

# Alvorlig sepsis behandlet med aktivert protein C

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Alvorlig sepsis er en underdiagnostisert tilstand med høy dødelighet. Tilstanden defineres som sepsis med sviktende funksjon i minst ett vitalt organsystem. Drotrecogin alfa (aktivert) eller rekombinant fremstilt humant aktivert protein C (rhAPC) er et nytt medikament som virker antikoagulerende, antiinflammatorisk og profibrinolytisk. En nylig publisert fase 3-studie viste at dødeligheten (28 dager, alle typer) reduseres med 6,1 % ved denne behandlingen.

**Materiale og metode.** Våre avdelinger deltok i en åpen fase 3b-oppfølgingsstudie med samme inklusjonskriterier. Pasientene fikk kontinuerlig infusjon av rhAPC i 96 timer.

**Resultater.** Av 28 pasienter døde seks før dag 28 (21 %). Ett av dødsfallene (hjerneblødning) ble rubrisert som mulig relatert til bruk av rhAPC. Bruk av medikamentet forstyrret i liten grad vanlige diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer. rhAPC ble forbigående seponert hos tre pasienter i forbindelse med kirurgisk inngrep eller postoperativ blødning.

**Fortolkning.** Behandling med rhAPC ved alvorlig sepsis kan gjennomføres på en overvåkings- eller intensivavdeling. Medikamentet bør vurderes til pasienter med sepsis og svikt i minst to vitale organsystemer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 766

### Sten Frøyshov

[stfr@uus.no](mailto:stfr@uus.no)

### Dag Jacobsen

Akuttmedisinsk avdeling  
Medisinsk divisjon  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

### Lars Bjertnæs

Anestesiavdelingen  
Universitetssykehuset Nord-Norge

### Hans Flaatten

Intensivavdelingen  
Haukeland Universitetssykehus

Alvorlig sepsis er en hyppig og underdiagnostisert tilstand med høy dødelighet, som varierer mellom forskjellige kohorter, avhengig av materialets sammensetning (1). Det foreligger ingen egne studier over forekomst og dødelighet av alvorlig sepsis i Norge. I USA er det beregnet en forekomst på 750 000 tilfeller årlig med en letalitet på 28,6 % (1).

Koagulasjonssystemet påvirkes ved alvorlig sepsis. I verste fall utvikles disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) med samtidig pågående utbredt mikrovaskulær trombose og blødningstendens. Det forbrukes koagulasjonsfaktorer, men også viktige inhibitorer av koagulasjonssystemet som protein C og antitrombin. Protein C er et vitamin K-avhengig plasmaprotein som syntetiseres i leveren. Det aktiveres ved binding til et trombin-trombomodulin-kompleks på endotelcelleoverflaten. Komplekset virker antitrombotisk, profibrinolytisk og antiinflammatorisk (2–4).

Selv om koagulasjonen bare er ett av flere stimulerte kaskadesystemer ved alvorlig sepsis, har studier av medikamenter som kan hemme denne prosessen hatt høy prioritet. En randomisert, kontrollert multisenterstudie av pasienter med alvorlig sepsis viste effekt av behandling med rekombinant fremstilt humant aktivert protein C (rhAPC) (5). Studien viste en absolutt reduksjon i letalitet på 6,1 % i behandlingsgruppen, tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 19,4 %. Det betyr at ett liv reddes for hver 16. pasient som behandles. I kjølvannet av denne studien deltok våre avdelinger i en åpen studie. Vi presenterer våre erfaringer og innleder til diskusjon om bruk av rhAPC som supplerende behandling av alvorlig sepsis.

## Materiale og metode

Pasienter ble i tidsrommet mai 2001 til juli 2002 inkludert i en multisenter fase 3b-stu-

die av virkningen av rhAPC på pasienter med alvorlig sepsis. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene var identiske med tilsvarende i den opprinnelige studien (5). Ett av inklusjonskriteriene var at sepsisindusert organsvikt skulle være nyoppstått, ikke mer enn 48 timer før behandlingsstart. De fem organsystemer som ble observert med tanke på sviktende funksjon, var, etter forekomst i den tidligere multisenterstudien, lunger, sirkulasjon (hjerne/kar), nyrer, perifert vev (metabolsk acidose, s-laktat) og blod (trombocytopeni).

Studien var lagt opp i henhold til Helsinki-erklæringens bestemmelser for studier på mennesker og godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge. Etter informert samtykke fikk inkluderte pasienter kontinuerlig infusjon av rhAPC (drotrecogin alfa, aktivert), 24 µg/kg/t i totalt 96 timer. Infusjonen ble gitt i tillegg til standardbehandling som for mange pasienter i septisk sjokk medførte behandling med hydrokortison i substitusjonsdoser. Ved mindre eller kirurgiske inngrep ble infusjonen stoppet i en til to timer før inngrepet og påbegynt fra 0–12 timer etter avsluttet prosedyre.

