

Bør sepsispasienter behandles med aktivert protein C?

Sammendrag

Bakgrunn. Legemidlet Xigris (rekombinant humant aktivert protein C) er nylig lansert som behandling for alvorlig sepsis. Lanseringen baserer seg på en større flernasjonalt klinisk undersøkelse (PROWESS-studien).

Materiale og metode. Vi gjennomgår her kritisk dokumentasjonen som ligger til grunn for lanseringen samt oppfølgingsstudier og kommentarartikler, og analyser foretatt av den amerikanske Food and Drug Administration.

Resultater. PROWESS-studien er vanskelig å tolke fordi studiens design ble endret underveis i studien, og fordi resultatene i to faser av studien ikke er konsistente. Samlet indikerer materialet en moderat behandlingsgevinst av aktivert protein C. Subgruppeanalyse indikerer imidlertid at flere pasientgrupper ikke har nytte av medikamentet, som også kan ha alvorlige, til dels fatale, bivirkninger.

Fortolkning. Etter vår oppfatning er det ikke tilstrekkelig dokumentert hvilke pasientgrupper som eventuelt har nytte av medikamentet, og vår anbefaling er at man foreløpig ikke tar aktivert protein C i bruk ved alvorlig sepsis.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 766

Jon Henrik Laake
j.h.laake@basalmed.uio.no
Jon Bragi Bergmann
Fridtjov Riddervold
Anestesiavdelingen

Arvid Bjørneklett
Pål Aukrust
Stig S. Frøland
Seksjon for klinisk immunologi og
infeksjonsmedisin, medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Legemidlet Xigris er nylig lansert av Eli Lilly som behandling for alvorlig sepsis. Virkestoffet i legemidlet er rekombinant humant aktivert protein C. Dokumentasjonen som ligger til grunn for lanseringen, er en større dobbeltblind randomisert og placebokontrollert studie publisert i *New England Journal of Medicine* i 2001, PROWESS-studien (1). Studien var designet for inklusjon av 2 280 pasienter, men ble avbrutt ved andre interimanalyse fordi forhåndsbestemte stoppkriterier da var oppfylt. Til sammen ble 1 690 pasienter inkludert i studien. I placebogruppen døde 259 av 840, i behandlingsgruppen 210 av 850 pasienter. Forskjellen i dødelighet var signifikant, med en absolutt risikoreduksjon på 6,1 % (95 % KI 1,9–10,4).

PROWESS-studien har fått bred omtale i internasjonale tidsskrifter (2–8), og er debattert i diskusjonslister på Internett (9). De sentrale spørsmål man stiller seg, er for det første om denne enkeltstående studien har gitt oss tilstrekkelig dokumentasjon til å endre behandlingen av pasienter med alvorlig sepsis, og for det andre om medikamentet har en akseptabel bivirkningsprofil. Vi redegjør for hvorfor en arbeidsgruppe ved Rikshospitalet nylig har anbefalt at aktivert protein C foreløpig ikke bør tas i bruk hos pasienter med alvorlig sepsis.

Dokumentasjon av effekt på dødelighet

PROWESS-studien er den eneste dokumentasjonen vi kan forholde oss til når vi vurderer anvendelse av aktivert protein C. Det er gode teoretiske overveielser og resultater fra dyreeksperimentelle modeller som ligger til grunn for utprøvingen, men det samme gjelder en lang rekke andre legemidler som i kliniske forsøk har vist seg ikke å gi den forventede effekt.

Forskerne bak studien inkluderte pasienter med kjent eller mistenkt infeksjon og

som innen de første 24 timer oppfylte følgende kriterier: tre eller flere tegn på systemisk inflammasjon samt sepsisindusert dysfunksjon av minst ett organsystem (10). Man ekskluderte blant annet pasienter under 18 år og pasienter som hadde gjennomgått operative inngrep mindre enn 12 timer tidligere, eller hadde medfødt eller ervervet blødningstendens. Studien var pragmatisk i den forstand at man i stor grad tillot de ulike sentre å anvende sine egne behandlingsopplegg for sepsispasienter. For alle detaljer vedrørende inklusjons- og eksklusjonskriterier henvises leseren til originalarbeidet (1) og den amerikanske Food and Drug Administrations (FDA) gjennomgang av studien, som kan leses i sin helhet på Internett (11). Det primære endepunkt var 28-dagersdødelighet.

