

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 hæmostase-monitorering 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 / 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).

APC er en potent serin protease med antitrombotiske, fibrinolytiske og antiinflammatoriske egenskaber. Den antitrombotiske egenskab beror på, at APC inaktiverer faktor V a og VIII a resulterende i nedsat trombindannelse. APC stimulerer fibrinolysen ved at reducere koncentrationen af plasminogen-aktivator-inhibitor type-1. I det hidtil eneste kliniske studie (3) manifesterede den antitrombotiske effekt sig biokemisk som en reduktion i plasma-d-dimer-koncentrationen hos APC-behandlede patienter, mens den antiinflammatoriske effekt manifesterede sig som nedsat cytokinproduktion.

Rekombinant humant aktiveret protein C er fremstillet ved genteknologi fra humane celler. APC er en komponent af det naturlige koagulationssystem, og Xigris drotrecogin alfa (aktiveret) har samme egenskaber som humant endogent APC.

Det kliniske studie

Baggrunden for godkendelsen som lægemiddel var et randomiseret, placebokontrolleret, internationalt multicenterstudie (3), hvor man sammenlignede behandling med APC eller placebo hos voksne patienter med svær sepsis, dvs. dokumenteret infektion sammen med det systemiske inflammatoriske respons syndrom (SIRS) og dysfunktion af mindst et organsystem. Patienter med blødningsrisiko blev ekskluderet. Patienterne blev behandlet med rekombinant APC over 96 timer. Det primære effektmål var 28 dages mortalitet.

Patienterne var svært syge med en middel APACHE II-score på 25. APACHE II er et *bedside*-scoringssystem, som kombinerer fysiologiske data med alder og kronisk sygdom. APACHE II-scoren er således et udtryk for den akutte sygdoms sværhedsgrad sammenholdt med patientens alder og evt. kroniske sygdomme. Septisk shock forekom hos 70%, og organ dysfunktion omfattende mindst to organsystemer forekom hos 75% af patienterne. I studiet skulle behandling med APC iværksættes inden for 24 timer efter at patienten var fundet egnet til inklusion.

Studiet blev afbrudt efter anden interim analyse (1.690 patienter) pga. den gunstige effekt på overlevelsen. Resultaterne var overbevisende, idet mortaliteten var 24,7% med APC mod 30,8% i placebo, dvs. en absolut risikoreduktion på 6,1% eller udtrykt som *number needed to treat* på 16. Den relative reduktion i mortaliteten var 19,4%. Behandlingen var effektiv uanset alder, sygdomssværhedsgrad, antallet af organer med dysfunktion/svigt, lokalisering af infektion (pulmonalt eller ekstrapulmonalt) og type af infektion. Der var ingen sammenhæng mellem patientens protein C-niveau før APC-indgift og effekten af denne.

Incidensen af alvorlige blødningskomplikationer defineret som intrakranial blødning, anden livstruende blødningsepisode eller behov for tre eller flere portioner blod over to dage var 3,5% i APC-gruppen mod 2,0% i placebogruppen ($p < 0,06$). Procentdelen af patienter, som oplevede mindst en blødningsepisode, udgjorde 24,9 i APC-gruppen og 17,7 i placebo-

gruppen. Der var ingen forskel i transfusionsbehovet mellem de to grupper. Det skal bemærkes, at patienter med stor blødningsrisiko var ekskluderet fra studiet. Det drejede sig om patienter med leversygdomme, dialysepatienter, trombocytopeniske patienter samt nyligt opererede. I studiet indgik heller ikke patienter med akut pancreatitis samt patienter med organsvigt af mere end 24 timers varighed.

Hvilke patienter skal behandles med APC?

Subgruppeanalyser giver et fingerpeg om, hvilke patienter der er bedst egnede til APC-behandling. Det ud til, at den største gevinst opnås hos de mest syge patienter med en APACHE score på >25 . Hos patienter med dysfunktion af mere end to organsystemer var mortaliteten 26,5% versus 33,9% i placebogruppen. Ligeledes var der en større absolut risikoreduktion hos patienter med shock og dissemineret intravaskulær koagulation. APC skal således gives til de mest syge patienter.

Selv om de foreliggende data er opmuntrende set i lyset af, at der ikke tidligere har foreligget effektiv, livreddende sepsisbehandling, er der for nuværende ikke tilstrækkelig evidens for, at APC skal indgå som rutinebehandling af alle patienter med svær sepsis/multiorgan dysfunktion [6]. Økonomisk ville dette næppe være muligt for nogen intensiv afdeling. De i studiet inkluderede patienter udgjorde en subgruppe af voksne kritisk syge patienter med eksklusion af transplanterede patienter, patienter med metastaserende cancersygdom, akut pancreatitis eller organ dysfunktion varende >24 timer. Det bliver nu op til klinikerne at beslutte, hvilke patienter der skal behandles med APC under afvejning af de data, der støtter dets anvendelse.

Ikke alene risikoen for alvorlige blødningskomplikationer bør indgå i overvejelserne. Behandlingen er meget dyr, og prisen bør mane til omtanke.

