



Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

Ağır Sepsiste Rekombinant İnsan Aktive Protein C'nin Etkinlik ve Güvenilirliği

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. For the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. N Engl J Med 2001;344:699-709.

Ağır sepsis, doku perfüzyon bozukluğu ve akut organ disfonksiyonunun eşlik ettiği enfeksiyona karşı jeneralize inflamatuvar ve prokoagülan yanıt olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuvar ve prokoagülan aktivite çoğu zaman iç içedir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1-beta (IL 1 β) ve IL 6 gibi inflamatuvar sitokinler koagülasyon sistemini aktive edip, fibrinolitik sistemi inhibe ederken, prokoagülan madde olan trombin multipl inflamatuvar yolları aktive etmektedir. Tüm bunların sonucunda ise yaygın endovasküler hasar, multiorgan yetmezliği ve ölüm görülebilmektedir. Aktive protein C faktör Va ve VIIIa'yı inaktive edip trombin oluşumunu ve dolayısıyla tromboz ve inflamasyonu inhibe eden, bunun yanında fibrinolizisi aktive eden endojen kaynaklı bir proteindir. Trombin-trombomodülin kompleksi aktive protein C'nin inaktif öncül maddesi protein C'den oluşmasını sağlar. Sepsiste inflamatuvar sitokinlerin trombomodülini inhibe etmelerinden dolayı aktive protein C oluşumu inhibe olmuştur. Sepsiste protein C düzeylerinin düştüğü ve hatta bunun kötü prognostik indikatör olduğu gösterilmiştir.

AMAÇ

Ağır sepsis hastalarında rekombinan insan aktive protein C (drotrecogin- α ; Eli Lilly) uygulamasının 28 gün sonundaki mortaliteye olan etkisi ve güvenilirliğinin araştırılması.

YÖNTEM

Çalışma Şekli

Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, prospektif, Faz III çalışma. İki yıllık bir süre içinde dokümente veya şüpheli klinik enfeksiyonu olan, 3 veya daha fazla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriteri olan ve en az bir organ sistem tutulumu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Drotrecogin- α grubunda olan hastalara ilaç, 24 μ g/kg/saat dozunda intravenöz yoldan 96 saat boyunca uygulanmıştır. Hastalarda belli aralıklarla d-dimer ve IL 6 düzey ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca, protein C'ye yönelik nötralizan antikor düzeyi ölçümü de yapılmıştır. Çalışmaya 2280 hasta alınması planlanmıştır.

BULGULAR

Ara analiz sonuçlarına göre iki grup arasında beklenenden fazla fark bulunması nedeniyle

Çeviren ve Yorumlayan: Yrd. Doç. Dr. Arzu TOPELİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Sıhhiye - ANKARA

le çalışma sonlandırılmıştır. Otuzsekiz hasta çalışma dışı bırakılarak 1690 hastanın sonuçları analiz edilmiştir. İki gruptaki hastalar hastalık şiddeti, demografik özellikleri, koagülasyon ve inflamasyon parametreleri yönünden tam olarak eşleşmişlerdir. Çalışma başlangıcında hastaların %75'inde en az iki organ sistem tutulumu vardır. Hastaların %70'inden fazlası şok tablosunda olup, mekanik ventilasyon altındadırlar. Yaklaşık %88'inde protein C eksikliği saptanmış, %99'unda ise d-dimer ve IL 6 düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Yirmisekiz gün sonundaki mortalite oranı plasebo grubunda %30.8, drotrecogin- α grubunda %24.7 olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.005$). Mortalite oranındaki mutlak risk azalması %6.1, rölatif risk azalması ise %19.4'tür. Kaplan-Meier yaşam analizi de benzer sonucu vermiştir. APACHE II skoru, organ disfonksiyon sayısı, protein C düzeyleri, vb. gibi parametrelere göre yapılan subgroup analizlerinde de aynı sonuç bulunmuştur.

Plazma d-dimer ve IL 6 düzeyleri drotrecogin- α grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışma boyunca drotrecogin- α grubunda protein C'ye karşı nötralizan antikorlar gözlenmemiştir.

Ciddi kanama insidansı drotrecogin- α grubunda (%3.5) plasebo grubuna (%2) nazaran daha fazla bulunmuştur ($p= 0.06$). Bu fark sadece ilacın infüzyon döneminde tespit edilmiş olup, infüzyon sonlandırıldıktan sonra fark kaybolmuştur. Ciddi kanama her iki grupta da kanamaya yatkınlıkla seyreden bir durum (peptik ulkus hastalığı, protombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı uzunluğu, trombositopeni vb.) varlığında gözlenmiştir.

