

## AKTİVE PROTEİN C

Hülya SUNGURTEKİN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, DENİZLİ  
hsungurtekin@yahoo.com

### ÖZET

*Rekombinant insan aktive edilmiş protein C “drotrecogin alfa” olarak da adlandırılır; antiinflatuar, antitrombotik, antifibrinolitik özelliklere sahiptir. Rekombinant insan aktive edilmiş protein C, Faz III PROWESS çalışmasının sonuçlarına dayanılarak Amerikan Gıda ve İlaç Birimi (FDA) tarafından ağır sepsisli hastalarda kullanıma onaylanmıştır. Drotrecogin alfa ağır sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır. Başarı ağır sepsisli hastalarda deneyimli hekimlerin çalıştığı iyi organize edilmiş yoğun bakımlardan gelecektir. Yoğun bakım ortamına katılan bu yeni ilacın pozisyonu, ağır septik olan veya diğer hastalarda yapılan ve yapılmakta olan çalışmalar ile daha da netleşecektir.*

**Anahtar sözcükler:** aktive protein C, drotrecogin alfa, sepsis

### SUMMARY

#### Active Protein C

*Recombinant human activated protein C, also known as drotrecogin alfa (activated) possesses anti-inflammatory, antithrombotic and profibrinolytic properties. Based on the result of the phase III PROWESS trial recombinant human activated protein C was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for use in severely septic patients. Treatment with drotrecogin alfa significantly reduces morbidity and mortality in severely septic patients. The success will come in well-organized intensive care units where physicians are experienced with severe sepsis patients and have committed to learning the risks and benefits of this new agent. Additional studies of severely septic and other patient types are already underway and should help to clarify more precisely the position of this new addition to the intensive care armamentarium.*

**Keywords:** active protein C, drotrecogin alfa, sepsis

#### Aktive protein C ve etki mekanizmaları

Protein C (PC) karaciğerde hepatositlerde K vitaminine bağımlı olarak üretilen bir serin proteazı olup dolaşımında inaktif formdadır. Sepsisin erken dönemlerinde monositlerden salgılanan proinflatuar sitokinler endotelial hücreler üzerinde veya içerisinde çeşitli proinflatuar olayları tetiklerler. Aynı endotel hücresi ve monositler doku faktörünü açığa çıkarırlar. Bu faktör ekstrinsik koagülasyon yolunu aktive eder. Trombin oluştuğunda, trombomodulinle (TM) (endotel yüzey proteini) bağlanarak antikoagulan yanıtı başlatır. Bu trombin-trombomodulin (TTM) kompleksi endotelial protein C reseptörü (EPCR) varlığında protein C'yi aktif formuna dönüştürür<sup>(21)</sup>. Protein C'nin EPCR'ye bağlanması PC'nin TTM tarafından aktivasyonunu yaklaşık 20 kat artırır. İlave olarak trombosit faktör 4 (bol alfa granüllü protein) trombosit aktivasyonu ile salınır. APC'nin in-vivo üretimini artırır. TM

tip 1 membran proteini olup, beyin hariç tüm damarsal yapılarda, protein C reseptörleri ise büyük kan damarlarında bolca bulunur<sup>(14)</sup>.

Aktive protein C antitrombotik (FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder), profibrinolitik (PAI inaktivasyonu yolu ile), antiinflatuar ve antiapoptotik özelliklere sahiptir. Aktive protein C Fk Va ve VIIIa'yı inhibe eder, trombin formasyonunu azaltarak koagülasyon kaskadını yavaşlatır. Bu reaksiyon kofaktör protein S tarafından artırılır. Trombin ve fibrin oluşumu ile aktive edilen fibrinolitik sistem fibrin çökmesi ve trombin formasyonunu düzenler. Aktive protein C trombin aktive fibrinolitik inhibitör (TAFI) ve plazminojen aktivatör inhibitör 1'in aktivitesini azaltır, pıhtı parçalanmasını artırır. Trombin hücre adezyon moleküllerini indükler, endotel hücrelerinden sitokin üretimini artırır, inflammatuar hücrelerin açığa çıkışı ve doku faktörü üretimine neden olur. Aktive protein C indirek

olarak trombin oluşumunu ve bununla birlikte proinflamatuvar etkileri inhibe ederek inflamasyona ters etki yapar. Aktive protein C sitokin üretimini, nötrofil kaynaklı hasarı azaltır, nötrofil aktivasyonunu azaltır. Nükleer faktör  $\kappa\beta$  yolunu, proinflamatuvar gen oluşumu ve hücre yaşamını etkiler. NF- $\kappa\beta$  oksidatif stres hücre adezyonu, apoptozise aracılık eder, trombin tarafından indüklenen inflamatuvar yolağa katılır. Endotelial hücrelerde APC, NF- $\kappa\beta$  uyarımı ve apoptozisi azaltır<sup>(16,20)</sup>.

