

使用基因重組人類活化 C 蛋白，Xigris® (drotrecogin alfa [activated]) 治療敗血症病人的爭議
Controversy over the use of Xigris® (drotrecogin alfa [activated]) to treat patient with severe sepsis

蔡子修^a、林彥宏^a、黃培銘^b、陳祈玲^c、邵文逸^{c, d}

a. 台大醫院內科部、b. 台大醫院外科部、c. 台大醫學院臨床醫學研究所

d. 財團法人醫藥品查驗中心

摘要

基於大規模第三期臨床試驗，PROWESS 研究結果，美國與歐洲分別於 2001 及 2002 年核可 drotrecogin alfa 用於嚴重敗血症病人的治療。然而後續的 ADDRESS 研究，針對死亡風險相對較低的敗血症病患治療，結果不但沒有明顯降低病患死亡率，反而造成嚴重出血危險的增加。經過一系列的次群體分析以及統合分析，結果依然存在許多的問題，目前對於 drotrecogin alfa 治療敗血症病患的效果與風險各界仍有爭議。本文簡要的介紹 drotrecogin alfa 治療敗血症相關臨床研究的發展過程，由實證醫學的角度探討這些研究與分析所面臨的方法學問題。現階段而言，使用 drotrecogin alfa 治療嚴重敗血症病患是一個值得注意且仍在發展中的問題。

疾病背景：敗血症與基因重組人類活化 C 蛋白

敗血症是指人體為了抵抗病原菌的感染，而引發了全身性的發炎反應與傷害。¹

敗血症為一常見且死亡率極高的疾患，為重症患者死亡的主要原因。其整體死亡率一般估計約為 30%，年老患者死亡率增加到 40%，而發生器官衰竭或敗血性休克的嚴重敗血症患者，其死亡率更可能超過 50%。近年北美地區流行病學研究發現，敗

血症的發生率達 3/1,000 人口，據此推估北美洲每年約有 750,000 位敗血症病例，其中超過 210,000 名患者將因此死亡。² 依據衛生署統計，台灣每年近 400 萬人因感染症就醫，其中約 25 萬人必需住院治療，一萬人因嚴重敗血症需要重症加護處置，造成約 3000 人死亡。^{3,4} 近年來，敗血症的發生率有上升的趨勢，因此雖然其死亡率隨著醫學的進步而下降，但整體而言，敗血症仍然是人類生命與健康的重大威脅。

敗血症目前的治療仍以感染控制與器官支持為主，隨著對敗血症疾病機轉瞭解的增加，醫學界一直致力於研究敗血症的特定治療（例如抑制發炎反應或器官傷害等），希望能因此改善嚴重敗血症患者的預後，但是效果一直無法令人滿意。⁵ 在敗血症治療研究領域中，歷經了數十年來各種藥物治療的臨床試驗失敗後，利用基因重組工程所製造的人類活化 C 蛋白質，Xigris®(drotrecogin alfa [activated]; Eli Lilly and company, Indianapolis, IN, USA) 通過一系列的臨床研究，於 2001 年 11 月獲得美國食物與藥品管理局許可用於高死亡風險之嚴重敗血症成人患者；2002 年 8 月歐洲也許可此藥作為兩個以上器官失能之敗血症患者的特別治療。drotrecogin alfa，為第一個被許可用於治療嚴重敗血症的特定藥物，因此被認為是敗血症治療上的一大突破與成就。美國與歐洲核可 drotrecogin alfa 的臨床使用主要是根據一項稱為 PROWESS 研究的大規模臨床試驗，該研究顯示 drotrecogin alfa 可以改善嚴重敗血症的預後。⁶ 然而使用 drotrecogin alfa 治療嚴重敗血症病人的療效與安全性近年來仍有

