

# Rekombinant aktiveret protein C: fra evidens til klinisk praksis

## Kliniske retningslinjer for brug af aktiveret protein C ved svær sepsis

Klinikchef Lars Heslet, overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge Jens Schierbeck & afdelingslæge Jakob Steen Andersen

H:S Rigshospitalet, Intensivafdeling ITA 4131, Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet, og Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensivafdeling V

### Resumé

Resultater af klinisk kontrollerede fase III-undersøgelser (KKU) kan ikke umiddelbart overføres til klinisk praksis pga. en række barrierer imellem de to paradigmer. I nærværende artikel adresseres de kliniske problemstillinger ved translation af behandling med aktiveret protein C (*drotrecogin alfa activated* (rhAPC)) til anvendelse i klinisk praksis. Kandidater til behandling af svær sepsis med rhAPC i klinisk praksis er ikke de samme som i KKU. Principielt følges inklusionskriterierne fra KKU. Eksklusionskriterierne bør derimod operationaliseres med henblik på kun at inkludere patienter, der har øget sepsisrelateret mortalitetsrisiko og derfor optimal terapigevinst i forhold til risiko for bivirkninger af rhAPC. Blødningsrisikoen, der er en komplikation ved den anti-koagulerende, profibrinolytiske og antiinflammatoriske effekt af rhAPC, øges ikke med stigende mortalitet bedømt ved *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE)-score. Derfor foretages hæmostasemonitorering i infusionsforløbet, hvilket sammen med protokol for klinisk anvendelse af rhAPC bruges til at forebygge og håndtere blødningskomplikationer i forbindelse med brug af lægemidlet. Bedømmelse af organ dysfunktion er en mere velegnet indikator for anvendelse af rhAPC end APACHE-scoring. For ikke at miskreditere kostbar terapi med rhAPC bør lægemidlet kun anvendes efter fast behandlingsalgoritme med resultatopfølgning i klinisk database og repetitiv lægemiddelaudit.

Resultater fra klinisk kontrollerede undersøgelser kan sjældent overføres direkte til klinisk praksis, blandt andet fordi in- og eksklusionskriterierne i fase III-undersøgelser ofte fører til selektion af snævert definerede patientgrupper. Patientselektionen tjener til at reducere signal-støj-forholdet og minimere hyppighed af bivirkninger. Derved inkluderes kun patienter, der antages at have god effekt af behandlingen og ringe risiko for at få bivirkninger.

Da resultaterne af *recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis* (PROWESS)-undersøgelsen blev publiceret i 2001, var der tale om et gennembrud i sepsisbehandlingen [1]. Efter at man i talrige fase III-undersøgelser havde vist manglende effekt af forskellige lægemidler

med specifik virkning på det inflammatoriske respons ved sepsis, fandt man nu signifikant reduktion af letaliteten blandt patienter, som var behandlet med det nye lægemiddel *drotrecogin alfa activated* (rhAPC).

rhAPC adskiller sig fra de tidligere undersøgte midler ved både at have antiinflammatorisk, antikoagulerende og profibrinolytisk virkning [1]. Den antikoagulerende virkning skyldes, at rhAPC inaktiverer de aktiverede koagulationsfaktorer Va og VIIIa. Virkningen er dosisafhængig og årsag til, at aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) forlænges. Ved kraftig forlængelse af aPTT vil der opstå blødningstendens [2]. I PROWESS-undersøgelsen opstillede man derfor omfattende eksklusionskriterier for at undgå, at patienter med øget risiko for blødningskomplikationer blev inkluderet i undersøgelsen.

### Problemformulering

Ved planlægningen af PROWESS-undersøgelsen måtte man tage hensyn til, at patienterne i studiets behandlingsarm blev udsat for en øget risiko for blødningskomplikationer, samtidig med at en behandlingsgevinst ikke kunne garanteres. Derfor ekskluderede man af sikkerhedsgrunde en række patienter, som havde nedsat trombocytaltal, nyresvigt, leversvigt eller andre tilstande, som vides at være forbundet med øget blødningstendens. Herved ekskluderedes også patienter med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC); disse patienter antages at kunne have haft særlig effekt af behandlingen.

