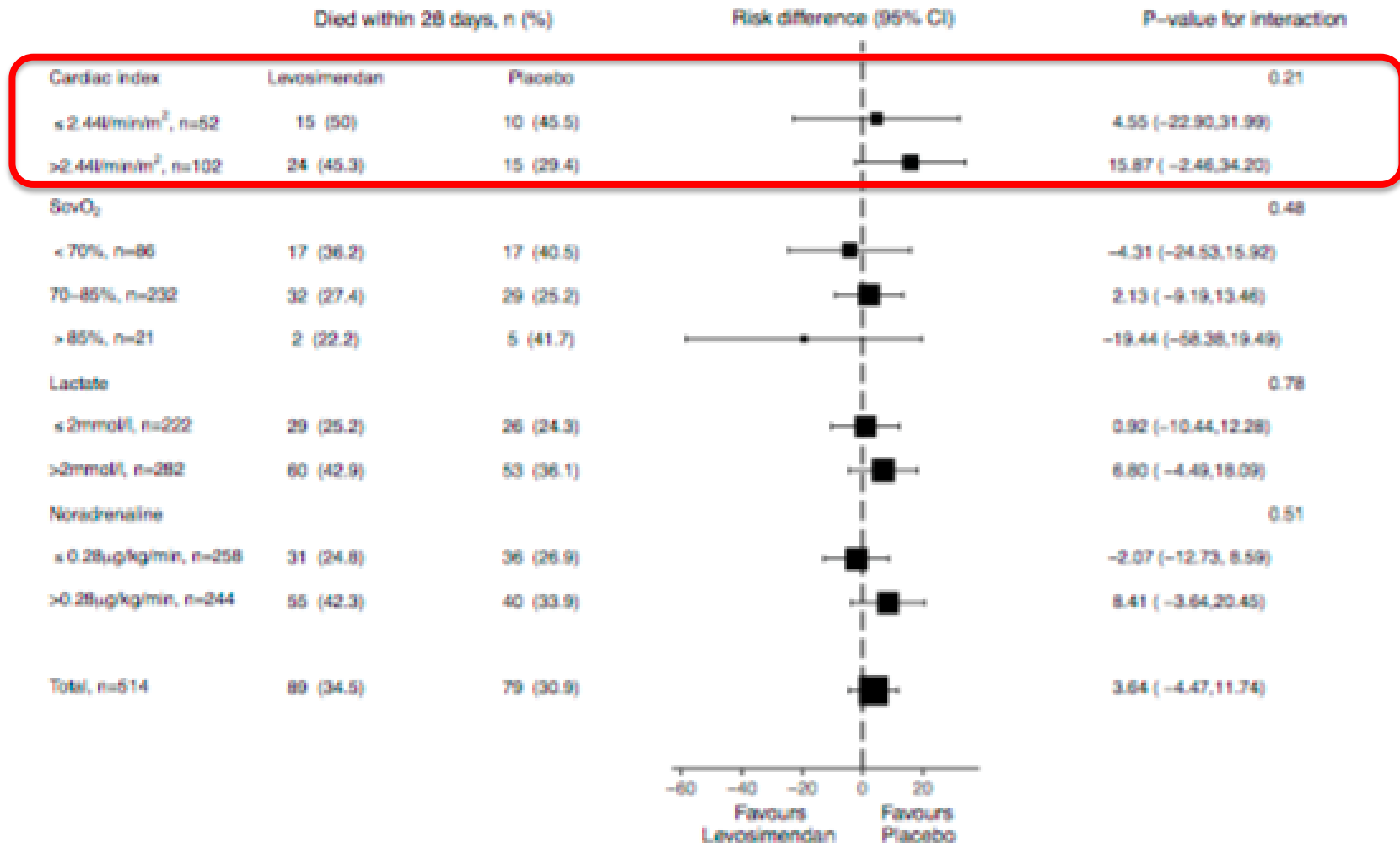
心拍出量が低下した症例に限っても SOFAスコア変わらなし

a)



心拍出量が低下した症例に限っても 死亡率変わりなし

b)



Discussion ①

- レボシメンダン群で有害事象の頻脈が多く見られた
- レボシメンダン固有の副作用によるものの他、レボシメンダン群の方がプラセボ群よりもノルアドレナリン投与量が多かったことも一因と考えられる

Discussion ②

- レボシメンダンと他の陽性変力作用薬(例：ドブタミン)を比較するのではなく、レボシメンダンを通常行われている治療に追加してプラセボ群と比較した
- その結果、プラセボ群はレボシメンダン群と比較しよりドブタミンを使うこととなり、心拍出量に差が出なくなったことにつながった可能性がある
- 心機能について、超音波による評価がされていない（そもそも心拍出量があまりモニタリングされていない）

Conclusion

- 敗血症性ショック患者において、通常の治療にレボシメンダンを加えることは臓器障害や死亡率を減少させなかった
- レボシメンダン投与群ではプラセボ群よりノルアドレナリン投与を要し、人工呼吸器離脱の成功率は低く、頻脈や上室性不整脈の副作用が出現した

今後の方針

- レボシメンダン自体日本では採用されていないので使用できない
- 本当に知りたいのは、心拍出量が低下し、末梢循環不全の遷延する敗血症性ショックに対して、ドブタミンと比較して予後を改善するか、副作用が少ないかである
- 本研究ではその疑問には答えられない
- 今まで通り、敗血症心筋症により、心拍出量が低下し末梢循環不全がある場合に限り、ドブタミンの使用を検討する