Kritik hastalarda PC düzeyi düşer ve bu düşme mortalitede artma ile korale olarak bulunmuştur. Şiddetli PC eksikliği olanlarda erken ölüm (çoğunluğu MOD ve inatçı şoktan) olduğu gösterilmiştir. Düşük protein C düzeyleri vasküler kaçak, karaciğerde azalmış sentez veya artmış tüketime bağlı olabilir. Ağır sepsis PC sistemini çeşitli mekanizmalar ile hasara uğratar. Ağır sepsis trombomodulini azaltır, EPCR'ni baskılar, endotelial disfonksiyona neden olur. Bu da PC'nin aktif hale dönmesini yavaşlatır, PC dengesi bozulmuş olur. Protrombotik ve proinflamatuvar ortam gelişir. Mortaliteyi azaltmada APC birçok potansiyel mekanizmaya sahip olup bunlardan herhangi birini izole etmek mümkün olmamıştır. Muhtemelen bu mekanizmaların sinerjistik etkisi mevcuttur<sup>(15,19)</sup>.

### **Aktive protein C endikasyonu**

rhAPC endojenez APC'nin rekombinant bir formudur. rhAPC memeli hücre zincirinden elde edilir. Plazma serin proteaz inhibitörlerince yıkılır. Yavaş ve hızlı faz olmak üzere iki fazlı yıkıma uğrar. rhAPC yüksek ölüm riski olan (APACHE II skoru 25 veya üzeri, sepsis kaynaklı çoklu organ yetmezliği, septik şok veya sepsis kaynaklı ARDS) ve kanama riskine ilişkin kesin kontrendikasyon olmayan hastalarda veya rhAPC'nin potansiyel yararlarının kontrendikasyonlarına üstün olduğu durumlarda endikedir. Avrupa'da çoklu organ yetmezliği olan ağır sepsis hastasında en iyi standart bakıma ilave edilmesi rehberlere girmiştir<sup>(9)</sup>. Aktive protein C yaş, cins, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarının durumundan etkilenmez.

### **Klinik çalışmalar**

Aktive protein C'nin faz I çalışmaları: 8 tanesi normal gönüllülerde olan 13 klinik çalışma yapılmıştır<sup>(21)</sup>. Faz II rhAPC'nin etkin doz ve süresini bulmak için planlanmış tek çalışmada 131 ağır sepsis hastasında, 4 ayrı doz (12, 18, 24 veya 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ ) iki ayrı zaman dilimi için (48 veya 96 saat) çalışılmıştır. Mortalitede plasebo ve rhAPC gruplarında fark saptanamayan çalışma yaşam yararını gösterebilmek için yeterli güce sahip bulunmamıştır. 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saatlik}$  infüzyonun 96 saat uygulamasında D-dimerde en fazla azalma saptanmış ve bu rejim faz III klinik çalışma için benimsenmiştir<sup>(4)</sup>.

Aktive protein C'nin çok ses getiren faz III çalışması rekombinant insan aktive protein C'nin ağır sepsiste etkinlik