相當爭議，特別是在整合其他相關臨床試驗的結果之後。以下文章探討 drotrecogin alfa 於成人嚴重敗血症的一系列臨床試驗，除了介紹這些臨床試驗的過程與結果外，並分析其造成爭議的原因與研究方法上的爭論點所在。透過瞭解當前可用的實證資料，並基於這些證據強度來評估 drotrecogin alfa 臨床使用的療效與安全性，以及未來的發展方向。

時代背景與演進：觀察性研究、動物實驗、與 drotrecogin alfa 的臨床試驗

根據生理學研究，活化 C 蛋白同時具有拮抗發炎與抗血液凝固的作用。經由早期的觀察性研究發現人體血液中的活化 C 蛋白濃度與敗血症的嚴重度以及病人預後有關。嚴重敗血症患者血液中的活化 C 蛋白濃度顯著下降，且下降的程度與死亡率明顯相關。⁷ 在許多敗血症動物實驗中也發現，投予活化 C 蛋白可以減輕實驗動物敗血症的嚴重度，減少器官傷害並降低死亡的風險。基於這些人體觀察性研究與動物實驗的正面結果，活化 C 蛋白被認為可用於治療嚴重敗血症患者以改善此類病人的預後。⁸

drotrecogin alfa 的第二階段臨床試驗是第一個治療敗血症病人的雙盲、隨機分派人體試驗，研究目的是為了尋求適當的人體注射劑量，並確定使用的安全性，以作為是否可以進行下一階段臨床試驗的依據。⁹ 這個研究在美國及加拿大的 40 個醫療機構納入了 131 位病患，納入條件為敗

血症病人，即臨床上有感染的證據，且符合全身性炎性反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，同時併有心血管、腎臟、或呼吸器官中至少有一種器官失能。drotrecogin alfa 治療組收納 90 位病人，接受不同劑量的治療，其餘 41 位病人接受安慰劑作為對照組。研究結果發現接受 drotrecogin alfa 治療的患者，治療 28 天的死亡率比使用安慰劑者減少了 15% (但未達統計意義)；嚴重出血方面兩組沒有出現顯著差別。這個研究確定了 drotrecogin alfa 的臨床使用劑量為 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 使用 96 小時，其安全性被認為可接受，可以進行下一階段第三期臨床試驗。

2001 發表之 PROWESS (Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) 研究是大型第三期雙盲、隨機分派臨床試驗，收案時間自 1998 年 7 月至 2000 年 6 月，共有 11 個國家的 164 個醫學中心加入。⁶ 患者納入條件為罹有因敗血症而引起器官失能的嚴重敗血症患者。這個研究共納入 1690 位患者 (drotrecogin alfa 治療組 850 人，安慰劑控制組 840 人)，drotrecogin alfa 的治療劑量沿用第二階段試驗所決定劑量 (24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 使用 96 小時)。研究結果顯示使用 drotrecogin alfa 治療組，患者 28 天死亡率為 24.7%，而接受安慰劑的患者為 30.8%，使用 drotrecogin alfa 治療的患者減少了 6.1% 的絕對死亡率 (30.8% - 24.7% = 6.1%)；以相對死亡風險來說則降低了 19.4% (6.1% / 30.8%)，統計檢定 p 值為 0.005 達到顯著。在這個研究當中，drotrecogin alfa 治療引發了較多的嚴重出血 (3.5 % vs. 2.0 %)，但並未達到統計顯

著，p 值 = 0.06。整體來說，試驗結果支持 drotrecogin alfa 對嚴重敗血症患者的臨床治療效果。除了整體結果的分析之外，這個研究在試驗開始前，研究計畫書當中就設計了預定的次群體分析 (subgroup analysis)，依據事先所設計的次群體分析發現，在較嚴重的患者群中 drotrecogin alfa 的治療效果比較好，例如 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) 分數超過 25 分的患者 (分數越高表示病情越嚴重)，drotrecogin alfa 治療結果顯著優於分配到安慰劑組的病人，但此一治療效果在 APACHE II 分數小於 25 分的患者身上則不明顯。類似的分析發現 drotrecogin alfa 的治療效果在發生兩個以上器官失能的嚴重敗血症患者也比僅有一種器官失能的患者明顯。¹⁰