Det er imidlertid viktig her å påpeke at eksklusjonskriteriene ble endret underveis i studien. Hensikten var å ekskludere pasienter som med stor sannsynlighet ville komme til å dø av årsaker som ikke var relatert til sepsis. Denne endringen fant sted etter inklusjon av omtrent halvparten av pasientene. Endringene medførte bl.a. eksklusjon av pasienter som hadde gjennomgått transplantasjon av beinmarg, lunge, lever, pancreas eller tyntarm, pasienter med akutt pankreatitt og pasienter med organdysfunksjon av mer enn 24 timers varighet. Dette medførte at 81 pasienter (11 %) som ville ha blitt inkludert i henhold til den opprinnelige protokollen, nå ble ekskludert (2, 3, 8, 11). Disse endrede

Hovedbudskap

- Rekombinant humant aktivert protein C er lansert som behandling av alvorlig sepsis, basert på en stor flernasjonalt undersøkelse (PROWESS-studien)
- Analyse av data fra PROWESS-studien indikerer at flere undergrupper av pasienter med alvorlig sepsis ikke har nytte av medikamentet, og det er ikke avklart hvilke pasienter som profiterer på behandling
- Medikamentet kan gi alvorlige bivirkninger i form av blødninger som kan være fatale
- Vår oppfatning er at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon til å ta aktivert protein C i bruk ved alvorlig sepsis

Tabell 1 PROWESS-studien, 28-dagersdødelighet i utvalgte subgrupper (11)

	Aktivert protein C		Placebo		Signifikans (P-verdi)
	Antall	(%)	Antall	(%)	
Alle pasienter	210/850	(25)	259/840	(31)	0,0048
APACHE II < 25	82/436	(19)	83/437	(19)	0,9999
APACHE II ≥ 25	128/414	(31)	176/403	(44)	0,0001
Ikke kronisk syke ¹	163/681	(24)	176/664	(27)	0,2597
Kronisk syke ¹	47/169	(28)	83/176	(47)	0,0002
Organsvikt 0–1 ²	42/215	(20)	43/203	(21)	0,6302
Organsvikt 2–5 ²	168/634	(26)	216/637	(34)	0,0034
Alder < 50 år	30/231	(13)	34/224	(15)	0,5042
Alder > 50 år	180/619	(29)	225/616	(37)	0,0054
Uten heparin ³	52/216	(24)	80/203	(39)	0,0006
Med heparin ³	158/634	(25)	179/637	(28)	0,1834

¹ Pasienter som fikk delskåre i APACHE II pga. kronisk hjerte-, lunge-, nyre eller leversykdom eller kronisk immunsvikt

² Antall sviktende organsystemer

³ Heparinbehandling samtidig med pågående infusjon av aktivert protein C

eksklusjonskriteriene nevnes verken i preparatometalen i Felleskatalogen eller i et eget interaktivt «hjelpemiddel» som Eli Lilly nylig har lansert på Internett (12).

Omtrent samtidig ble også en ny porsjon aktivert protein C tatt i bruk. Ifølge Eli Lilly skal dette ikke ha medført endringer i medikamentets sammensetning og egenskaper. Placebo ble også endret fra fysiologisk saltvann til 0,1 % humant serum-albumin (3, 11).

Etter at disse endringene ble gjennomført, endret også resultatene i studien karakter (2, 3). Med den opprinnelige protokollen var det ingen forskjell i dødelighet i placebo-gruppen sammenliknet med aktivert protein C-gruppen (28-dagers-dødelighet: placebo 109/360 mot aktivert protein C 102/360, $p = 0,57$). Etter protokollendringene skiller imidlertid forsøksgruppene lag (150/480 mot 108/490, $p = 0,0012$). Det er ikke gitt noen tilfredsstillende forklaring på dette, og etter vår oppfatning kan det ikke utelukkes at endrede eksklusjonskriterier her har spilt en viktig rolle.