ve güvenilirliği [Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS)] ismi ile prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli, çok uluslu, 1690 ağır sepsis hastasında Haziran 1998 ve Temmuz 2000 arasında yapılmıştır<sup>(7)</sup>. Bu çalışmada Bone ve ark.<sup>(8)</sup>'nin tanımladığı sepsis kriterlerinin bir modifikasyonu kullanılarak ağır sepsis kriterleri tanımlanmış ve hasta seçimi buna göre yapılmıştır. 11 Ülkede 164 merkezde yürütülen bu çalışmada, çalışma grubu hastalarına 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saatlik}$  drotrecogin alfa (DAA-rekombinant insan aktive protein C) infüzyonu 96 saat uygulanmış, aynı dönem için kontrol grubuna plasebo uygulanmıştır. Hastalar infüzyonun başlamasından sonra 28 gün süre ile veya ölüncüye dek izlenmişlerdir. Hastalardan belli günlerde kan örnekleri alınmıştır. D-dimer, plazminojen aktivatör inhibitör, serum IL6 düzeylerine bakılmış, serum D-dimer düzeyleri hem tedavi, hem de plasebo grubunda yüksek iken DAA infüzyonu sırasında D-dimer düzeylerinde anlamlı olarak düşme saptanmıştır. D-dimer konsantrasyonları ilaç infüzyonu sonlandırıldıktan sonra tekrar yükselmiştir. Plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) düzeyleri erken sepsiste artar, zamanla düşer. DAA ile PAI-1 düzeylerinde düşme çok daha fazla olmuş, plazminojen düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuş, bu da fibrinolizise gidişi desteklemiştir. Serum IL-6 düzeyleri APC ile anlamlı olarak düşmüş (7. güne dek), bu bulgu APC'nin ağır sepsis hastalarındaki antiinflamatuvar etkisini onaylamıştır<sup>(7)</sup>.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde drotrecogin alfa grubunda 28 günlük mortalite % 24.7 iken, plasebo grubunda % 30.8 olmuş, mortalitede drotrecogin alfa ile % 6 kesin, % 19 göreceli azalma saptanmıştır<sup>(7)</sup>. PROWESS'in bitişinden sonra 2000 hasta daha ilave edilerek analiz edilmiş ve aynı mortalite oranları bulunmuştur. PROWESS'e dahil olan hastalar 30 ay süre ile izlendiklerinde de tedavi grubunda mortalitedeki düşüklük devam etmiş, ancak istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Bu, çalışma grubu hasta sayısının yeterli olmamasına bağlanmıştır<sup>(1)</sup>. Sağ kalım 28 günden sonra 3 aya dek hızla azalmış, ancak daha sonra bu düşme yavaşlamıştır.

Vincent ve ark.<sup>(23)</sup> PROWESS'teki hastaları organ sistem disfonksiyonları açısından incelemişlerdir. Drotrecogin alfa ile tedavi olan hastalarda organ yetmezliği olmayan günlerin daha fazla olduğu görülmüştür. Ek olarak bu hastalar şok ve solunum yetmezliği ile daha kısa sürede başa çıkabilmişlerdir. Ayrıca DAA özellikle hematolojik sistemde yeni organ disfonksiyonu gelişimini önlemiştir. DAA grubu yaşayan hastaları, plasebo yaşayanlarına benzer olarak organ fonksiyonlarını devam ettirmiş, artmış sağ kalım artmış morbidite ile birlikte olmamıştır<sup>(23)</sup>. Hastaların 28 gün sonraki durumları değerlendirildiğinde günlük yaşam aktivite skorları her iki grupta da eşit bulunmuştur. Hastane çıkışında bakımevine gönderilen veya diğer hastaneye gönderilen hasta yüzdesi gruplar arasında farksız, ancak ölen hasta yüzdesi

plasebo grubunda daha fazla gösterilmiştir<sup>(17)</sup>. Hastalar çalışmaya alındıkları andaki organ yetmezliği sayılarına göre değerlendirilmişler ve organ yetmezliği sayısı ne olursa olsun tedavi grubunda mortalite daha az olmuştur<sup>(13)</sup>.