雖然 PROWESS 研究得到一個正向的結果，美國與歐洲也依此核可了 drotrecogin alfa 的臨床使用，但是這個研究卻有些值得討論的地方：第一，這個研究在開始進行不久後，接受外部委員會的建議修改收案條件，在收案差不多達到一半病人時，將末期肝病及腎病等條件增列為研究的排除條件，這項修正主要理由是因為，如果將疾病太過複雜或預後太差的病患納入研究，由於影響病情結果的因素太多，將導致治療組與對照組在研究結果比較上的困難，有可能影響到藥物治療效力的評估。此修改經美國食物與藥品管理局同意後執行。第二，PROWESS 研究計畫書設計了兩次的期中分析 (interim analysis)，依照計畫書進行到第二次期中分析時就發現 drotrecogin alfa 治療效果達到統計顯著，p

值 = 0.005，因而提前終止試驗。所以這個研究沒有將計劃書原本預定的全部 2280 位病人收集完成，只收集到第二次期中分析階段的 1690 位病患。這些過程雖然符合臨床試驗的執行標準，但卻引發了些許爭論，因為這些作為會增加隨機誤差對研究結果的影響，有可能減損研究結果推論的正確性。

即使有這些爭論存在，PROWESS 研究仍然引起相當大的回應。2001 年 11 月，美國食物與藥品管理局基於此臨床試驗與次群體分析結果，核可 drotrecogin alfa 用於治療高死亡風險的嚴重敗血症成人患者，即 APACHE II score ≥ 25 分的嚴重敗血症患者。隔年 8 月歐洲核可此藥作為因敗血症引起兩種以上器官失能之嚴重敗血症成人患者的特定治療。美國與歐洲雖然都同意 drotrecogin alfa 使用在嚴重敗血症治療，但是對於適合使用病人的條件則有些許的差別。

其後於 2005 年發表的 ENHANCE (Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C) 研究，是一個第三期後階段 (Phase III b) 單一治療組開放設計的臨床研究，目的是為了提供更多 drotrecogin alfa 臨床使用效果與安全性的資訊。¹¹ 研究期間為 2001 年 3 月至 2003 年 1 月，共有 25 個國家的 361 個醫學中心加入。患者納入研究的條件為罹患因敗血症引起一種以上器官失能的嚴重敗血症患者。共有 2378 名患者接受 drotrecogin alfa 治療，劑量與之前相同為 $24 \mu\text{g/kg/hr}$ 使用 96 小時。這個研究的結果發現接受 drotrecogin alfa 治療的患者，28 天死亡率為

25.3%，和 PROWESS 研究治療組的 24.7% 類似。但值得注意的是這個研究病人治療後 28 天發生嚴重出血比例 6.5% 及顱內出血的比例 1.5%，兩項都高於 PROWESS 研究 drotrecogin alfa 治療組的 3.5% 及 0.2%。

問題與爭議出現：PROWESS 與 ADDRESS 研究的歧異

PROWESS 研究的爭議主要出現在另一個大型臨床試驗 ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) 研究發表後。雖然美國食物與藥品管理局許可了 drotrecogin alfa 用於治療高死亡風險的嚴重敗血症成人患者，此項決定基本上是參考了次群體分析的結果，但是對於低死亡風險的敗血症病人使用 drotrecogin alfa 治療的效果與風險仍不明確，因此美國食物與藥品管理局同時要求 drotrecogin alfa 的生產公司 Eli Lilly 針對低死亡風險的成人患者進行臨床試驗，以評估 drotrecogin alfa 在此類患者的療效，這個就是 ADDRESS 研究。2005 年發表之 ADDRESS 研究為一雙盲、隨機分派臨床試驗，¹² 收案時間自 2002 年 9 月至 2004 年 2 月，共 34 個國家的 516 個醫學中心參加。研究患者的納入條件為 APACHE II 小於 25 分 (病情比較輕緩的病人)，” 或 ” 因敗血症引起的器官失能數最多只有一個的敗血症患者。基於 PROWESS 研究的整體結果，預期 drotrecogin alfa 治療對這群病人可能仍然具有療效。這個研究的計畫書規劃了