Ved udarbejdelse af kliniske retningslinjer for anvendelsen af rhAPC er problemstillingen en anden end ved planlægningen af PROWESS-undersøgelsen. Hvor fokus ved udarbejdelse af undersøgelsesprotokollen var at minimere risikoen, er fokus for de kliniske retningslinjer at optimere gevinst-risikoforholdet på baggrund af de erfaringer, som undersøgelsen har skabt. I **Tabel 1** er det videnskabelige og det kliniske paradigme sammenlignet.

I behandlingsperioden opstod der blødningskomplikationer hos 1,5% af patienterne. Til sammenligning hermed var behandlingsgevinsten i form af øget overlevelse på 6% [1] med størst effekt af behandlingen hos de mest syge. Subgruppeanalyser af PROWESS har indikeret, hvilke patienter der har særlig effekt af behandlingen, og hvilke patienter der har særlig risiko for behandlingskomplikationer. Subgruppeanalyser bør alene anvendes som idegenerator til nye undersøgelser, men i praksis får analyserne ofte væsentlig betydning for den kliniske anvendelse af undersøgte lægemidler.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Sammenligning af fokus for det videnskabelige og det kliniske paradigme ved behandling med *drotrecogin alfa activated* (rhAPC).

Variable	Fokus	
	klinisk kontrolleret undersøgelse	klinisk realitet
Fokus for vurdering	Patientgrupper	Enkeltpatient
Behandlingsgevinst	Uvis før PROWESS → minimering af risiko for komplikationer	Dokumenteret → optimering af gevinst-risiko-ratio
Hæmostaseregulerende terapi	Restriktiv brug af f.eks. trombocyttransfusion og heparin	
Patientselektion	Rigoristisk; udelukke komplikationer og optimere signal-støj-forhold	Klinisk skøn: gevinst vs. risiko
Legale begrænsninger	Eksklusion af særlige patientkategorier (f.eks. børn og gravide)	
Timing af terapi	Fikseret terapeutisk vindue < 48 timer	Behandling tidligt i den septiske fase
Resultatvurdering	Post hoc-stratificering ikke acceptabel, kun det samlede resultat tæller	Det individuelle terapierespons på basis af ændring i organfunktion og hæmostasevariable
	Resultatet publiceres	Resultater af klinisk anvendelse opsamles systematisk i klinisk database, da terapigevinsten ikke kan ventes at være identisk med den videnskabelige baggrundspublikation

I klinisk praksis modificeres den kliniske undersøgelsesrigide selektionskriterier til fleksible kliniske vurderinger. Hvis en behandling har vist god effekt på 18-årige, er det sandsynligt, at den også vil have effekt på børn med sepsis, og hvis gevinst-risiko-ratioen er høj hos patienter med trombocytopeni, vil man se mindre strengt på undersøgelsens krav til trombocytallet eller give trombocyttransfusion før behandlingen. På en række punkter kan man forestille sig ekstrapolation af undersøgelsesresultaterne, således at man i klinisk praksis ofte får bredere udvælgelseskriterier end i originalundersøgelsen. Når der er tale om en kostbar behandling som rhAPC-infusion ved sepsis (ca. 1.000 kr./kg legemsvægt), er det af indlysende årsager vigtigt, at man undgår ukritisk brug af lægemidlet.

Food and Drug Administration (FDA) besluttede efter grundige overvejelser at godkende behandlingen til patienter med svær sepsis og en *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II-score på  $\geq 25$ , da effekten syntes at være begrænset til denne gruppe. Beslutningen er overraskende, da det hidtil har været det overordnede undersøgelsesresultat og ikke subgruppeanalyser, der har ligget til grund for registrering af nye lægemidler. På den anden side er det forståeligt, at man var betænkelig ved uden særlige restriktioner at godkende et så dyrt lægemiddel til en meget stor gruppe patienter. Nye undersøgelser har vist, at kun omkring 3% af sepsispatienterne opfylder FDA-kravene til anvendelse af rhAPC ved sepsis [2]. Stigningen i omkostninger ved behandling af sepsis har således været langt mindre end frygtet.

