



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

Dr. Hülya Sungurtekin

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Drotrecogin alfa (aktive edilmiş) veya rekombinant insan aktive protein C Xigris ticari adı ile büyük bir klinik çalışmanın (PROWESS) sonuçlarına dayanarak 2001'de ağır sepsisli hastaların tedavisinde onaylanmıştır. Drotrecogin alfa (aktive edilmiş) faz III klinik çalışmasında hemen hemen incelenen tüm alt gruplarda ağır sepsisli hastalarda mortalitede anlamlı düşüşe neden olmuştur ve tedavi ile ilişkili tek belirgin risk kanama ile kabul edilebilir güvenlik profiline sahiptir. Klinik kullanım sırasında rhAPC ile aynı sayıda hasarlı organı olan hastalarda mortalite oranı faz III çalışmasından daha fazla olmuştur. Aynı zamanda tedavinin kesilmesini gerektiren kanama ve diğer istenmeyen yan etkilerin sıklığı daha fazladır. rhAPC'yi güvenle kullanmadan önce ilave çalışmalara gerek vardır. rhAPC için yan etkiler ve maliyet oldukça iyi rapor edilmiştir ancak aynı şey etkinlik için söylenememiştir.

Anahtar sözcükler: aktive protein C, sepsis

SUMMARY

Drotrecogin alfa (activated) or recombinant human activated protein C (rhAPC) has been registered for use as adjuvant treatment in severe sepsis since 2001 under the trade name Xigris essentially based on the results from one large clinical trial (the PROWESS-Worldwide Evaluation in Severe Sepsis trial). Drotrecogin alfa (activated) produces a robust reduction in the mortality rate of patients with severe sepsis that is evident across nearly every subgroup examined in the phase III clinical trial and has an acceptable safety profile with bleeding during infusion as the only significant risk associated with therapy. In patients with similar numbers of injured organs, mortality rates may be higher with rhAPC during clinical use compared with the phase III trial. There may also be an increased risk of hemorrhage and other adverse events that necessitate early discontinuation of treatment. A confirmatory clinical trial is required before rhAPC can be used with confidence. The side-effects and the cost of rhAPC are well documented but its efficacy is not.

Keywords: active protein C, sepsis

Ağır sepsis mortalite ve morbiditenin giderek artan oranda önemli bir nedeni olarak tanınmaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ağır sepsis yılda yaklaşık 250 000 ölüme neden olmaktadır ki bu sayı miyokard enfarktüsünden ölenlerin sayısına eşittir (1). Yoğun bakım alanındaki artan gelişmelere rağmen mortalite oranı %20-50 arasında değişmektedir (2). Protein C düzeyinin sepsisli hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir. Rekombinant insan aktive edilmiş protein C "drotrecogin alfa" (DAA) olarak da adlandırılır; antiinflamatuvar, antitrombotik, antifibrinolitik özelliklere sahiptir. Bu yeni ajanın 2001'de sepsiste mortaliteyi azalttığına gösterilmesinin ardından Amerikan Gıda ve İlaç Birimi (FDA) ağır sepsisli hastalarda kullanımını onaylamıştır.

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 (3).

Metod: Her merkezden kurumsal onay ve tüm katılımcılar veya yetkili temsilcilerinden yazılı onay alınmıştır. Bu çalışmada Bone ve ark. (4)'ün tanımladığı sepsis kriterlerinin bir modifikasyonu kullanılarak ağır sepsis kriterleri tanımlanmış ve hasta seçimi buna göre yapılmıştır. Buna göre sepsis kaynaklı en az bir organ disfonksiyon bozukluğu olan, düşük kanama riski bulunan ağır sepsis hastaları çalışmaya dâhil edilmişlerdir. Organ disfonksiyon bozukluğu son 24 saat içerisinde ortaya çıkmış olmalı ve ağır sepsisin ilk 48 saatinde ilaç başlanmış olmalı idi. Hiperkoagülasyon durumu olan, siroz, ağır trombositopeni, gebelik, sistemik antikoagülasyon için gereksinim, diyaliz gerektiren böbrek yetmezlikli hastalar ve 24 saatten daha fazla yaşaması beklenmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştı. 11 Ülkede 164 merkezde yürütülen bu çalışmada, çalışma grubu hastalarına 24 µg/kg/saatlik DAA infüzyonu 96 saat uygulanmış, aynı dönem için kontrol grubuna plasebo uygulanmıştır. Hastalara her merkezde 1:1 şeklinde bir randomizasyon uygulanmıştır. Hastalar infüzyonun başlamasından sonra 28 gün süre ile veya ölüme dek izlenmişlerdir. Hastalardan belli günlerde (başlangıç, 1, 7,