Hastalar tek organ yetmezlikli ve çoklu organ yetmezlikli olarak ayrıldığında da yine tedavi grubunda belirgin mortalite azalması olmuştur. Organ yetmezliği derecesi ne olursa olsun ilaç etkin olarak saptanmıştır. Bir organ yetmezliğinde kesin risk azalması % 1.7, iki organ yetmezliğinde kesin risk azalması % 5.3, üç organ yetmezliğinde kesin risk azalması % 8.3, dört organ yetmezliğinde kesin risk azalması % 10.6 olmuştur. Çoklu organ yetmezliği olan olgularda kardiyovasküler ve solunum sistem fonksiyonları daha kısa sürede geri dönmüştür<sup>(10)</sup>. Hastalar APACHE düzeylerine göre dört ayrı gruba ayrılmışlar, en düşük APACHE II düzeyine sahip olan 1/4'lük kısmı ilaçtan yarar sağlayamamıştır<sup>(3)</sup>. Buradan DAA'nın yararı, düşük APACHE II'li hastalarda az, hiç yok veya hatta kanama riskini göze almaya değmez gibi bir yorum çıkartılmış, bu da FDA'yı DAA kullanımını sadece yüksek riskli hastalarda onaylamaya zorlamıştır. Ne yazık ki APACHE skorunu her hastada tedaviye karar verdirici olarak kullanmak problemleri daha da karmaşık hale getirmiştir. PROWESS'te baseline APACHE II değerleri 24 saat önceki en uç değerlerden elde edilir. Çoğunlukla bu veriler acil serviste elde edilemez. Değerlendiren kişiye ve resüsitasyona göre farklılıklar gösterebilir. Resüsitasyon öncesi ve sonrası farklı değerler alınabilir. PROWESS'te APACHE II için gelişigüzel dört grup seçilmiştir. Subgruplar için güç analizi yapılmamıştır. En alt 1/4'lük gruptaki hastaların bir kısmı da bu tedaviden fayda görebilirler. Birçok uygulayıcı APACHE skorunu DAA uygulamasında risk/yarar oranı olarak belirlenmesinde kullanmasına rağmen temelde bu doğru değildir. En düşük risk/yarar oranına sahip hastaların seçilmesi yararı kolaylaştırabilir gibi görünmektedir. Ne yazık ki hemoraji için yüksek risk taşıyan bazı hastalar da menenjit, purpura fulminans hastaları gibi tedaviden çok fayda sağlayabilirler.

İlacın ve tedavinin subgrup analizleri yapıldığında; hastaların en düşük IL-6'ya sahip olan 1/4'lük kısmı en yüksek olan 1/4'lük kısma göre DAA'dan daha fazla yarar sağlamıştır. Yaş, cins, KKY, kanser, KOAH, infeksiyonun yeri ve tipine göre her koşulda etkin gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Antibiyotik tedavi yeterli olsa da olmasa da tedavi etkin olarak bulunmuştur<sup>(11)</sup>. Yaşın tedavinin etkinliği üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda 75 yaş üzerindeki 386 hasta değerlendirilmiş, tedavi 28 günlük mortalite ve hastane mortalitesini azaltmıştır. Fonksiyonel bağımlılık plasebo ve tedavi grubunda aynı olmuş, yaşlı hastalarda morbiditede artma olmaksızın sağ kalım artmıştır. Trombosit sayısı normalin altında olan 434 hasta mortalitede % 10 kesin azalma, % 28 göreceli azalma göstermişlerdir. Bu artmış sağ kalım şansının, ağır müdahale edilemeyen kanamaya karşı önemini göstermiştir<sup>(12)</sup>. Yaş,

önceki fonksiyonel bağımlılık, APACHE II skoru ve organ disfonksiyonunun durumuna göre hastalar gruplandırılmış ve 30 aylık sağ kalım eğrileri çıkartılmıştır. Yaşlı, fonksiyonel bağımlılığı olanlarda, çoklu organ yetmezliği olanlarda ve şiddet skoru yüksek olanlarda sağ kalım daha düşük olmuştur. APACHE II skoru 25'in üzerinde olanlarda mortalitede kesin azalma % 13 olmuştur<sup>(1)</sup>.