I Europa har diskussion af PROWESS-undersøgelsens resultater ført til udvikling af kliniske retningslinjer, der afviger fra de amerikanske. Også her har man tilladt sig at inddrage resultater af subgruppenanalyser i de kliniske retningslinjer for anvendelse af den ny behandling. For medicinalindustrien

er målet med megastudierne at få lægemidler godkendt til store patientgrupper, da patientpopulationens og gevinstens størrelse er proportionale. Sundhedsvæsnen på den anden side er nået til et punkt, hvor resurser til indførelse af ny terapi er begrænsede. I større kliniske undersøgelser med overordnet positivt udfald må hensyntagen til subgruppeanalyser således forventes at blive mere almindelige fremover.

Resultaterne af subgruppeanalyserne kan anvendes som kvalificeret skøn ved besvarelse af de tabte spørgsmål, der skal tages stilling til, når kliniske retningslinjer for brug af et nyt lægemiddel skal udarbejdes. Med hensyn til brugen af rhAPC ved svær sepsis er følgende spørgsmål essentielle:

- Hvordan karakteriserer man bedst sygdommens sværhedsgrad?
- Hvilken betydning har symptomvarigheden for behandlingsresultatet?
- Kan man anvende heparin, kortikosteroider mv. sammen med rhAPC?
- Hvad er risikoen for blødning ved invasive procedurer under behandlingen?
- Bør behandlingen monitoreres?
- Hvordan sikrer man sig, at lægemidlet anvendes optimalt?

### Væsentlige elementer i kliniske retningslinjer for anvendelse af rhAPC

#### 1. Krav til behandlingsenhed

rhAPC bør kun anvendes til sepsispatienter med ulimiteret terapeutisk aktivitet. Endvidere er det vigtigt, at lægemidlet håndteres af en speciallæge, der har viden om lægemidlet og er i stand til at udføre en gevinst/risiko-analyse i forbindelse med vurdering af indikation eller kontraindikation for rhAPC.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

## 2. Udvalgelseskriterier

Patienten skal opfylde kriterierne for svær sepsis, hvilket indebærer, at patienten har en påvist infektion, eller der er en klinisk velbegrundet mistanke om infektion, og tre af fire *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)-kriterier opfyldes [3]. Forudsætningen for at anvende det kostbare lægemiddel er, at den tilgrundliggende infektion ved sepsis er korrekt og aggressivt behandlet, og at patienten er sufficient volumenresusciteret. Desuden kræves der efter de europæiske retningslinjer, at patienten skal have dysfunktion af to eller flere organsystemer.

## 3. Risikoprædiktion

I USA anvendes den FDA-godkendte indikation, svær sepsis med høj mortalitetsrisiko bedømt ved APACHE II-scoring. Da APACHE II-score er sammensat af både akutte og kroniske variable, burde APACHE II-scoring derfor i princippet være en god prædikator for letalitet både på kortere (28 dage) og længere (90 dage) sigt. Imod brugen af APACHE II-score taler, at APACHE-score ikke er valideret til vurdering af enkeltpatienter, men kun til grupper af patienter. Letalitetsprædiktionen er kun valid, hvis scoren fra det første indlæggelsesdøgn anvendes. I PROWESS-studiet anvendtes APACHE II-score fra et senere tidspunkt. I PROWESS-studiet fandt man god korrelation mellem antallet af dysfunktioner og effekt af behandlingen. I Europa anvendes registrering af antallet af organ-dysfunktioner (ODF) [3] til *bedside*-evaluering af patienternes risiko for et letalt forløb, og behandling med rhAPC findes indiceret ved  $ODF \geq 2$ .

## 4. Kontraindikationer ved brugen af rhAPC

De absolutte kontraindikationer fra PROWESS-studiet: intrakranial blødning eller indre blødning er vigtige for at undgå livstruende blødningskomplikationer ved anvendelse af rhAPC som vist i **Figur 1**. Specielt er intrakranial eller intraspinal kirurgi og betydende hovedtraume inden for de seneste to måneder væsentlige kontraindikationer. Hos patienter, hvor man har mistanke om forhøjet intrakranialt tryk og større centralnervesystem (CNS)-tumorer, bør rhAPC ikke anvendes. rhAPC bør ikke anvendes til traumepatienter med umiddelbar livstruende blødning, herunder kontusion af abdominalorganerne.