Analyse av subgrupper

Det ble ikke foretatt stratifisert randomisering med henblikk på kjønn, alder, sykdomstilstand osv. i PROWESS-studien. I originalartikkelen angis det at man prospektivt definerte subgrupper som senere ble analysert. Dette er ikke det samme som stratifisering ettersom det ikke er tatt hensyn til disse subgruppene ved randomiseringen. Ifølge originalarbeidet fant man en konsistent behandlingseffekt uavhengig av gruppering basert på APACHE II-skåre, antall affiserte organsystemer, andre indikatorer på sykdomstilstand, kjønn, alder, fokus for infeksjon, type infeksjon og ervervet protein C-mangel. Dette har ved senere analyser vist seg ikke å være riktig.

APACHE II-skåre er et mye brukt hjelpemiddel til å anslå sannsynligheten for død hos intensivpasienter. Skåringen baserer seg

på et sett av fysiologiske variabler og inneholder dessuten en delskåre for eventuell kronisk helsesvikt (kronisk hjerte-, lunge-, nyre- eller leversykdom eller kronisk immunsvikt). Skåringssystemet ble utviklet i USA i midten av 1980-årene (13), og har en del svakheter. Fremfor alt skal man være varsom med å benytte APACHE II til å si noe om sannsynligheten for at enkeltpasienter vil overleve intensivbehandlingen (14). APACHE II og tilsvarende skåringssystemer er mer egnet til å si noe om forventet dødelighet hos en større gruppe pasienter med samme skåre (15).

I PROWESS-studien er det ved senere subgruppeanalyser fremhevet at det først og fremst er pasienter med flerorgansvikt eller APACHE II-skåre ≥ 25 som har nytte av behandling med aktivert protein C (tab 1) (2). Disse funnene ligger til grunn for terapianbefalingene i henholdsvis Europa og USA. Imidlertid finner man ved tilsvarende subgruppeanalyse at det var de 345 pasientene som ved APACHE II-skåringen fikk tilleggs poeng pga. kronisk helsesvikt, som hadde størst nytte av behandlingen. I 345 pasienter uten slik delskåre hadde bare marginal gevinst av aktivert protein C. Vi finner også at det ikke var noen gevinst av behandling med aktivert protein C hos pasienter under 50 år, og bare marginal gevinst hos pasienter som fikk heparin samtidig med aktivert protein C (11). Denne type subgruppeanalyse skal man være svært varsom med i kliniske studier, og det er allmenn enighet om at resultater av slike analyser først og fremst bør oppfattes som hypotesedannende (dvs. danne utgangspunkt for nye studier). Disse eksemplene illustrerer like fullt at det er knyttet betydelig usikkerhet til utsagn om hvilke pasienter som har nytte av aktivert protein C.

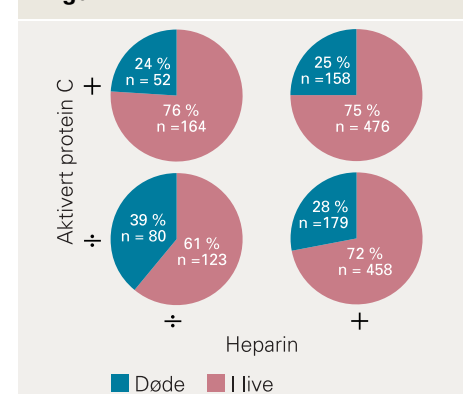
Samtidig behandling med heparin

Flere medikamenter har vært utprøvd for å teste om sammenhengen mellom inflam-

matoriske prosesser og koagulasjonskaskaden kan påvirkes klinisk. Med unntak av PROWESS-studien har disse studiene gitt negativt resultat (16, 17). Tall fra PROWESS-studien, KYBERSEPT-studien (antitrombin III) (16) og OPTIMIST-studien (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) (17) indikerer imidlertid at heparin kan virke beskyttende ved sepsis (4, 11, 18). Dette fremkommer av samme type subgruppeanalyse som omtalt, men baserer seg i tillegg på det samme patofysiologiske resonnement som ligger til grunn for utprøvingen av aktivert protein C. Data fra pasienter som ble behandlet med lavdosert eller lavmolekylært heparin i PROWESS-studien, tyder i tillegg på at heparin er uavhengig assosiert med overlevelse (logistisk regresjonsanalyse, oddsratio med henblikk på overlevelse 1,28 (95 % KI 1,01–1,63, $p = 0,043$)) (fig 1). Om vi forutsetter en dødelighet på 30 % i kontrollgruppen, vil dette gi et «number needed to treat» (NNT) på 18, altså ikke vesentlig forskjellig fra den som ble funnet for aktivert protein C.