Rekombinant aktive protein C yan etkiler açısından incelendiğinde, PROWESS'te görülen tek önemli yan etki kanama olmuştur. Drotrecogin alfa grubunda 28 günlük dönemde kanama atağı görülme riski % 24.9 iken bu oran plasebo ile % 17.7 olarak saptanmıştır. İntrakraniyal hemoraji, hayatı tehdit eden kanama, iki ardışık gün içerisinde 3 üniteden fazla kan transfüzyonu gibi önemli kanama insidansı DAA ile % 3.5, plasebo ile % 2 olmuştur. Kanlanması fazla olan organların yaralanması, büyük damar yaralanması, GİS'de ülserasyon varlığı, trombosit sayısının 30,000 altında olması, INR'nin 3'ün, aPTT'nin 120 sn'nin üzerinde olması kanama riskini arttırmıştır<sup>(7)</sup>. Drotrecogin alfa uygulanan tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde 28 günlük önemli kanama drotrecogin alfa kullanılan 2786 olguda % 5.3, 881 plasebo grubu olgusunda % 2.3 olmuştur. İntrakraniyal hemorajiler ayrıca değerlendirildiğinde bunların çoğunlukla ilaç infüzyonu döneminde ortaya çıktığı ve büyük kısmının trombositopeni, menenjit veya her ikisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntrakraniyal kanama riski endişe verici olmakla birlikte mortalitedeki anlamlı azalma dikkate alındığı zaman önemsiz gibi düşünülmüştür<sup>(5)</sup>. APACHE değeri 24'ün üzerinde olan hastalarda her santral sinir sistemi kanamasına karşı 130 yaşam kazanılmıştır<sup>(3)</sup>. İskemik ve hemorajik inmeler düşünüldüğünde DAA ile risk % 0.5 iken, plasebo ile % 1 olarak gösterilmiştir<sup>(5)</sup>. Bunun nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte APC'nin nöroprotektif etkisi çok yeni olarak gösterilmiştir.

Aktive protein C'nin çalışıldığı bir başka prospektif, uluslararası, 25 ayrı ülke, 361 merkez, faz 3b çalışmasında (Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C-ENHANCE) 2378 hasta DAA ile tedavi olmuş; bu çalışmada elde edilen sağ kalım oranları PROWESS çalışması ile benzer (mortalite % 25.3) olarak gösterilmiştir. Mortalite tüm hastalarda ve APACHE II  $\geq$ 25 olan hastalarda ilaç sepsis ilişkili organ disfonksiyonu ortaya çıktığı gün başlananlarda belirgin olarak daha düşük olmuştur. APACHE II  $\geq$ 25, ağır sepsisli olgularda tedavi ve plasebo grupları arasında gözlenen mortalite farklılığı: 0-12 saatte başlanan olgularda % 16, 12-24 saatte başlanan olgularda % 13.5, 24-48 saatte başlanan olgularda % 0 olmuştur. Erken tedavi tüm APACHE II düzeylerinde etkin olarak saptanmıştır. Erken tedavi ile ventilatör günü, yoğun bakım yatış süresi ve hastane yatış süresi daha az olmuştur<sup>(6)</sup>.

Beş ayrı sepsis çalışmasındaki 4400 hasta DAA ile erken tedavinin yararı açısından incelenmiştir. Organ disfonksiyonu

olduğu anda tedavi edilen hastalarda odds oranı ölüm için % 33 oranında azalma göstermiştir. Ağır sepsis ortaya çıktıktan 12 ve 24 saat sonra tedavisi başlananlar, organ disfonksiyonu ortaya çıktıktan 35 saat sonra tedavisi başlananlar ile karşılaştırıldığında mortalite 12 saat sonra başlananlarda % 24, 24 saat sonra başlananlarda % 12 oranında azalmıştır. Etik kurallar DAA uygulamasının erken veya geç oluşuna göre olan bir randomizasyonu önlemekle birlikte hasta analizlerinde erken uygulamanın daha faydalı olduğu gösterilmiştir<sup>(24)</sup>.

İlacın tek önemli yan etkisi olan kanama, ilacı kullanıran cerrahi girişim ve işlemlere dikkat edilmesini gerektirmektedir. İlacın ne kadar süre için kesileceğine karar vermek için girişimler cerrahi olarak büyüklüklerine göre sınıflanmıştır. Arteriyel hat uygulanması (radyal, femoral), femoral ven kanülasyonu, intübasyon tüp veya trakeotomi kanülünün değiştirilmesi gibi küçük girişimlerde infüzyon iki saat öncesinde kesilir, kanama yok ise girişimin hemen ardından başlanır. Santral hat uygulaması, lomber ponksiyon, toraks tüpü uygulaması, parasentez, perkutan drenaj, nefrostomi, gastroskopi, yara debridmanı gibi daha invaziv olan girişimlerde infüzyon iki saat öncesinde kesilir, kanama yok ise girişimin iki saat ardından başlanır. Cerrahi girişim yapılacak ise infüzyon iki saat öncesinde kesilir, kanama yok ise girişimin 12 saat sonrasında başlanır. Hastada epidural kateter var ise epidural kateteri çekilir ve 12 saat sonra ilaç başlanabilir<sup>(18)</sup>.