14, 28. günler) kan örnekleri alınmış, D-dimer, plazminojen aktivatör inhibitör, serum IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Primer etkinlik son noktası infüzyonun başlamasından sonraki 28 gün içinde herhangi bir nedenle oluşan ölüm olarak değerlendirildi. Çalışmada 2280 hasta kaydedilecek ve 760 ile 1520 hasta kaydedildikten sonra çalışma içi analiz yapılacaktır.

Bulgular: 1520 hastadan sonra elde edilen verilerin analizinde mortalite yararı saptanınca çalışmaya son verildi. Randomizasyona tabii tutulan 1728 hastadan 1690 tanesi çalışma kapsamında değerlendirildi. Plasebo grubu 840 hasta ve DAA grubu 850 hasta idi. Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık ciddiyeti plasebo grubu ile DAA grubunda benzerdi. Yaş, cinsiyet, önceki mevcut hastalıklar, (KOA, KKY, DM gibi), son zamanlarda geçirilmiş cerrahi, APACHE II skoru, hastalık ciddiyeti ile ilgili diğer göstergeler (şok, mekanik ventilasyon varlığı), disfonksiyonel organ sistem sayısı ve ilk organ disfonksiyonunun ortaya çıkışından infüzyonun başlamasına kadar geçen süre her iki grupta da benzerdi. Hastaların yaklaşık %75'i çalışmaya dâhil edildikleri anda en az iki disfonksiyonel organ veya sisteme sahipti. Akciğerler ve abdomen her iki grupta da en sık tutulan bölge idi. Antibiyotik tedavisi ve enfeksiyon bölgesi açısından da gruplar arasında fark yoktu. Serum D-dimer ve interlökin düzeyleri başlangıçta hem tedavi, hem de plasebo grubunda yüksekti.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde DAA grubunda 28 günlük mortalite % 24,7 iken, plasebo grubunda % 30,8 olmuş, mortalite de DAA ile % 6 kesin, % 19 göreceli azalma saptanmış ve bu oranlar gruplar arasında farklı idi. Plazma D-Dimer seviyelerinde infüzyonun başlamasından sonraki 1 ile 7. günler arasında DAA grubunda anlamlı olarak düşme saptanmıştı. D-dimer konsantrasyonları ilaç infüzyonu sonlandırıldıktan sonra tekrar yükselmişti. Serum IL-6 düzeyleri DAA ile anlamlı olarak düşmüş (7. güne dek), bu bulgu DAA'nın ağır sepsis hastalarındaki antiinflatuar etkisini onaylamıştır. 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'nin altında olması, INR 3'ün, aPTT'nin 120 sn'nin üzerinde olması kanama riskini artırmıştır. Trombotik olay insidansı her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda DAA uygulamasının hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığı ve bu popülasyonda her 16 hastada bir tanesinin DAA uygulaması ile kurtarılacağı bildirilmiştir. Bu hastalarda

DAA'nın yararı ilacın biyolojik aktivesine, antitrombotik özelliğine bağlanmıştır. Aktive DAA ile tedavinin etkisi çalışmaya katılır iken yaş, cinsiyet, disfonksiyonel organ ve sistem sayısı, enfeksiyon tipi, enfeksiyon bölgesi ve protein C eksikliğinin bulunması veya bulunmamasına göre sınıflandırılan hastaları da içerek şekilde incelenen hasta alt gruplarında da görülmüştür. Ağır sepsisli hastalarda toplam 96 saat süreyle, intravenöz yol ile 24 µg/kg/saat dozunda DAA uygulaması, mortalitede azalma ve bu klinik çalışma bağlamında kabul edilebilir bir güvenlik profili ile ilişkilili olmuştur.