Bivirkninger

Selv om man i PROWESS-studien ekskluderte pasienter med kjent medfødt eller ervervet blødningsrisiko, forekom alvorlig blødning hos 30 pasienter i aktivert protein C-gruppen mot 17 i placebo-gruppen ($p = 0,06$). Alvorlig blødning ble definert som intrakranial blødning, livstruende blødning eller blødning som medførte transfusjon av tre enheter blod per dag i to påfølgende dager. Det er uttrykt bekymring for at alvorlige blødningskomplikasjoner vil forekomme hyppigere dersom aktivert protein C anvendes under mindre kontrollerte betingelser enn i PROWESS-studien. Det vises da til forekomsten av hjerneblødning hos 13 av 520 pasienter (2,5 %) som fikk aktivert

Figur 1

28-dagersdødelighet hos pasienter i PROWESS-studien gruppert med henblikk på samtidig behandling med heparin og aktivert protein C eller placebo. Pasienter som fikk placebo og som ikke ble behandlet med heparin, hadde signifikant høyere dødelighet enn de øvrige gruppene. Mellom de andre gruppene var det ingen signifikant forskjell

protein C i en ikke-blindet studie etter at PROWESS-studien var fullført, mens bare to (0,2 %) av pasientene i PROWESS-studien fikk hjerneblødning (3). En metaanalyse av flere ulike antikoagulasjonsstudier ved sepsis understreker risikoen for alvorlig blødning ved slik terapi (19).

Diskusjon

Flere norske intensivavdelinger har valgt å ta i bruk aktivert protein C i behandlingen av pasienter med alvorlig sepsis. Vi har respekt for denne holdningen hos våre kolleger, siden det her dreier seg om svært syke pasienter med høy risiko for død. Ut fra en grundig faglig vurdering av foreliggende data er vi imidlertid kommet til at bruk av aktivert protein C ikke kan betraktes som tilstrekkelig dokumentert og etablert behandling ved sepsis. Vi mener derfor det er grunn til å presentere våre motforestillinger.

Vi vil understreke at det ikke bare er vi som inntar en kritisk holdning til PROWESS-studien. Da et ekspertpanel med 20 medlemmer oppnevnt av FDA diskuterte om preparatet burde anbefales godkjent, ble resultatet at panelet delte seg i to omtrent like store grupper (3, 8, 11). Selv om FDA valgte å godkjenne medikamentet, er det åpenbart at behandling med aktivert protein C ikke er ukontroversielt.

Det er også verdt å bemerke at tre av forfatterne bak PROWESS-studien var ansatt i Eli Lilly, og at to av disse også var aksjeeiere i selskapet. Av de sju øvrige forfatterne hadde fire, deriblant førsteforfatteren, utført konsulentoppdrag for selskapet (1). Slike nære bånd mellom industri og forskere innebærer en potensiell fare, og fordrer en betydelig grad av årvåkenhet hos klinikere som skal forsøke å tolke resultatene i studien (20).

Medikamentet er også svært kostbart. Prisen for en behandling med aktivert protein C til en pasient på 70 kg er i dag ca. 80 000 kroner. Ifølge PROWESS-studien er den absolute risikoreduksjonen på 6,1 %. Dette gir et NNT på $1/6,1 \cdot 100 \sim 17$. Prisen for å vinne ett ekstra liv er følgelig $80\,000 \cdot 17 \sim 1,36$ millioner kroner. En viktig forutsetning er da at seleksjonen av pasienter er nøyaktig lik den i PROWESS-studien, og at det ikke oppstår flere bivirkninger. Under henvisning til vårt tidligere resonnement mener vi imidlertid at det ikke lar seg gjøre å sette opp enkle regnestykker for hva behandlingen egentlig koster, fordi effekten på ulike pasientgrupper er ukjent. Det er ikke gitt at behandlingskriteriene som er laget i USA og Europa, selekterer de pasientene som har størst potensiell nytte av behandlingen. Man må her også ta hensyn til bivirkningene, som trolig vil forekomme hyppigere ved bruk utenom de strenge betingelsene knyttet til en klinisk studie. Om gevinsten ved behandlingen er marginal, slik vi tolker de eksperimentelle data, er det mulig at bivirkningene oppveier denne i en grad som gjør at kostna-

dene per vunnet liv blir langt høyere enn det man får inntrykk av i produsentens markedsføring.