### Patienter med blødning, der er forbundet med høj risiko for mortalitet og morbiditet

- Pågående indre blødning
- Hæmorrhagisk shock inden for tre måneder
- Intrakranial/intraspinal kirurgi/betydende hovedtraume inden for to måneder
- Traume med livstruende blødning
- Tilstedeværende epiduralkateter
- Øget intrakranialt tryk eller større tumor i centralnervesystemet

Figur 1. Absolute kontraindikationer for *drotrecogin alfa activated* (rhAPC) ved klinisk anvendelse.

## 5. Risikohåndtering i forbindelse med brugen af lægemidler

rhAPC er et antitrombotisk lægemiddel med effekt på mikrocirkulationen, og det kan derfor i princippet medføre blødninger. I PROWESS-studiet er det vist, at der ikke er interaktion imellem kirurgi og blødning, idet blødningsrisikoen ikke øges, såfremt retningslinjerne for lægemidlet anvendes (**Tabel 2**).

## 6. Antiinflammatoriske effekter

rhAPC har antiinflammatorisk effekt, men der fandtes ikke øget infektionshyppighed i rhAPC-armen i PROWESS-studiet. Anvendes andre antiinflammatoriske lægemidler som kortikosteroider, kunne det principielt tænkes, at infektionsrisiko og mortalitet af svær sepsis blev øget. I gruppen af patienter, der blev behandlet med steroid, fandtes hverken flere infektioner eller øget dødelighed ved anvendelse af rhAPC [1].

## 7. Andre patientkategorier

### Patienter med renal dysfunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion var udelukket fra PROWESS-studiet. Det er vist, at rhAPC-*clearance* ikke er påvirket hos patienter med renal dysfunktion [4]. Der er således ikke behov for dosisjustering i forbindelse med renal organ-dysfunktion. Ved hæmofiltration anvendes den i PROWESS-studiet anbefalede dosis, idet lægemidlet ikke cleares i hæmofiltret. Ved hæmofiltration antikoaguleres der ofte med heparin. I PROWESS-studiet fandt man ikke heparin-rhAPC-

Procedure	Intervention	
Invasiv procedure	Kirurgi	- Præoperativt: stop infusion 2 timer før <sup>a</sup> - Postoperativt genstart $\geq 12$ timer, hvis blødning ophørt
	Epidural (EPI)-kateter	- Anvend ikke rhAPC - Fjern EPI før rhAPC
Moderat invasiv procedure	Centralvenøse katetre, arterie pulmonalis-kateter, thoraxdræn, lumbalpunktur	- Stop rhAPC-infusion 2 timer før procedure <sup>a</sup> - Genstart $> 2$ timer
Mindre procedure	Arteriekateter, intubation	- Stop rhAPC 2 timer før procedure <sup>a</sup> - Genstart umiddelbart efter

Tabel 2. Profylakse og behandling af procedure-relateret blødning i *drotrecogin alfa activated* (rhAPC)-infusionsperioden.

a) På to timer er 90% rhAPC clearet.  $T_{1/2} = 1,6$  time.

**Monitorering af effekten af rhAPC i infusionsperioden<sup>a</sup>**

- Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) øges dosisrelateret i infusionsperioden
- I infusionsperioden er *bedside*-aPTT > aPTT målt senere fordi rhAPC  $T_{1/2}$  er kort → aPTT målinger er usikre<sup>b</sup>
- Hvis aPTT >95s → rhAPC infusionshastigheden reduceres med 25%

**Monitorering af sepsisinduceret koagulopati**

- Trombocytal, INR, aPTT og D-dimer

**Effekt af rhAPC**

- D-dimer ↓ svarer til reduceret fibrindannelse

a) rhAPC-koncentrationen kan ikke måles klinisk.

b) rhAPC inaktiverer også *in vitro*-FVIII, der indgår i aPTT-målingen.