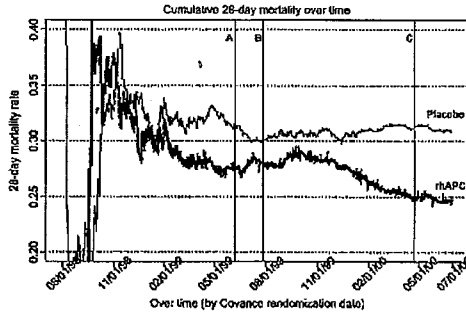
Çalışmanın Yorumlanması: Bu faz III çalışmasının klinik çalışma dizaynı ve analitik planında PROWESS'in başarısına katkıda bulunan birçok olumlu yön bulunmaktadır. Çalışma randomize, kontrollü ve kör olarak yapılmıştır. PROWESS klinik çalışması hastaların dahil edilmesi için koordinatör merkez ile aynı konsepti kullanmıştır. Bu çalışmaya alınan tüm hastalar ön inceleme gerektirmese dahi koordinatör merkez (Vanderbilt Üniversitesi) tarafından sorgulanmıştır. Bu da çalışmaya katılan hastalar arasındaki uyumu sağlamıştır. İkincisi bu çalışmada başarı için drotrecogin alfanın doz ve süresi oldukça iyi anlaşılabilir ve optimize edilmiştir. Faz I ve faz II çalışmaları bu ilacın farmakolojik etkilerinin sıkı ölçümlerini sağlamıştır (5). Bu çalışmada APC'nin en iyi dozunu tahmin edebilme ve ölçekleme bu ajanın diğer birçok antiseptis ajanlarla karşılaştırılabilirliği için bir avantaj olmuştur. Çalışmanın diğer bir başarısı ajandan fayda sağlaması mümkün olmayan hastaların dışlanmasıdır. Protokol ölmek üzere olan, son 24 saat içerisinde ölmesi muhtemel hastaları dışlamıştır. Bu hastaların önceki sepsis çalışmalarında çalışmaya dahil edilmeleri sonuçları etkilemiş olabilir. Bu tür hastaları faz III çalışmalarından dışlamak uygun gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın yayınlanmasından sonra bazı tartışmalı noktalarda ortaya çıkmıştır. Bunlar protokole çalışma başladıktan sonra değişiklik yapılmış olması, çalışma sürerken ilacın üretiminde değişiklik olması, çalışmayı erken kesme, APACHE II'nin kullanılması ve alt grupların analizi, ilacın çelişkili etkileri, etki mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi, hemoraji riski ve uzun dönemli sağkalım üzerine olmuştur.

PROWESS çalışmasında ilk çalışma içi analizinden önce hasta seçimi ve ilacın üretiminde değişiklik yapılmıştır. Çalışmanın büyük bir kısmı yapıldıktan sonra (720 hasta) ölümcül durum, hayatı organların son dönem hastalıkları, terminal dönem kanser ve postkardiyak arrest anoksik ensefalopati gibi sepsis dışı nedenlerden ölümün oldukça yüksek olduğu bulunmuş ve araştırmacılar bu tür hastaları dışlamak için hasta dışlama kriterlerine ilavelerle çalışma protokolünde değişiklik yapmışlardır ki bu istatistik gücü zayıflatabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Birimi bu değişikliği onaylamış ancak uygulamaya geçirme ilk çalışma içi analizden sonra olabilmıştır. Çalışmanın birinci yarısındaki 720 hastada 28 günlük mortalite üzerine rhAPC'nin yararlı



etkisi saptanmamıştır (%30'a %28, $p = .5665$). Bununla beraber çalışmanın ikinci yarısında (son beş ayda), rhAPC anlamlı faydalı etki göstermiştir (%31'e %22, $p = .0012$) (6, 7) Şekil 1'de bu etki gösterilmiştir (7). Bunun üzerine çalışmacıların çalışmanın ikinci yarısında hedeflerine ulaştıkları ve duyarlılığı arttırdıkları sonucu çıkarılabilir. Ayrıca daha sonraki analizler göstermiştir ki sonradan kabul edilmiş dışlama kriterlerine göre dışlanan ancak değişiklik öncesinde dâhil edilen hastalarda da ilaç mortaliteyi azaltmıştır. Değişiklik ile sepsise bağlı mortaliteyi saptama kapasitesini artırabilmek için kronik hastalıkları olan hastalarda dışlanmıştır. Buna bağlı olarak çalışma protokolü değiştirildikten sonraki grup ile önceki grup arasında birkaç kronik hastalık puanı farklı iken toplam APACHE II skorları açısından fark yoktu (7). Bu grup gerçekte kronik hastalık puanı olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında DAA tedavisi mortalitede büyük bir azalma göstermiştir (19%'a 3%, $p = 0.01$) (8). Protokol değişikliği DAA tedavisinden faydalanması mümkün olan hastaları da çıkarmış ve ilacın etkisinin daha düşük tahmin edilmesine de yol açmış olabilir. Bu analiz aynı zamanda mevcut ağır yandaş hastalığın DAA tedavisini kesme nedeni olmayacağını desteklemektedir.