三次的期中分析，如果全部進行完畢將收納 11444 位病人。然而，到了第二次期中分析時就發現預期治療效果將很難達到，且 drotrecogin alfa 治療組發生嚴重出血併發症的比例顯著高過安慰劑對照組。因而不久後就提前終止研究。最後 ADDRESS 研究納入 2613 患者，包括 1316 名接受 drotrecogin alfa 治療、1297 名接受安慰劑，並沒有完成計畫書原先預計的全部收案數。drotrecogin alfa 使用的劑量仍是 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 使用 96 小時。

ADDRESS 研究結果顯示使用 drotrecogin alfa 治療的患者 28 天死亡率為 18.5%，而接受安慰劑的患者為 17.0%，並沒有達到統計顯著差異。但是，注射期間嚴重出血併發症出現的比例在治療組為 2.4%、對照組為 1.2%，統計檢定 p 值 = 0.02 達顯著，治療組明顯升高；於研究的 28 天期間發生嚴重出血比例為 3.9% 比 2.2% drotrecogin alfa 治療組較高， p 值 = 0.01，達到統計顯著差異。因此這個研究的結論認為在 APACHE II 分數小於 25，或因敗血症引起的器官失能數不多於一個的敗血症患者，drotrecogin alfa 是不適合使用的。

雖然 ADDRESS 與 PROWESS 研究的患者納入條件不盡相同，ADDRESS 研究的病人族群以低死亡風險的嚴重敗血症病患為主，但研究中仍有部分患者符合 PROWESS 研究的收案條件，例如病患雖然只有一個器官失能，但 APACHE II 分數卻高於 25 分者也符合 ADDRESS 的收案標準。因此 ADDRESS 研究公布以後，有學者將 PROWESS 與 ADDRESS 兩個研究中條

件相符的患者資料合併進行統合分析 (meta-analysis)，¹³ 結果卻顯示即使 APACHE II 分數大於或等於 25 分的患者，drotrecogin alfa 治療也無法達到統計上有意義的療效，合併分析的 28 天相對死亡率 (Relative Risk) 為 0.90，95%信賴區間為 (0.54, 1.49)，表示 drotrecogin alfa 治療組的 28 天死亡率是對照組的 0.9 倍，雖然治療組的死亡率稍微低了一些，但是這個比值的信賴區間包含了表示兩組沒有差別的 1 (當兩組病人死亡率相同的時候，兩者的比值等於 1)，因此兩組治療效果並沒有達到統計顯著差別。同時，針對一個以上多重器官衰竭患者的合併分析，drotrecogin alfa 的治療效果則剛好達到統計顯著，合併分析的相對死亡率為 0.84，95%信賴區間為 (0.70, 1.00)。從表一的整理可以看到 POWESS 研究在嚴重度較高的兩種次群體分析上都顯示 drotrecogin alfa 治療效果顯著優於安慰劑對照組。相反的 ADDRESS 研究在兩種次群體分析上都出現統計不顯著的結果，而且在 APACHE II 分數高於或等於 25 的分組裡，drotrecogin alfa 治療組的死亡率還在數字上略高過安慰劑對照組。很明顯的，在加入部分 ADDRESS 研究患者資料後，即便是類似條件的病人與相同的治療模式，得到的結果與 PROWESS 研究的次群體分析卻有不同。