## Resultater

27 pasienter ble inkludert (Ullevål universitetssykehus 15, Haukeland Universitetssykehus åtte og Universitetssykehuset Nord-Norge fire). En pasient som fikk behandling rett etter avsluttet studie, er også inkludert i vårt materiale (e-tab 1). Hyppigst var infeksjon i lungene (36 %), abdomen (32 %) og nyrer/urinveier (11 %). Hos bare fire pasienter (14 %) var mikrobiologisk agens ukjent.

Åtte pasienter døde (tab 2). I Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-skåre,

## ! Hovedbudskap

- Rekombinant humant aktivert protein C, som infunderes i fire døgn, reduserer dødelighet ved alvorlig sepsis
- Blødning er den viktigste bivirkning av behandlingen
- Behandlingen kan gjennomføres på overvåkings- eller intensivavdeling med rutinert personale
- Høy pris gjør seleksjon av pasienter viktig

**Tabell 2** Døde pasienter. Årsak og tidsrelasjon til aktivert protein C-infusjon

Pasient, kjønn og alder (år)	Dødsårsak	Antall dager fra stopp i rhAPC <sup>1</sup> -behandling til død	Kardiovaskulær SOFA-skåre ved start av rhAPC <sup>1</sup> -behandling (0–4)	Antall sviktende organsystemer ved start av rhAPC <sup>1</sup> -behandling (0–5)	Antatt relasjon til rhAPC <sup>1</sup> -behandling
3 ♂ 59	Ny sepsis	6	4	4	Nei
4 ♂ 45	Hjerneblødning	18	1	1	Nei
10 ♀ 70	Småcellet lungekreft	32	3	2	Nei
15 ♂ 66	Sepsis	1	4	5	Nei
16 ♂ 73	Hjertesvikt med utbredt generalisert arteriosklerose	248	4	2	Nei
18 ♀ 66	Purulent meningitt og multior-gansvikt	8	4	4	Nei
20 ♂ 67	Hjerneblødning	Under infusjon	4	5	Trolig
23 ♀ 38	Endokarditt med sepsis og embolisering	< 1	4	4	Nei

<sup>1</sup> Rekombinant humant aktivert protein C

kan hvert av de seks vitale organsystemer (sirkulasjon/respirasjon/nyre/sentralnervesystem/lever og koagulasjon) få fra 0 (normal funksjon) til 4 poeng (maksimal svikt). Antall sviktende organsystemer i tabell 2 er definert etter inklusjonskriteriene.

Seks av pasientene døde før dag 28, noe som tilsvarer en dag-28-letalitet på 21 %. Dertil døde to pasienter av småcellet lungekreft (aktiv behandling avsluttet) og hjertesvikt henholdsvis 32 og 248 dager etter at behandlingen med rhAPC var stoppet.

Hos to pasienter (pasient 16 og pasient 18) som hadde peritonitt og tynntarmsperforasjoner og gjennomgikk henholdsvis sårrevisjon og revisjoner av ileostomi etter påbegynt behandling med rhAPC, fikk vi inntrykk av økt blødning. Dette medførte forkortet infusjon av rhAPC hos den ene pasienten. Pasient 27 fikk amputert en under-ekstremitet i perioden for infusjon av rhAPC, uten økt blødningstendens.

## Diskusjon

Drotrecogin alfa (aktivert) antas å svekke kroppens inflammatoriske, prokoagulative og fibrinolysehemmende responser på infeksjon. Koagulasjonen aktiveres av det infeksjøs agens og inflammatoriske cytokiner som stimulerer frigjøring av vevsfaktor fra monocytter og endotelceller. I kaskade-reaksjonene som leder til danning av trombin og fibrin, virker aktivert protein C anti-koagulerende ved å inaktivere koagulasjonsfaktorene VIIIa og Va (6, 7).

Fibrinolysen kan hemmes av inflammatoriske cytokiner og trombin ved hemming av vevsplasminogenaktivator, et nøkkelenzym for kroppens oppløsning av fibrinkoagel. Hemmingen medieres ved stimulering av trombotytenes og endotelets frigjøring av plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1). Aktivert protein C hemmer PAI-1 og aktivering av trombinaktiverbar fibrinolysehemmer (TAFI) og virker via disse mekanismer profibrinolytisk (8).

Antiinflammatorisk virkning av aktivert protein C er vist *in vitro*, hvor produksjonen av proinflammatoriske cytokiner (TNF- $\alpha$ ,

interleukin-1 og interleukin-6) og inflammatoriske cellers adhesjon til endotel hemmes (2–4). Antiinflammatorisk effekt kan også være indirekte mediert ved nedsatt trombinnivå og derav redusert trombinindusert inflammasjon, koagulasjon og fibrinolysehemming. Betydningen og omfanget av den antiinflammatoriske effekten er interessant, fordi dette muligens kan forklare hvorfor bruk av antitrombin III, som bare motvirker koagulasjonsprosessen, ikke har vist positiv effekt ved alvorlig sepsis (9).