Şekil 1: PROWESS'te 28 günlük kümülatif mortalite. A: Protokolde değişme çizgisi, B: İlk çalışma içi analiz, C: İkinci çalışma içi analiz (7)

Ağustos 1999'da protokol değişikliğinden iki ay sonra daha çalışma sürerken üretici firma ilacın üretiminde değişiklik yapmıştır. Analizlerde iki ürün arasında bir fark saptanmadığı FDA tarafından bildirilse de, rhAPC'nin karmaşık yapısı bu iki ürün arasında saptanamayan bir fark olabileceğini düşündürmektedir (6).

İkinci çalışma içi analizden sonra ilaç yararlı bulunarak sonlandırılan PROWESS çalışması istatistiksel açıdan sonuçlar ile yeniden değerlendirildiğinde çalışmanın erken kesilmiş olabileceği kuşkusuna duydular. PROWESS çalışmasında mortalite farkı için gruplar arasında $p=0.0049$ bulunmuştur ki bu $p<0.05$ ile karşılaştırıldığında çok güçlü bir anlamlılık değildir. Tedavi edici etkinin şansa bağlı olarak ortaya çıkması da olasılıklar dâhilindedir. Çoklu çalışma içi analizi yapıldığında daha güçlü istatistik rakamların elde edilmesi beklenebilir. Çalışmada sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği veya septik şoktan olan ölümler gruplar arasında farklı değildi (7). Tipik olarak PROWESS

gibi klinik çalışmalarda başlangıçta tüm etkiyi saptamak üzere güç hesaplamasına gidilir, ancak alt grupların istatistiksel hesaplamalarında bu güç azalır. Üstelikte PROWESS çalışması hesaplanandan önce kesildiği için istatistiksel gücü sınırlanmıştır. Klinik çalışmalarda alt grup sonuçlarının analizleri şansın rol oynaması, çok parametre ve artmış uyumsuzlukların istatistiksel gücün azalması ile birleşmesi sonucu yanıltıcı sonuçlara neden olabilir.

PROWESS'te ilaç en düşük APACHE II bölümünde yetersiz olarak gösterilmiştir. Burada çalışmanın metodolojisine bakmak gereklidir. Ne yazık ki APACHE II skorunu hasta veya alt grup bazında tedaviye karar verdirici bir parametre olarak kullanmak işi daha da karmaşık hale getirmiştir. Bu skor tedaviye karar verdirici olarak değil klinik çalışmalara katılan hasta popülasyonlarını karşılaştırmak için yapılmıştır. Daha da önemlisi skor hastanın ilk 24 saatinin en kötü değerlerinden elde edilmelidir, ancak PROWESS'te çalışmaya dâhil edildikleri andaki değerler alınmıştır. Bu skor değeri saatten saate değişebilir. Değerlendiren kişiye ve resüsitasyona göre farklılıklar gösterebilir. Resüsitasyon öncesi ve sonrası farklı değerler alınabilir. Aynı değer aslında çok farklı iki anlamı olabilir. Septik, dopamin kullanan bir hastadaki 70 mmHg kan basıncı değerinin puanı, normal dopamin kullanmayan 70 mmHg kan basıncı ile aynı puandadır. Bir başka önemli konu APACHE skoru yoğun bakımın donanımı ve yapısından etkilenebilir. Skordaki değişkenlik %15'ten %30'a dek olabilir, buda DAA tedavi eşik noktasını değiştirebilir (9). PROWESS'te APACHE II için gelişigüzel dört grup seçilmiştir. Subgruplar için güç analizi yapılmamıştır. En alt 'lük gruptaki hastaların bir kısmı da bu tedaviden fayda görebilirler. 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. Son zamanlarda yayınlanmış bir çalışmada DAA uygulama kararının risk yarar oranını hesaplayan uzman bir klinisyen tarafından verilmesi önerilmiştir (10). Bu oldukça ilginç bir öneridir. Doktorların risk tahmin edebilirliği sınırlı olup hastalığa bağlı olarak değişir. Klinik kararın ağır sepsiste ölüm riskine karar vermede en iyi yol olduğu görüşüne ait kanıtlar yoktur.