然而進一步探討，ADDRESS 研究整體而言所收納患者的嚴重程度和 PROWESS 研究畢竟是不同的。原分析報告中作者提到，同樣在 APACHE II 分數高於或等於 25 的病人中，POWESS 與 ADDRESS 兩個研究結果的異質性檢定達到統計顯著 (test

for heterogeneity, $p = 0.01$)，¹³表示兩個研究在這個次群體之間有一些不同存在。因此是否可以用 ADDRESS 的研究結果，或是

用兩個研究部分次群體的合併分析結果，來推翻 PROWESS 的研究推論，就目前階段而言仍是一個具有爭議性的問題。

表一、POWESS 與 ADDRESS 研究高嚴重度病人次群合併分析¹³

	drotrecogin alfa		安慰劑對照		28 天 相對死亡率	95% 信賴區間
	死亡	分組人數	死亡	分組人數		
APACHE II 分數 ≥ 25	(分析總人數 = 1138)					
PROWESS	128	414	176	403	0.71	(0.59, 0.85)
ADDRESS	48	163	39	158	1.19	(0.83, 1.71)
合併分析					0.90	(0.54, 1.49)
一個以上器官衰竭	(分析總人數 = 2133)					
PROWESS	168	634	216	637	0.78	(0.66, 0.93)
ADDRESS	94	455	89	407	0.94	(0.73, 1.22)
合併分析					0.84	(0.70, 1.00)
原研究全部病人分析						
PROWESS ⁶	210	850	259	840	0.80	(0.69, 0.94)
ADDRESS ¹²	18.5%	1316	17.0%	1297	1.08	(0.92, 1.28)

實證資料與爭議點的探討

Cochrane Database of Systemic Review 於 2008 年彙集了 drotrecogin alfa 的第二期臨床試驗、PROWESS、ADDRESS、以及對敗血症兒童病患治療研究的 RESOLVE (REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective)，四個隨機分派臨床試驗進行統合分析，¹⁴總共 4911 名試驗患者，包括 4434 名成人與 477 名兒童嚴重敗血症患者。其結論宣稱，以目前的臨床試驗結果無法證實 drotrecogin alfa 可以減低嚴重敗血症病患

28 天死亡危險性，合併分析三個針對成年病人的試驗，2256 位治療組病人與 2178 位對照組病人的相對死亡風險 (relative risk) 為 0.92，95%信賴區間為 (0.72, 1.18)， p 值 = 0.50 沒有達統計顯著差異，但是各研究結果之間的異質性檢定則達到統計顯著 p 值 = 0.03，顯示三個研究有所不同；另一方面 drotrecogin alfa 反而可能增加嚴重出血的危險，合併分析 28 天嚴重出血的相對風險比值為 1.68，95%信賴區間為 (1.19, 2.38)，信賴區間都在 1 之上，達到統計顯著差別，表示治療組的風險高過對照組。同時，Cochrane review 也認為 drotrecogin

alfa 的治療效果似乎和敗血症的嚴重度無關，在 APACHE II 分數小於 25 分的患者，合併分析 28 天死亡率相對危險性為 1.04，95%信賴區間為 (0.89, 1.21)， p 值 = 0.70 沒有達到統計顯著；針對 APACHE II 分數大於或等於 25 分的患者，合併分析結果與之前所發表的結果一致，28 天死亡率相對危險性為 0.90，95%信賴區間為 (0.54, 1.49)， p 值 = 0.68，也是沒有達統計顯著。另一個值得注意的問題是，在 APACHE II 分數小於 25 的次群體合併分析當中，研究之間的異質性檢定是不顯著的；然而 APACHE II 分數大於或等於 25 的次群體合併分析裡，異質性檢定卻是顯著的。Cochrane review 的結論認為，在沒有更進一步的臨床試驗佐證下，drotrecogin alfa 在嚴重敗血症的效果無法被證實，因此無法建議使用 drotrecogin alfa 於此類患者的治療。

探討 drotrecogin alfa 一系列臨床研究的療效結果何以於近年遭致爭論，尤其是個別研究之間或與統合分析結果之間出現了明顯的差異，可以發現這些研究過程與結果有下面幾點值得討論處：