İlacın kullanımında kanama yan etkisi açısından özellikle dikkat edilmesi gereken durumlar:

- Hasta hemostazisini etkileyecek bir ilaç kullanıyor ise, Örneğin: heparin 15 Ü/kg/saat veya daha fazla,
- Trombosit sayısı 30,000 altında ise (dikkatli kullan),
- INR 3'ün üzerinde ise,
- Son 6 hafta içerisinde GİS kanaması,
- Son üç gün içerisinde fibrinolitik tedavi almış ise,
- Son 7 gün içerisinde oral antikoagülan veya glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü almış ise,
- Son 7 gün içerisinde 650 mg/gün üzerinde aspirin veya diğer platelet inhibitörleri almış ise,
- Son üç ay içerisinde iskemik inme geçirmiş ise,
- İntrakranial a.v. malformasyon veya anevrizma,
- Kanama diyatezi mevcudiyetinde,
- Kronik şiddetli hepatik hastalık,
- Kanamanın belirgin tehlike olduğu tüm diğer durumlarda da ilaç kullanılmamalıdır.
- Hamile kadınlar ancak yararları risklerinden fazla kullanabilirler<sup>(22)</sup>.

## Maliyet

İlacın kullanımının maliyete etkisini değerlendirmek amacı ile hastane kaynakları kullanımını sorgulanmış, toplam tedavi girişim skorlarına (TISS-28 skoruna) bakılmış ve burada

kaynak kullanımını açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Kaynak kullanımının bir diğer göstergesi olan yatış süresi gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Drotrecogin alfa ile yaşayan hasta yüzdesi artmış, ancak bu toplam TISS-28 skoru, yoğun bakım yatış süresi ve hastane yatış süresinde artma ile birlikte olmamıştır<sup>(17)</sup>.

Ağır sepsisli ve sepsisten çıkarılsa anlamlı bir yaşam beklentisi olan hastalarda DAA yoğun bakımda diğer kabul görmüş birçok tedaviye benzer maliyet etkinliğine sahiptir. PROWESS'te kesin mortalite azalması GISSI (streptokinaz, AMI'de) ve GUSTO (tPA ve streptokinaz AMI'de) ile karşılaştırılabilir olarak bulunmuştur. Mortalitedeki bu azalma tüm PROWESS hastaları için % 6.1, birden fazla organ yetmezliğinde % 7.4, APACHE II >24 ise % 13 iken GISSI'de bu oran % 2.3, GUSTO'da % 1 olarak hesaplanmıştır. Ancak DAA'dan farklı olarak bu tedaviler serbest olarak kullanılmaktadır. Diğer bir dikkat edilen parametre bir yaşam kazanmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısıdır. Bir ilave yaşam kazanmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı acil serviste uygulanan diğer girişimler ile karşılaştırıldığında tercih edilebilir bulunmuştur. GISSI ve GUSTO'da bir ilave yaşam için sırası ile 43 ve 100 hasta tedavi etmek gerekmiştir. DAA ile bir yaşam kazanmak için bir organdan fazla yetmezlik varsa 13 hasta, APACHE II >24 ise 8 hasta tedavi etmek gerekmiştir<sup>(3)</sup>.

Ağır sepsisli hastalarda ilave kazanılan her bir yaşam yılı için maliyet 48,000 dolar olarak hesaplanmıştır. APACHE II skoru  $\geq 25$  olan hastalarda bu 27,400 dolardır. APACHE II skoru 25'in altında olanların maliyet yarar analizinde ilaç etkisiz bulunmuştur. Araştırmacılar DAA'nın maliyetini kullanmama için ana neden olarak gösterirler iken her bir yaşama yılı maliyetinin analizi DAA'nın rutinde kullanılan birçok tedaviden daha uygun olduğunu göstermiştir<sup>(2)</sup>.