Vårt pasientmateriale er en liten del av en åpen studie, og pasientene skiller seg lite fra dem som ble inkludert i den originale fase 3-studien når det gjelder typer av sepsis og alvorlighetsgrad. En påfallende forskjell i vårt materiale er den høye pasientandelen med mikrobiologisk diagnose (86 %). Dette tyder på bevisst og systematisk prøvetaking før start av antibiotikabehandling. Det er umulig å si noe om effekten av et medikament basert på et så lite pasientmateriale, men vi fikk inntrykk av at infusjon med rhAPC var assosiert med bedring hos enkelte av de dårligste pasientene.

Selv om behandling med rhAPC i den originale studien hadde en dødelighetssenkende effekt, har verken legemiddelmyndighetene i USA eller i EU godkjent bruken etter inklusjonskriteriene i den opprinnelige studien (5). Subgruppeanalyser har, ikke uventet, vist at virkningen på dødeligheten er større jo dårligere pasientene er. I USA er det valgt en tilsynelatende strengere indikasjon for bruk (APACHE-skåre > 24) enn i EU (svikt i to eller flere organsystemer). Antall pasienter som må behandles for å redde ett liv ved de to indikasjonene, er henholdsvis åtte og 13 (G. Bernard, personlig meddelelse). Fordi virkningen av medikamentet hos sepsispasienter med utfall i kun ett organsystem anses å være usikker, utføres nå en større multisenterstudie på denne pasientgruppen.

Det følger av virkningsmekanismene for aktivert protein C at blødning kan være en bivirkning. I den kontrollerte studien var det en ikke-signifikant overvekt av alvorlige blød-

ninger i behandlingsgruppen (5). Pasienter som er disponert for blødning, bør derfor ikke behandles med aktivert protein C.

Et eventuelt snarlig kirurgisk inngrep er ikke en absolutt kontraindikasjon, men vil kunne påvirke både indikasjonen og forløpet av behandlingen. Halveringstiden for rhAPC er 1,6 time, og det er anbefalt å stoppe infusjonen to timer før kirurgisk inngrep. Vi kan ikke si med sikkerhet at den økte blødningstendensen hos pasient 16 og pasient 18 skyldtes bruken av rhAPC. Hos begge var det vanskelig å oppnå kirurgisk hemostase. Etter amputasjon av hele beinet hos pasient 27 kunne infusjonen av rhAPC startes etter 12 timer, uten blødning. Heller ikke ved senere sårskift forekom blødninger. I forbindelse med mindre kirurgiske inngrep og god hemostase kunne infusjonen gjenopptas problemfritt kort tid etter gjennomført prosedyre. En pasient som måtte reintuberes akutt, uten at infusjonen ble stanset, fikk heller ikke blødningskomplikasjoner. Pasientmaterialet i tabell 1 gjenspeiler noe ufullstendig risikoen for blødning, idet det hovedsakelig er pasienter med «medisinsk sepsis». Dette var også tilfellet i originalstudien, hvor drøyt 50 % av pasientene hadde nedre luftveisinfeksjon som utgangspunkt for sepsis (5). Nye data tyder imidlertid på at også pasienter med kirurgisk sepsis har god nytte av aktivert protein C uten alvorlig blødningsrisiko (10).

Hos flere av pasientene falt trombocytallet raskt til under  $30 \cdot 10^9/l$  som ledd i en uttalt disseminert intravaskulær koagulasjon, og trombocyttransfusjoner ble gitt. Vi observerte ingen alvorlige blødninger assosiert med administrasjon av rhAPC til disse pasientene. Forbigående akutt trombocytopeni ( $< 30 \cdot 10^9/l$ ) er angitt som en kontraindikasjon mot infusjon av det registrerte preparatet (Xigris). Kumulative sikkerhetsdata for rhAPC, gitt i studier til 2 786 pasienter, viser at ni av totalt 13 pasienter som fikk hjerneblødning (fatale og ikke-fatale), hadde plate-tall under  $30 \cdot 10^9/l$  og/eller meningitt (11). Subgruppeanalyser fra fase 3-studien kan imidlertid tyde på at effekten på dødeligheten er større ved lavere trombocytall (11).

Her er behandlende lege i den klassiske situasjonen hvor man må veie antatt terapeutisk gevinst mot alvorlige, potensielt fatale bivirkninger. Her finnes ikke noe fasitsvar. Hos en av våre pasienter ble det gitt rhAPC (etter start av trombocyttransfusjon) på tross av lavt platetall fordi man vurderte at en gunstig effekt på en fulminant forbrukskoagulopati var viktigere enn risikoen for blødning i dette spesielt dramatiske forløpet.