Sepsisin patojenesine bakıldığında rhAPC'nin aktivasyon mekanizmasının antitrombotik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla beraber diğer iki antitrombotik ajan olan antitrombin III ve doku faktör yol inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor) sepsisin faz III çalışmalarında başarısız olmuşlardır (11,12). APC'nin oldukça geniş bir biyolojik etki spektrumu vardır; sadece koagülasyon sistemini değil, inflamasyonda etkiler. rhAPC'nin sepsisteki etki mekanizmasını anlama onu tedavi amaçlı kullanımımızı artırabilir.

İlacın en önemli yan etkisi olan kanama bu çalışma dışındaki klinik kullanımlarda ve açık etiketli çalışmalarda daha



yüksek olarak bulunmuştur. Özellikle intrakraniyal hemoraji konusunda endişeler bildirilmiştir (13,14). İntrakraniyal kanama oranı kontrolsüz çalışmalarda %1,5 olarak bildirilmiştir (8). PROWESS yazarları kontrollü çalışmalar, açık etiketli çalışmalar ve hibe çalışmalarındaki 2786 hastayı incelemişlerdir (15). İntrakraniyal kanama oranı PROWESS'te %0,2 iken açık etiketli çalışmalarda %0,5 hibe ilaç kullanım çalışmalarında %1,1 olmuştur. Açık etiketli çalışmalarda gösterilen 13 intrakraniyal kanamanın 9 tanesi ağır trombositopeni, menenjit veya her ikisi ile ilişkili bulunmuş. Karşılaştırma yapıldığında genel yoğun bakımda intrakraniyal kanama riski %0,4 olarak tahmin edilebilir (16). Klinik pratikte alınan bu yüksek oran çalışma ortamında gözden kaçırılmaması veya hasta seçimine bağlı olabilir. Bu şekilde potansiyel yan etkileri olan bir ilaçta temel endişe ajanın etiket endikasyonu dışında kullanımı veya kontrendikasyonlar yüzünden yetersiz kullanımındır. Nitekim ilacın klinik kullanımında tüm organ yetmezliği gruplarında (iki, üç veya daha fazla) mortalite PROWESS çalışmasından daha fazla olmuştur. Hastalar karşılaştırıldığında klinikteki hastaların üçte birinden daha fazlasında PROWESS çalışmasına göre dışlanması gereken bir durum saptanmıştır. PROWESS'ten sonra yapılan ilave değerlendirmeler ve çalışmalardan sonra ilaç firması kullanım etiketine "PROWESS'te tek organ yetmezliği ve son 30 gün içerisinde geçirilmiş cerrahi olan hastalarda tedavi grubunda mortalite (28 günlük: 10/49, hastane mortalitesi: 14/49) plasebo grubundan (28 günlük: 8/49, hastane mortalitesi: 8/47) sayısal olarak daha fazla bulunmuştur" ibaresini eklemiştir.

İlacın kullanımında uzun dönemli sonuçlara ihtiyaç vardır. Çalışmada etki bakımından ağır sepsis ve organ disfonksiyonu bulunan olgularda ilacın kullanılması ile bir yıllık sağkalım oranlarında ilk 28 gün dışında yarar gösterilememiştir. İlacın bir yıllık yararı sadece APACHE II ≥ 25 olan hasta grubunda saptanmıştır (17). Daha sonra yayınlanan ADDRESS çalışmasındaki APACHE II ≥ 25 olan 317 hastada aynı yarar gösterilememiş aksine 28 günlük mortalite oranı tedavi grubunda daha yüksek bulunmuştur (18).