第一、病人群體的異源性過高，從 PROWESS 研究剛開始因為這個問題的考量而中途修改研究計畫書，到病人收納完畢，在資料分析階段使用了許多次群體分析來界定適用之病人族群，都顯示了病人群體異源性對研究所可能造成的影響。PROWESS 研究曾進行超過 70 項以上的次群體分析，在這麼多的次群體分析中，有可能造成其中某項結果只是隨機碰巧出

現，就像買彩卷，中獎的比例雖然很低但只要重複地一再試驗，終究有碰巧出現的可能。

第二、異源性的問題也出現在統合分析裡面，除了 PROWESS 與 ADDRESS 主要收案條件的差異外，針對療效主要指標，28 天死亡率，包括全部資料以及 APACHE II 分數大於或等於 25 分的次群體，合併 PROWESS 與 ADDRESS 的分析結果，異質性檢定均出現統計顯著的差別，^{13,14} 表示兩個研究之間有極高的可能有差別存在。在這樣的情況下兩組研究的資料是否可以合併分析，並不是完全沒有問題的。

第三、以 APACHE II 分數進行次群體分析是否恰當也值得進一步討論。此一議題在敗血症臨床試驗的分析與檢討上已逐漸受到重視，並被認為可能是影響許多試驗結果的重要因素。APACHE II 的項目包含了病患的急性生理變化、年齡、以及是否具有某些慢性疾病等指標，最初發展目的是用在重症患者的整體嚴重性評估，並預測病患的預後。嚴格來說，APACHE II 分數的高低未必能夠代表敗血症 ” 疾病本身 ” 的嚴重度，同時也沒有被驗證可以當作臨床治療決定的指引，例如根據 APACHE II 分數的高低來決定適當的治療模式。因此以 APACHE II 分數來代表某一疾病的嚴重狀態，或進一步以 APACHE II 分數做為選擇該疾病治療模式的依據，在邏輯的合理性上並不完全恰當，也不符合 APACHE II 最初發展與驗證的目標跟實際。另外，PROWESS 研究中，APACHE II 分數是病患

納入研究前 24 小時取得，此時病患已經過一段時間的觀察以判斷是否符合研究的收納條件，跟其他臨床試驗或常規醫療，在患者入住加護病房的時候就評估 APACH II 分數的做法不太一樣。這也是 PROWESS 研究在使用 APACH II 分數時被討論與質疑的部份。

第四、PROWESS 以及 ADDRESS 兩個研究均在第二次期中分析 (interim analysis) 後不久即因療效達顯著意義，或是預期療效不可能達到但是嚴重併發症造成的治療風險太高而提前終止。臨床試驗提前終止並不是一個罕見的情況，臨床試驗可以基於倫理的因素或是安全性的因素提前終止：當試驗進行中途發現試驗治療的好處明顯高過對照治療時，基於倫理的考量不應該讓病人繼續使用比較無效的對照治療時，試驗可以提前終止將所有病人換成比較有效的試驗治療；或者試驗中途發現試驗用藥出現嚴重的副作用因而停止繼續試驗。但是因為試驗的提前終止，將會造成原本計畫書所規劃應該收納的病人數不足，在比較少的可分析研究樣本數之下，統計分析的檢力 (statistical power) 會降低，因而增加隨機誤差的影響，可能會減弱研究結果的可靠程度。

第五、另外一個 ENHANCE 研究雖然是第三階段後期 (Phase IIIB) 臨床試驗，但並不包含隨機分派的對照組，所以並不能提供 drotrecogin alfa 療效另一個有效的支持，也因此沒有列入大部分的統合分析當中。

整理當前統合分析結果所提供較為肯

定的資訊包括，成人病患接受 drotrecogin alfa 治療，發生嚴重出血的機會增加，相對風險 = 1.68，95%信賴區間(1.19, 2.38)，合併分析異質性檢定沒有統計顯著差別 (test for heterogeneity $p = 0.51$)。APACHE II 分數小於 25 的成人病人接受 drotrecogin alfa 治療，28 天的死亡風險與安慰劑對照組沒有顯著差異，相對風險 = 1.04，95%信賴區間(0.89, 1.21)，合併分析異質性檢定沒有統計顯著差別 (test for heterogeneity $p = 0.70$)。但是全部資料合併以及 APACHE II 分數大於或等於 25 的次群體資料合併，比較 28 天死亡率治療組與對照組的差別均沒有達到統計顯著，但同時研究之間異質性檢定則達到統計顯著差異。¹⁴