Hvorvidt heparin eller andre tradisjonelle antikoagulantia har en plass i behandlingen av sepsis, er fortsatt usikkert. Resultatene av analysen over belyser imidlertid et alvorlig problem: Eli Lilly gjennomfører i disse dager en studie der sepsispasienter randomiseres til å behandles med lavmolekylært heparin eller placebo i tillegg til at *alle* pasientene i studien også behandles med aktivert protein C. En slik studie vil ikke kunne besvare spørsmålet om heparin i seg selv beskytter mot sepsis. Derimot kan studien besvare om kombinasjonen av aktivert protein C og heparin medfører flere bivirkninger og/eller endret dødelighet i forhold til aktivert protein C alene. Utformingen av denne studien knesetter således aktivert protein C som behandlingsprinsipp ved sepsis. Vår oppfatning er at dette er prematurt.

Vi vil til slutt understreke at vi fullt ut erkjenner nødvendigheten av å utvikle nye behandlingsformer ved sepsis og er svært oppatt av mulighetene for nye angrepspunkter basert på patofysiologien ved livstruende infeksjoner. Imidlertid har forsøkene på å utvikle nye behandlingsformer basert på immunmodulering, antiinflammatorisk terapi osv. vært preget av stadige skuffelser og tilbakeslag. Vi mener derfor at en kritisk holdning til nye terapiformer i høy grad er på sin plass.

Konklusjon

Vi vil foreløpig ikke anbefale at aktivert protein C tas i bruk i behandlingen av pasienter med alvorlig sepsis ved Rikshospitalet. Nye forskningsresultater vedrørende anvendelse av rekombinant humant aktivert protein C vil kunne gi grunnlag for en revurdering av dette standpunktet.

Oppgitte interessekonflikter: Fridtjov Ridder-vold har av Eli Lilly fått dekket reiseutgifter til et kurs.

Litteratur

- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, 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.
- Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1030–4.
- Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1027–30.
- Davidson BL, Geerts WH, Lensing AW. Low-dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1036–7.
- Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 993–1000.
- Morris PE, Light RB, Garber GE. Identifying patients with severe sepsis who should not be treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002; 184 (suppl): 19–24.
- Ely EW, Bernard GR, Vincent JL. Activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1035–6.

- Eichacker PQ, Natanson C. Recombinant human activated protein C in sepsis: inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials. *Crit Care Med* 2003; 31 (suppl): 94–6.
- Listserve For Emergency Medical Practitioners www.ucsf.edu/its/listserv/emed-l/ (9.10.2003).
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
- Food and Drug Administration (FDA). Product Approval Information – Licensing Action – Drotrecogin alfa (activated). www.fda.gov/cder/biologics/products/droteli112101.htm (9.10.2003).
- Flaatten HK. Alvorlig sepsis? Interaktive retningslinjer til vurdering av pasienter som kan egne seg til å få rh aktivert protein C. Xigris (drotrecogin alfa (aktivert)). www.ftb.no/xigris/xigris.html (9.10.2003).
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.
- Lemeshow S, Klar J, Teres D. Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused? *Intensive Care Med* 1995; 21: 770–6.
- Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. *BMJ* 1999; 319: 241–4.
- Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869–78.
- Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL et al. Efficacy and safety of tifa-cogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 238–47.
- Angus DC, Crowther MA. Unraveling severe sepsis: why did OPTIMIST fail and what's next? *JAMA* 2003; 290: 256–8.
- Freeman BD, Zehnbaue BA, Buchman TG. A meta-analysis of controlled trials of anticoagulant therapies in patients with sepsis. *Shock* 2003; 20: 5–9.
- Chopra SS. MSJAMA: Industry funding of clinical trials: benefit or bias? *JAMA* 2003; 290: 113–4.