**Figur 2.** Monitorering i forbindelse med *drotreocogin alfa activated* (rhAPC)-behandling.

interaktion, og den maksimalt tilladte dosis i forbindelse med rhAPC i PROWESS-studiet var på 15 IE/kg/t, hvilket er fuldt tilstrækkeligt til antikoagulation af hæmofilteret. Det er vist, at rhAPC principielt kan erstatte lokal antikoagulation, evt. ved at man infunderer det direkte ind i filtret i infusionsperioden som alternativ til heparin. rhAPC øger aPTT, men så længe aPTT er <60-70 s er blødningsrisikoen lav. Alternativt kan heparin erstattes af prostacyclininfusion.

**Børn**

Børn med svær sepsis blev ikke inkluderet i PROWESS-studiet. Foreløbige undersøgelser tyder på, at behandlingen har en gunstig effekt på børn. *Clearance* af rhAPC hos septiske børn er sammenlignelig med dosishastigheden hos voksne (24 µg/kg/t) [4].

**Patienter med leverinsufficiens**

Patienter med leversygdom blev ikke inkluderet i PROWESS-studiet. Ved tre gange øvre normalgrænse af transaminaser er rhAPC-plasma-*clearance* reduceret med 25%. Hvis aktiveret protein C anvendes ved leversvigt, skal det anvendes med forsigtighed og i reduceret dosis [4].

**8. Blødning og invasive procedurer under infusionen**

De fleste blødningskomplikationer i forbindelse med rhAPC opstod i relation til procedurer. Det er væsentligt at interponere en totimers pause inden indgrebet (Tabel 2), idet mere end 90% af aktiveret protein C clears ved en totimers pause ( $T_{1/2} \alpha = 13$  minutter,  $T_{1/2} \beta = 1,6$  time). Det er også vigtigt, at trombocytallet holdes  $\geq 30 \times 10^9/l$  i infusionsperioden [5]. I praksis bør mindre invasive procedurer som anlæggelse af centralvenøse katetre (CVK), anlæggelse af pleuradræn, lumbalpunktur, intubation og trakeostomianlæggelse om muligt udføres før rhAPC-infusionen (Tabel 2). Det fremgår af PROWESS-undersøgelsen, at forskellen i alvorlige blødninger, defineret som blodtab på to på hinanden følgende dage, som kræver erstatning med tre portioner SAG-M, i rhAPC-

gruppen var 3,5% sammenlignet med 2% i placeboarmen, altså en beskedent risikoøgning på 1,5%. Behandlingsgevinsten var 7,4% ved to organdysfunktioner i henhold til den europæiske indikation og 13% ved APACHE-score  $\geq 25$ . Der er således en betydelig positiv gevinst-risiko-ratio.

**9. Monitorering af hæmostasevariable under APC-infusionsperioden**

Monitorering af hæmostasevariable i rhAPC-infusionsperioden er vist i **Figur 2**.

I PROWESS-studiet blev rhAPC givet i en fast dosis på 24 µg/kg/t i fire døgn. Effekten af behandlingen var uafhængig af plasmakoncentrationen af rhAPC før behandlingen [1]. En subgruppe af patienter fik målt plasmakoncentrationen af rhAPC under behandlingen. Patienter med den højeste rhAPC-kvartil havde højere letalitet (33%) end patienter med lavere koncentrationer af rhAPC (15-20%) [6]. Årsagen antages at være, at de mest syge patienter har den langsomste elimination af rhAPC. rhAPC-koncentrationen var ikke korreleret til hyppigheden af blødningskomplikationer, og monitorering af rhAPC-koncentrationen er derfor ikke indiceret. Blødning forekom hyppigst hos patienter med meget høj aPTT [7]. Det er således muligt, at man ligesom ved heparininfusion bør holde pause med behandlingen, hvis aPTT stiger til >2 gange referenceintervallets højeste værdi. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at få afklaret dette. I den åbne fase IV-undersøgelse efter PROWESS-studiet er der registreret syv tilfælde af intrakranial blødning blandt 941 patienter (0,7%). Blandt disse patienter havde to trombocytal  $< 30 \times 10^9/l$ , to havde aPTT >100 s, og to havde international normalized ratio (INR) >6 [6]. Trombocytallet, aPTT og INR bør derfor monitoreres med henblik på behandlingspause eller eventuel transfusion af trombocytter eller frisk frosset plasma (Figur 2).