İlacın onaylanmasında FDA ilacın çeşitli özellikli alt gruplardaki etkilerini saptamak için faz IV çalışmalarını zorunlu kılmıştır. Bu nedenle ilacın ağır sepsisli ve düşük ölüm riski bulunan hastalardaki kullanımı 11 000 hastalık ADDRESS çalışmasında planlanmıştır. Çalışma 2640 hastada sonlandırılmış, ilacın tek organ yetmezliği ve APACHE II < 25 gibi düşük risk skorlu hastalarda kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. Buna ilaveten APACHE II ≥ 25 olan hastalarda PROWESS'teki kadar etkin bulunmamıştır.

Sonuç olarak ADDRESS çalışması (18) ilacın yararını gösterememiş, pediyatrik kullanım için yapılan çalışma ilacın etkisini saptayamadığı ve kanama riskini arttırdığı için yarıda kesilmiş (19) ve PROWESS çalışmasındaki açık noktalarda ilacın tekrar randomize kontrollü çalışmalarıyla

yararının sorgulanmasını gerektirmiştir. PROWESS çalışması ile birlikte daha sonra yapılan çalışmalarda tüm APC alan hastalar (2399 hasta) değerlendirildiğinde ilacın yararı sadece PROWESS'te APACHE II son iki üst bölümünde olmuştur. Bu iki grup sadece 414 hastadır. En azından bu tür hastalar ile bir randomize kontrollü klinik çalışma yapılmalıdır. Bu özellikle PROWESS ve ADDRESS çalışmalarında bu gruba özgü birbirini tutmayan sonuçlar ve yüksek kanama riski nedeniyle yapılmalıdır. Bunlar tamamlanuncaya dek ilaç çok kısıtlı olarak kullanılmalı ve aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

1. 48 saati aşmayan ağır sepsis,
2. Yüksek ölüm riski (APACHE II ≥ 25 veya çoklu organ yetmezliği olması),
3. Sepsisli hasta bakımında deneyimli bir yoğun bakım hekimince en iyi bakımın uygulanması,
4. Statik veya bozulan klinik durum,
5. PROWESS çalışmasındaki dışlama kriterlerinin olmaması.

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Wax RS (2001) Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* Jul;29(7 Suppl):S109-16.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* Apr 17;348(16):1546-54.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* Mar 8;344(10):699-709.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) 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.* 1 Jun;101(6):1644-55.
5. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al (2001) Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med.* Nov;29(11):2051-9.
6. FDA Briefing document: Anti-infective committee drotrecogin alfa (activated) [recombinant human activated protein C (rhAPC)]. Available at: . pdf. Erişim Kasım 3, 2002.
7. Gardlund B (2006) Activated protein C (Xigris(R)) treatment in sepsis: a drug in trouble. *Acta Anaesthesiol Scand.* Sep;50(8):907-10.
8. Siegel J (2002) Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 347: 1030-4.
9. Polderman KH, Thijs LG, Girbes AR (1999) Interobserver variability in the use of APACHE II scores. *Lancet* Jan 30;353(9150):380.
10. Dellinger RP (2006) Recombinant activated protein C: decisions for administration. *Crit Care Med.* Feb;34(2):530-1.
11. Warren BL, Eid A, Singer P, et al (2001) Caring for the critically ill patient: High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 286: 1869-1878.
12. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P (2001) Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: A multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 29: 2081-2089.
13. Shaw W, Suffredini A, Eichacker P, Munford R (2002) Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 347: 1027-30.



14. FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee. Briefing Document for Xigris for the Treatment of Severe Sepsis. 12 September 2001. Available from URL: . [Erişim 15 March 2004].
15. Bernard GR (2003) Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. [Cutting edge therapeutics: scientific reviews: Pro] Crit Care Med. 31:Supp: S85-S93.
16. Oppenheim-Eden A, Glantz L, Eidelman L, Sprung C (1999) Spontaneous intracerebral haemorrhage in critically ill patients: incidence over six years and associated factors. Intens. Care Med. 25: 63-7.
17. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, et al; PROWESS Investigators (2004) The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. Crit Care Med. Nov;32(11):2199-206.
18. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group (2005). Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med. Sep 29;353(13):1332-41.
19. U.S. Food and Drug Administration. 2005 safety alert: Xigris [drotrecogin alfa (activated)]. Re: Discontinuation of study F1K-MC-EVBP, investigation of the efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in pediatric severe sepsis [WWW document]. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/xigris_dearHCP_4-21-05.htm [Erişim 29 Eylül 2006].