

Ny sepsisbehandling gir håp om at dødeligheten ved livstruende sepsis og septisk sjokk kan reduseres

Aktivert protein C ved sepsis

Protein C, antitrombin og vevsfaktorkaskadehemmer (tissue factor pathway inhibitor) er tre viktige naturlige hemmere av koagulasjonssystemet. Ved intravasal aktivering av koagulasjonssystemet bindes trombin til trombomodulin, som er et overflatemolekyl på endotelcellene. Thrombomodulin-trombin-komplekset aktiverer sirkulerende protein C. Protein C-reseptorene på endotelcellene forsterker aktiveringen av protein C.

Aktivert protein C binder seg til aktivert koagulasjonsfaktor V og VIII, inaktiverer disse og hindrer nydanning av trombin. Aktivert protein C nedregulerer også syntesen av proinflammatoriske cytokiner, blant annet forskjellige interleukiner, fremmer fibrinolysen og motvirker apoptose av endotelcellene (1).

Livstruende sepsis med dysfunksjon av flere organsystemer er en konsekvens av en uhensiktsmessig oppregulering av det primære (innate) immunsystem ved infeksjon. Forsøk på å aperi har vist at aktivering av koagulasjonssystemet bidrar til utviklingen av dødelig septisk sjokk. Tilførsel av aktivert protein C, antitrombin eller vevsfaktorkaskadehemmer kan forhindre død i en eksperimentell apemodell. Disse forsøkene har dannet basis for utprøving av rekombinante preparater av de tre naturlige koagulasjonshemmerne ved livstruende sepsis hos mennesker.

Fra 1987 er det gjennomført 24 randomiserte, klinisk kontrollerte studier med preparater som direkte eller indirekte griper inn i det primære immunforsvaret ved sepsis (2). Rekombinant humant aktivert protein C er det eneste av disse preparatene som har ført til en signifikant reduksjon i dødelighet 28 dager etter at behandlingen ble startet (3). Verken rekombinant humant antitrombin eller vevsfaktorkaskadehemmer har gitt økt overlevelse hos pasienter med livstruende sepsis (2). Hvorfor dødeligheten ble redusert fra 31 % i kontrollgruppen, som fikk placebo, til 25 % i gruppen som fikk rekombinant humant aktivert protein C, er ikke klarlagt.

Preparatet førte til signifikant økt overlevelse av de sykeste pasientene, dvs. pasienter med APACHE II-skåre ≥ 25 eller med svikt i to eller flere organer (APACHE II er et skåringssystem som anslår sannsynligheten for død hos intensivpasienter) (4). Preparatet reduserte pasientens koagulopati, men hadde beskjeden anti-inflammatorisk effekt (5). Effekten var uavhengig av hvilken type bakterie som induserte den septiske tilstanden (6). Reduksjonen i dødelighet kan synes liten i forhold til den høye prisen sykehusene må betale for 96 timers behandling. Prisen vil være ca. 79 000 kroner for en pasient som veier 70 kg. Prinsippet representerer likevel et gjennombrudd i en ny behandlingsstrategi av livstruende sepsis.

Den omtalte studien har vært kritisert. Blant annet ble inklusjonskriteriene og produksjonen av det rekombinante proteinet endret i løpet av studien (4). Pasienter hvor organsvikten hadde vart i mer enn 24 timer, transplanterte pasienter og barn var ikke inkludert i studien. Ekspertkomiteen nedsatt av legemiddelmyndighetene i USA var splittet i sin vurdering av preparatet (4). Komiteen godkjente preparatet til behandling av pasienter med særlig alvorlig sepsis (APACHE II-skåre ≥ 25) (4). I Europa er preparatet godkjent til behandling av pasienter med alvorlig sepsis hvor minst to organsystemer svikter.

Forskere fra Canada og New Zealand har utført kostnad-nytteanalyser ved bruk av rekombinant humant aktivert protein C i sine nasjonale helseprogrammer (7, 8). Begge gruppene har kommet til at bruk av preparatet er tilrådelig hos en meget selektert gruppe pasienter. En gruppe klinikere oppnevnt av legemiddelmyndighetene i Norge og Sverige har kommet til at preparatet kan overveies brukt til pasienter med septisk sjokk hvor det i tillegg er dysfunksjon av minst ett annet organsystem, og nye terapianbefalinger er under publisering. Behandlingen bør forbeholdes pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på væskebehandling, antibiotika, vasoaktive legemidler og substitusjonsdoser av kortison. I to artikler i dette nummer av Tidsskriftet omtales bruken av rekombinant humant aktivert protein C, der det fremgår at norske leger er splittet i synet på bruken av preparatet som tilleggsbehandling ved livstruende sepsis (9, 10). Bivirkninger, særlig økt blødningstendens med hjerneblødning som ytterste konsekvens, må overvåkes nøye i tiden som kommer.

Alt i alt gir rekombinant humant aktivert protein C håp om at dødeligheten ved livstruende sepsis og septisk sjokk kan reduseres ytterligere i fremtiden. Preparatet representerer forhåpentligvis det første i rekken av nye, virksomme biomodulerende medikamenter ved sepsis.

Petter Brandtzæg
petter.brandtzag@ioks.uio.no

Petter Brandtzæg (f. 1943) er spesialist i pediatri og indremedisin. Han er seksjonsoverlege ved Barnesenteret, Ullevål universitetssykehus, og professor ved Universitetet i Oslo. Han har forsket på sykdomsmekanismer ved septisk sjokk.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt honorar fra Eli Lilly Norge for forelesning om patofysiologi ved septisk sjokk ved lanseringen av rekombinant humant aktivert protein C i Norge.

Litteratur

1. Esmon CT. Protein C pathway in sepsis. *Ann Med* 2002; 34: 598–605.
2. Dellinger P, Parrillo JE. Mediator modulation therapy of severe sepsis and septic shock: does it work? *Crit Care Med* 2004; 32: 282–6.
3. 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.
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.
5. Dhainaut JF, Yan SB, Margolis BD, Lorente JA, Russell JA, Freebairn RC et al. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis. *Thromb Haemost* 2003; 90: 642–53.
6. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasevitz GT et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003; 37: 50–8.
7. Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinos J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2003; 18: 181–91.
8. Liang J, Streat S, Torrance J, Sleight J, Freebairn R, Ramsay M. Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) in severe sepsis – a New Zealand viewpoint. *N Z Med J* 2003; 116: U586.
9. Frøyshov S, Jacobsen D, Bjertnæs L, Flaatten H. Alvorlig sepsis behandlet med aktivert protein C. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 779–81.
10. Laake JH, Bergmann JB, Riddervold F, Bjørneklett A, Aukrust P, Frøland SS. Bør sepsispasienter behandles med aktivert protein C? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 782–4.