## Sonuç

Ağır sepsisli ve kritik hasta yönetimi bilgi, deneyim ve uzmanlık gerektirir. Ağır sepsis hastasında pahalı ilaç uygulamalarına geçmeden öncelikle yoğun bakımda uygulanması gereken temel önlemler gözden geçirilmelidir. Bunlar:

- ✓ Yeterli personeli bulunan ve bir yoğun bakım uzmanının yönetiminde bir yoğun bakım,
- ✓ Erken ve hedefe yönelmiş sıvı resüsitasyonu,
- ✓ Düşük tidal volüm ile ventilasyon,
- ✓ Erken ve uygun antibiyotik tedavisi,
- ✓ Uygun temizlik ve el yıkama,
- ✓ Santral venöz yol uygulama sırasında optimum steril önlemler,
- ✓ Sedasyon protokolleri uygulayarak aşırı sedasyondan kaçınma gibi temel önlemlerin yanında ilave olarak;
- ✓ Sıkı glikoz kontrolü,
- ✓ Gastrointestinal sistemin selektif dekontaminasyonu,

- ✓ Altta yatan hastalığın hızlı ve uygun tedavisi,
  - ✓ Gerekirse infeksiyon odağının cerrahi olarak boşaltılmasıdır.
- Yoğun bakım ünitesinde en uygun tedavi için tüm bu koşullar karşılandıktan sonra APC kullanımı düşünülmelidir. En iyi sonuçlar muhtemelen deneyimli yoğun bakım hekimlerinden gelecek, tüm klinik veriler göz önüne alınarak bu tedavi kararı verilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, Weissfeld LA, Bernard GR, PROWESS Investigators: The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis, *Crit Care Med* 2004;32(11):2199-206.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clemont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, Laterre PF, Vincent JL, Bernard G, van Hout B, PROWESS Investigators: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis, *Crit Care Med* 2003;31(1):1-11.
3. Bernard GR: Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis, *Crit Care Med* 2003;31(1 Suppl):S85-93.
4. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE Jr, Russell JA, Mayers I, Rosenfeld BA, Morris PE, Yan SB, Helterbrand JD: Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis, *Crit Care Med* 2001;29(11):2051-9.
5. Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL: Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis, *Crit Care* 2003;7(2):155-63.
6. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H, Wong K, Wright TJ, Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators: Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis, *Chest* 2004;125(6):2206-16.
7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr, Recombinant Human 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(10):699-709.
8. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process, *Chest* 1997;112(1):235-43.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Crit Care Med* 2004;32(3):858-73.
10. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL, Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial, *Intensive Care Med* 2003;29(6):894-903.
11. Dhainaut JF, Laterre PF, LaRosa SP, Levy H, Garber GE, Heiselman D, Kinasevitz GT, Light RB, Morris P, Schein R, Sollet JP, Bates BM, Utterback BG, Maki D: The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis (PROWESS): role, methodology, and results, *Crit Care Med* 2003;31(9):2291-301.
12. Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates B, Qualy R, Bernard GR: Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis, *Clin Infect Dis* 2003;37(2):187-95.
13. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, Vincent JL, Macias WL, Bernard GR, PROWESS Investigators: Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis, *Crit Care Med* 2003;31(1):12-9.
14. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis, *N Engl J Med* 2001;345(6):408-16.
15. Grinnell BW, Joyce D: Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis, *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S53-60.
16. Laterre PF, Heiselman D: Management of patients with severe sepsis, treated by drotrecogin alfa (activated), *Am J Surg* 2002;184(6A Suppl):S39-46.
17. Laterre PF, Levy H, Clemont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC: Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial, *Crit Care Med* 2004;32(11):2207-18.
18. Laterre PF, Wittebole X: Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis-practical aspects at the bedside and patient identification, *Crit Care* 2003;7(6):445-50.
19. Liaw PC: Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis, *Crit Care Med* 2004;32(5 Suppl):S214-8.
20. Meisner M: Drotrecogin alfa (activated): Increased survival in severe sepsis, *Adv Sepsis* 2003;3(2):34-44.
21. Summer WR: Severe sepsis: new concepts in pathogenesis and management, *Am J Med Sci* 2004;328(4):193-5.
22. US Food and Drug Administration: Drotrecogin alfa (activated), Xigris, BLA#125029/0. FDA Briefing Information. US Food and Drug Administration; 6 August 2001. (<http://www.fda.gov/cber/label/droteli112101LB.pdf>).
23. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, Johnson G 3rd, Bernard GR, Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group: Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial, *Crit Care Med* 2003;31(3):834-40.
24. Vincent JL, Levy MM, Macias WL et al: Early intervention with drotrecogin alfa (activated) improves survival benefit, *Crit Care Med* 2003;31(12):SI:A123.