**10. Timing af behandling**

I PROWESS-studiet initieredes behandlingen senest 48 timer efter, at kriterierne for svær sepsis var opfyldt. I de fire 12-timers-kvartiler i denne periode var der ikke forskel på den relative letalitet. Der er formodentlig stadig behandlingsgevinst i tiden efter 48 timer. I praksis bør rhAPC-behandling dog indsættes så tidligt som muligt i sepsisforløbet.

**Behandlingsalgoritme i forbindelse med brug af aktiveret protein C i klinisk praksis**

I **Figur 3** er der vist en behandlingsalgoritme for klinisk anvendelse af rhAPC. Før terapi screenes intensivpatienterne for svær sepsis. En forudsætning for effekt af rhAPC er, at sepsisbehandling er optimal med sikker infektiøs fokuskontrol, relevant brug af antibiotika og kontrol af patientens vitale organfunktioner. Ved dysfunktion af to eller flere organer og symptomer på svær sepsis opstået inden for to døgn kan patienten indgå i vurdering af gevinst i forhold til blødningsrisiko. Eksklusionskriterierne skal overholdes, men frem for alt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

bedømmes den enkelte patients overlevelse med vurdering af komorbiditet bortset fra sepsis. Ved indikation for rhAPC er risikohåndtering vigtig. Derfor skal der foreligge procedure for forebyggelse og terapi af blødningskomplikationer i rhAPC-infusionsperioden på 96 timer. Under infusionsperioden monitoreres væsentlige hæmostasevariable som trombocytter, aPTT og INR. Trombocytallet holdes  $\geq 30 \times 10^9/l$  (Figur 2). Komplikationer og status dag 28 registreres i en klinisk database, der bør aggregeres på nationalt niveau. Herved kan det væsentlige spørgsmål afklares: Er de kliniske behandlingsresultater og komplikationsfrekvensen sammenlignelige med resultaterne fra PROWESS-studiet? Til lægemiddelkomiteerne bør gennemføres lægemiddelaudit med faste intervaller på basis af den systematiske resultatopsamling.