Forsigtighedsregler

Den antikoagulerende effekt (antitrombotisk og profibrinolytisk) er af få timers varighed. Ved procedurer som trakeostomi, anlæggelse af centralt venekateter og større operative indgreb, som indebærer en blødningsrisiko, skal behandlingen afbrydes to timer før procedurens start. Behandlingen kan genoptages, når adækvat hæmostase er opnået, ved større operationer først efter 12 timer.

Ved nylig (<3 dage) administration af trombolytisk behandling, orale antikoagulantia (<7 dage), acetylsalicylsyre og andre trombocyt hæmmende midler (<7 dage) samt ved iskæmisk apopleksi (<3 måneder) bør risici afvejes mod forventede fordele ved APC-behandling.

Interaktioner

Ifølge Lægemiddelstyrelsens godkendte produktresumé er evt. interaktioner ikke undersøgt, men det angives, at der bør udvises forsigtighed ved brug sammen med andre lægemidler, som påvirker hæmostasen.

Kontraindikationer

Pågående blødninger, indre som ydre, er stærke kontraindikationer. Dertil kommer patienter med øget risiko for blødning pga. intrakranial lidelse, nyligt opstået traume, kirurgiske indgreb inden for de sidste 12 timer, gastrointestinal blødning inden for de seneste seks uger, neurokirurgiske indgreb eller apopleksi inden for de seneste tre måneder, kendt hæmorrhagisk diatese, kronisk svær leversygdom, trombocytal $<30^9/l$, heparinbehandling, nyligt anlagt eller påtænkt anlæggelse af epiduralkateter.

Bør ikke anvendes til gravide eller ammende, da erfaring savnes, ligesom kun personer >18 år bør behandles.

Bivirkninger

Eneste kendte bivirkning er den øgede risiko for blødning.

Dosering og pris

Den rekommanderede 96-timers-behandling koster omkring 70.000 kr. for en person, der vejer 70 kg. Xigris findes som pulver, der opløses i hætteglas indeholdende 5 mg drotrecogin alfa (aktiveret). Pulveret opløses i 2,5 ml sterilt vand (2 mg/ml). Inden intravenøs infusion fortyndes opløsningen yderligere med natriumklorid 0,9% til en færdig koncentration på 100-200 µgram/ml. Den brugsfærdige infusionsvæske er holdbar i 14 timer ved stuetemperatur, mens den koncentrede væske kun er holdbar i tre timer.

Sammenfattende

Med Xigris er der markedsført et nyt lægemiddel til behandling af voksne patienter med svær sepsis og multiorgandysfunktion som supplement til øvrig optimal standardbehandling. Effekten er dokumenteret i et multicenterstudie, som blev stoppet efter en interim analyse pga. en gunstig effekt på overlevelsen. På baggrund af resultaterne fra multicenterstudiet og ikke mindst pga. prisen er det klart, at APC ikke skal gives hverken profylaktisk til sepsispatienter uden organdysfunktion eller som et »med ryggen mod muren-præparat«.

Som efter andre store multicenterundersøgelser reterer der for klinikerne at vise, at APC har samme gunstige effekt under mindre kontrollerede omstændigheder, end når der udvælges patienter efter strikte inklusionskriterier inden for en fastlagt tidsramme. Der er en potentiel risiko for, at incidensen af alvorlige blødningskomplikationer vil stige, når APC fremover anvendes under mindre kontrollerede forhold.

Der pågår arbejde med at udarbejde regionale behandlingsprotokoller i regi af universitetsafdelingerne og de store centralsygehuses intensivafdelinger, som primært varetager behandlingen af patienter med svær sepsis og multiorgandysfunktion. En sådan protokol skal indeholde en checkliste, som skal bidrage til at identificere egnede patienter til behandlingen. Har patienten svær sepsis/multiorgandysfunktion? Er tilstanden potentielt reversibel? Patienten må ikke være moribundus. Er anden behandlingen optimeret, hvilket

er et nødvendigt krav for Xigris iværksættes? Er focus lokaliseret og saneret? Foreligger der kontraindikationer?

Det bedste erfaringsgrundlag ville være en behandling baseret på en national protokol og klinisk database. De øvige nordiske lande står over for samme problemstillinger ved introduktion af behandlingen med Xigris, og da der inden for de nordiske lande allerede er et tæt forsknings- og uddannelsesnetværk omkring intensiv medicin, vil vi naturligvis følge udviklingen der.

Patienter og pårørende vil fremover stille krav om at få den nye behandling, som de har kendskab til via Internettet og dagspressen. Indtil videre bør APC kun gives på de i studiet angivne indikationer med den modifikation, at der skal foreligge dysfunktion af mindst to organsystemer. Der skal være maksimal behandlingsaktivitet, og behandling med Xigris skal gives som supplement til bedste standardbehandling. Nationale erfaringer bør samles i en landsdækkende og i bedste fald en nordisk database.

Korrespondance: *Else K. Tønnesen*, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: e.tonnesen@dadlnet.dk

Antaget: 10. september 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-71.
3. 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.
4. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
5. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
6. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ et al. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.