Ved INR > 3 eller cefotest > 100 angis i medikamentets preparatomtale at man bør gi virusinaktivert plasma for å motvirke blødningstendens hvis man skal starte, eller fortsette, infusjon med rhAPC. Dette ble gjort hos noen av våre pasienter, uten at dette var forbundet med registrerte blødninger.

Under rhAPC-infusjonen ble bruk av ufraksjonert eller lavmolekylært heparin som tromboseprofylakse eller mot koagulasjon i dialysefilter avgjort av behandlende lege i hvert tilfelle. Vi var generelt restriktive med slik bruk av heparin hos de dårligste pasientene fordi vi fryktet blødningssomplikasjoner. Det kan vanskelig trekkes konklusjoner av denne restriktive bruken av heparin. I en nylig igangsatt kontrollert multiserstudie søker man å finne eventuelle tilleggs-effekter av heparin ved å randomisere pasienter med alvorlig sepsis til lavmolekylært heparin, ufraksjonert heparin eller placebo under samtidig behandling med aktivert protein C.

En av våre pasienter fikk en fatal intrakranial blødning under pågående behandling. Selv om dette også er en kjent komplikasjon til alvorlig sepsis og forbrukskoagulopati, ble dette meldt som en mulig komplikasjon til bruk av aktivert protein C. Selv i ettertid har det ikke vært mulig å påvise spesielle risikofaktorer for hjerneblødning hos denne pasienten. I den opprinnelige multiser-

studien var det to tilfeller av fatal hjerneblødning i behandlingsgruppen og ett tilfelle i placebogruppen (5).

28-dagersdødeligheten på 21 % samsvarer med behandlingsgruppen i den originale fase 3-studien (24,7 %). Bortsett fra den ene pasienten med hjerneblødning under infusjon, og en mulig økt blødningstendens hos to pasienter med ufullstendig kirurgisk hemostase, ble det ikke mistenkt sammenheng mellom blødning og bruk av aktivert protein C. Som det fremgår av antallet sviktende organsystemer (tab 2), var dette svært dårlige pasienter, med ditto prognose.

### Konklusjon

Behandling med aktivert protein C ved alvorlig sepsis kan gjennomføres på en overvåkings- eller intensivavdeling. Fordi blødning er en bivirkning, vil bruken sannsynligvis bli større innen medisinsk enn innen kirurgisk sepsis. Høy pris per behandling gjør seleksjonen av pasienter viktig. Medikamentet bør derfor vurderes gitt til pasienter med sepsis og svikt i minst to vitale organsystemer, i samsvar med godkjenningen av European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Påvisning av forbrukskoagulopati styrker – mens risiko for blødning svekker indikasjonen.

**Oppgitte interessekonflikter:** *Pasientmaterialet inngår i en internasjonal multiserstudie, som ved våre avdelinger ble gjennomført i regi av Eli Lilly Norge AS. Firmaet leverte studie-medikasjon og avdelingene fikk godtgjørelse for deltakelse i studien.*

*Forfatterne har i løpet av de senere årene mottatt honorar, stipend eller reisetilskudd til kongresser fra ett eller flere av følgende firmaer: AstraZeneca, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Pharmacia, Pfizer og Swedish Orphan.*

e-tab 1 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

### Litteratur

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–10.
2. Grey ST, Tsuchida A, Hau H, Orthner CL, Salem HH, Hancock WW. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994; 153: 3664–72.
3. Grinnell BV, Hermann RB, Yan SB. Human protein C inhibits selectin-mediated cell adhesion: role of unique fucosylated oligosaccharide. *Glycobiology* 1994; 4: 221–5.
4. Hirose K, Okajima K, Taoka Y, Uchiba M, Tagami H, Nakano K et al. Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. *Ann Surg* 2000; 232: 272–80.
5. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
6. Walker FJ, Sexton PW, Esmon CT. The inhibition of blood coagulation by activated protein C through the selective inactivation of activated factor V. *Biochim Biophys Acta* 1979; 571: 333–42.
7. Fulcher CA, Gardiner JE, Griffin JH, Zimmerman TS. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. *Blood* 1984; 63: 486–9.
8. Esmon CT. The normal role of activated protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care* 2001; 5 (suppl 2): 7–12.
9. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I et al. Caring for the critical ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869–78.
10. Barie PS, McCollam JS, Williams M, Bates E, Lowry S, Fry D. Drotrecogin alfa (activated) has a favourable risk/benefit profile in surgical patients with severe sepsis. Abstrakt. *Crit Care Med* 2002; 30 (12 suppl): A102.
11. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31 (1 suppl): 85–93.