Diskussion

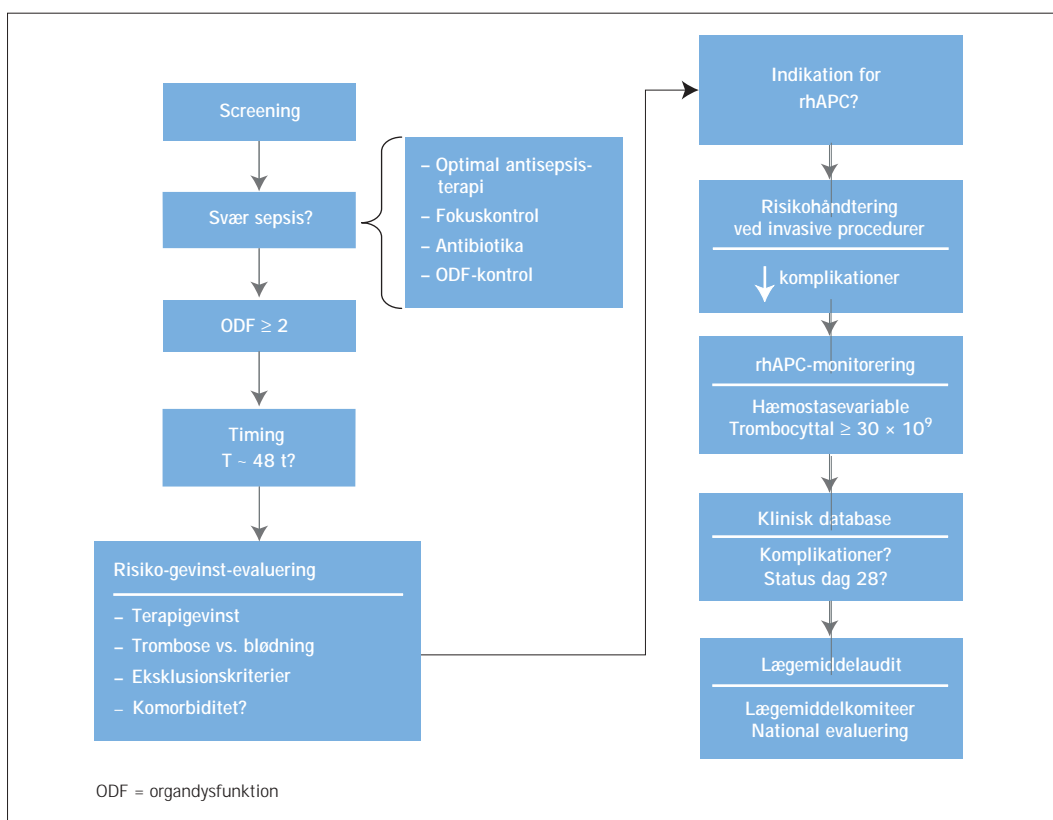
Klinikere, som ønsker at forbedre kvaliteten af effekten af behandling, baserer deres beslutning på videnskabelig evidens. Her er den randomiserede kliniske undersøgelse velegnet til at vise, at et lægemiddel har effekt, men ikke til at vurdere, hvilke patienter der skal have behandlingen [8]. Patienter, som indgår i klinisk kontrollerede undersøgelser, kan på mange måder adskille sig fra de patienter, man møder i den kliniske hverdag. Resultater, der er indhentet fra klinisk kontrollerede undersøgelser, er derfor ikke nødvendigvis applicable i relation til den individuelle patient.

At overføre den videnskabelige evidens til kliniske ret-

ningslinjer og matche resultaterne til den enkelte patient er dagens standard for god behandling. Der er en række barrierer for omsætning af evidens til fuldt implementerbare kliniske retningslinjer og integration i klinisk praksis [9]. Disse barrierer er vurderet i denne artikel om klinisk anvendelse af rhAPC, der er betegnet som et gennembrud i sepsisbehandlingen [10]. I Tabel 1 er det videnskabelige og det kliniske paradigme ved anvendelse af aktiveret protein C sammenlignet. Væsentligt er, at behandlingsgevinsten er uvis i det videnskabelige paradigme, hvilket nødvendiggør forholdsregler til minimering af risikoen for komplikationer. Når terapigevinsten er dokumenteret, bliver målet i klinisk praksis et andet, nemlig optimering af gevinst-risiko-ratio.

De kliniske resultater af terapien bør evalueres. Der er god tradition for publikation af den videnskabelige evidens, hvorimod resultaterne af den efterfølgende kliniske anvendelse alt for sjældent opsamles systematisk i kliniske databaser.

I PROWESS-undersøgelsen ekskluderedes mange kritisk syge patienter, der havde øget risiko for komplikationer, men samtidig potentiel terapigevinst. Den største terapigevinst er fundet i grupper med høj mortalitetsrisiko vurderet ved APACHE-score  $\geq 25$  og hos patienter med multiple organdysfunktioner. Siden er det vist, at blødningskomplikationerne i forbindelse med behandlingen ikke øges med øget risiko for letalt forløb [11]. PROWESS-studiet udelukkede således patienter med potentiel stor terapigevinst. Klinisk anvendelse af rhAPC til patienter med svær sepsis kan derfor meget vel vise



Figur 3. Behandlings-algoritme ved klinisk anvendelse af drotrecogin alfa activated (rhAPC).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

sig at have større effekt på mortaliteten end de 6%, man fandt i PROWESS-undersøgelsen.

Ved monitorering af aPTT, INR og trombocytaltal under behandlingen vil det antagelig være muligt at opnå lavere hyppighed af blødningskomplikationer end i PROWESS-undersøgelsen. En væsentlig del af de beskrevne retningslinjer for anvendelse af rhAPC i intensiv terapiafdeling er en fast behandlingsalgoritme. Systematisk resultatopsamling i en klinisk database og tilbagevendende lægemiddelaudit er vigtig for ikke at miskreditere kostbare lægemidler på intensivafdelingen.