YORUM

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında antibakteriyel tedavinin gündeme gelmesiyle infeksiyon hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalite azalmakla birlikte infeksiyonun neden olduğu sistemik inflamasyon, ağır sepsis ve septik şokta mortalite halen yüksek oranlarda görülmektedir. Günümüzde sepsis sendromu tedavisi, infeksiyona yönelik doku perfüzyonunun korunmasına yönelik tedaviler ve organ destek tedavisi dışına fazla çıkamamaktadır. Bunun en önemli nedeni sepsis sendromunun patofizyolojisinin son derece kompleks olup, tek bir faktöre bağlı olmaması ve tam olarak aydınlatıla-

mamasıdır. Şu ana dek sepsis tedavisinde daha çok antiinflamatuvar tedavi üzerinde durulmuş, ancak bu amaçla denenen genel bir antiinflamatuvar madde olan glukokortikoidler, antiendotoksin ve antisitokin tedavileri başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Son yıllarda sepsis patofizyolojisindeki bazı değişiklikler nedeniyle koagülasyon sistemi üzerinde de durulmaya başlanmıştır. Lokalize bir infeksiyona sekonder gelişen yaygın inflamasyon (sitokinler ve inflamatuvar hücreler) mikrovasküler hasar, prokoagülan madde aktivasyonu ve yaygın mikrotrombüslere sekonder organ perfüzyon bozukluğuna yol açabileceğinden, antikoagülan maddelerin sepsis sendromunda etkileri gözden geçirilmeye başlanmıştır. Birçok çalışmada sepsis sendromunda kaybedilen hastalarda fibrinolizis inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitör tip I'in yüksek, doğal antikoagülan maddelerden olan antitrombin III ve protein C'nin ise düşük olduğu gösterilmiştir. Yani, sepsis sendromunda genel bir prokoagülan madde ve fibrinolizis inhibitörlerinde artış sözkonusudur. Buradan yola çıkarak sepsis sendromunda tedavide antitrombin III uygulamaları denenmiştir ancak şu ana dek yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara neden olmuş ve çarpıcı olumlu bir sonuç kaydedilememiştir.

Protein C hem koagülopatiyi (d-dimer) hem de inflamasyonu (IL 6) inhibe etmektedir. Trombinin trombosit ve nötrofil aktivasyonu, mast hücre degranülasyonu gibi inflamatuvar etkileri vardır. Trombinin protein C tarafından inhibisyonu bu inflamasyonu inhibe edecektir. Bunun yanında prelinik çalışmalarda protein C'nin direkt antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Yukarıda bahsedilen çalışma klinikte protein C kullanımının etkin bir tedavi olabileceği yönünde umut vaadedici bir çalışma gibi görünmektedir.

Bu çalışma iyi düzenlenmiş bir çalışma olup, hasta popülasyonu altta yatan hastalıklar yönünden heterojen olmasına rağmen hastalık şiddeti, sistemik inflamasyon ve koagülopati bulguları yönünden benzerdir.

Drotrecogin- α alan grupta 96 saatlik bir infüzyon döneminden sonra d-dimer düzeylerinde gözlenen artış, belki de bu sürenin yeterli olmadığı ve daha uzun süreli tedavinin denenebileceğinin göstergesidir. Ayrıca, drotrecogin- α tedavisinin etkinliğinin protein C eksikliği olan

veya olmayan hastalarda benzer olması, protein C'nin etkisinin sadece eksikliğin replasmanından çok daha öte olduğunu ve protein C eksikliği olsun olmasın tüm sepsis hastalarına protein C düzeyi ölçülmeksizin kullanılabileceğini göstermiştir.

Trombozun inhibisyonu ile kanama insidansında artış beklenen bir bulgudur ve sadece kanamaya eğilimli hastalarda ve infüzyon dönemi boyunca gözlenmiştir. Drotrecogin- α tedavisi alan grupta %3.5 gibi gözlenen ciddi kanama riski çok yüksek bir oran gibi görünmektedir (tedavi altında her 66 hasta için bir ekstra kanama). Ancak, kanamaya eğilimle karakterize kronik karaciğer hastalığı, diyaliz bağımlı kronik böbrek yetmezliği ve başlangıç trombosit değerleri $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastaların çalışmaya alınmadığının unutulmaması gerekmektedir ki bu durumlar sepsis sendromunda olan hastaların önemli bir kısmında mevcuttur.

Sonuç olarak, drotrecogin- α tedavisi ile ciddi yan etkiler olmaksızın, 16 hasta için bir ekstra yaşam kurtarılabilmektedir ve hafif-orta sepsiste, kanamaya eğilimle karakterize durumlarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. For the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
2. Matthay MA. Severe sepsis-a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties (editorial). *N Engl J Med* 2001;344:759-62.
3. Carlet J. Immunological therapy in sepsis: Currently available. *Intensive Care Med* 2001;27:93-103.
4. Arndt P, Abraham E. Immunological therapy in sepsis: Experimental therapies. *Intensive Care Med* 2001;27:104-15.