### Konklusion

Klinisk brug af aktiveret protein C i den tidlige sepsisperiode følger inklusionskriterierne i PROWESS-studiet, dvs. svær sepsis og to organdysfunktioner.

Blødningsrisiko er den væsentligste komplikation ved behandlingen. For at reducere risikoen foretages hæmostasemonitorering i infusionsforløbet. En væsentlig del af de praktiske retningslinjer for brug af aktiveret protein C er en fast behandlingsalgoritme, resultatopfølgning i klinisk database og repetitiv lægemiddelaudit for ikke at miskreditere anvendelsen af kostbar terapi som rhAPC.

Korrespondance: *Lars Heslet*, Intensivafdeling 4131, Abdominalcenteret, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.  
E-mail: heslet@rh.dk

Antaget: 9. januar 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
2. Riker RR, Fraser GL, Schlichting DE. Cutting edge science from the clinical trial to the bedside: first 8 month's use of drotrecogin alpha activated (APC) for severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:A103.
3. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992;20:724-6.
4. Olsen KM, Martin SJ. Pharmacokinetics and clinical use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2002;22:196S-205S.
5. Laterre PF, Heiselman D. Management of patients with severe sepsis, treated by drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002;184: S39-46.
6. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1\\_02\\_FDA\\_briefing.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_02_FDA_briefing.pdf) / juni 2003.
7. Steingrub JS, Tidswell M, Higgins TL et al. The relationship of rhAPC and aPTT in severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;suppl 30:A100.
8. Schattner A, Fletcher RH. Research evidence and the individual patient. *QJM* 2003;96:1-5.
9. Haynes B, Haines A. Getting research findings into practice: barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998;317:273-6.
10. Matthay MA. Severe sepsis – a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
11. Ely EW, Laterre PF, Angus DC et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:12-9.

## Xigris – aktiveret protein C

Professor Else K. Tønnesen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

Sepsis optræder ifølge en amerikansk undersøgelse med en incidens på 3 pr. 1.000 indbyggere. Mortaliteten er omkring 30% [1]. Halvdelen af patienterne kræver intensiv terapi, og disse har en endnu højere mortalitet, mellem 30-70%. Omregnet til danske tal betyder det, at ca. 16.500 danskere årligt får sepsis og heraf dør mindst 5.500 (antaget mortalitet: 30%).

Behandlingen af septiske patienter består i lokalisering og eliminering af det infektiøse focus, ordination af antibiotika og ellers symptomatisk understøttende behandling. Hurtigt indsættende behandling med specielt antibiotika og væske har vist sig at reducere mortaliteten betydeligt [2]. Farmakologisk har man siden 1980'erne forgæves søgt at udvikle lægemidler, der kan hæmme det fulminante systemisk inflammatoriske respons, som præger den svært septiske patient. Kun tre droger har hidtil vist sig at have livreddende effekt ved

svær sepsis – aktiveret protein C Xigris [3], »intensiv insulinbehandling« [4] og lavdosishydrocortison [5]. For samtlige behandlinger gælder det, at effekten er begrænset til visse grupper af kritisk syge patienter.

Xigris blev markedsført i oktober 2002 som et lægemiddel med dokumenteret effekt på mortaliteten hos voksne patienter med svær sepsis og multiorgandysfunktion. Allerede i november 2001 blev det godkendt af Food and Drug Administration (FDA) i USA og af det europæiske lægemiddelagentur EMEA i maj 2002. Den europæiske (og danske) indikation for behandling med Xigris er voksne patienter med svær sepsis og multiorgansvigt som supplement til bedste standardbehandling.

### Virkningsmekanisme

Aktiveret protein C dannes endogent ud fra inaktivt protein C, som er en naturligt forekommende substans. Ved septiske tilstande er produktionen af aktiveret protein C nedsat som følge af nedregulering af bl.a. trombomodulin, som er nødvendig for omdannelse af inaktivt protein C til aktiveret protein C (APC).