若要解決以上的爭議，並提高研究的品質，進一步的研究必須前瞻性的設定適當且同源性高的研究族群來進行隨機臨床試驗，而非過度依賴事後分析，並對敗血症疾病的診斷及嚴重度的評估做明確的定義與處理。此外進一步研究也應該包括量度及分析與嚴重敗血症預後相關的因子，同時加以適當的控制，例如對於沒有接受適當抗生素或病源控制的患者，由獨立的資料偵測部門對此類患者進行判讀確認後，予以排除，以減少治療組或控制組基礎條件差異。這些作為將有助於增加研究的效度與結果推論的可靠性。

結果與影響

由於前述研究間的爭議，drotrecogin alfa 已不再無異議地被認定是敗血症治療上重大的進展與突破。甚至在臨床上是否

該使用 drotrecogin alfa 來改善病人的預後，也由完全樂觀演變成不確定與具爭議性，雖然美國食物與藥品管理局與歐盟目前尚未改變對 drotrecogin alfa 的使用許可。比較可以確定的是，drotrecogin alfa 對於低死亡風險的敗血症患者是沒有助益的。但是對高死亡風險的嚴重敗血症患者，有學者認為應該認同美國食物與藥品管理局的建議使用 drotrecogin alfa，以期能減低此類嚴重與高死亡率患者的預後，但是臨床上需要顧慮到嚴重出血的可能性。¹⁵相反的也有學者表示，在還沒有得到更進一步大規模的臨床試驗來確認 drotrecogin alfa 療效前，任何決策者、臨床工作人員、或是學者都不應該建議或推動 drotrecogin alfa 的使用。^{14,16}面對此一迫切需要回答的問題與爭論，很明顯的我們需要針對更嚴謹的特定高危險族群，有計畫得訂立良好的分析指標，進一步進行大規模的隨機臨床試驗。我們已知 Eli Lilly 公司基於考量，已於 2008 年計畫執行另一第三期、多中心、雙盲隨機的臨床試驗，來評估 drotrecogin alfa 於敗血性休克成人患者的療效與安全性，並分析藥物治療與患者 C 蛋白缺乏程度的關連性。本研究預計完成時間為 2010 年 (附註三)。此一試驗更清楚的界定疾病嚴重度並減少了研究群體的異源性，研究對象僅限於嚴重敗血性休克患者，相信其結果將有助於釐清 drotrecogin alfa 於嚴重敗血症治療的爭議。我們可以預期，這將是未來 drotrecogin alfa 於嚴重敗血症的治療上能否佔有一席之地的一個決定性試驗，值得密切關切未來的最新發展。

附註：

1. 根據行政院衛生署藥品許可證資料，Xigris power for solution injection 的核可適應症為「成人重度敗血症伴隨急性器官功能異常且病患為高死亡危險族群 (定義如 APACHE II)。」(資料網址 <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>，查詢日期：2008/08/29)
2. 全民健康保險藥品給付規定增(修)訂條文，95 年 2 月 1 日，有關 Recombinant Human Activated Protein C (如 Xigris Powder For Solution For Infusion 5mg/vial、20mg/vial)之給付規定 (資料網址 http://www.nhi.gov.tw/information/bulletin_file/740_W0950069836-2-A2.DOC，查詢日期：2008/08/29)
3. 收案中臨床試驗：Efficacy and Safety of Drotrecogin Alfa (Activated) in Adult Patients With Septic Shock，ClinicalTrials.gov Identifier：NCT00604214 (資料網址 <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00604214?term=xigris&rank=5>，查詢日期：2008/08/29)
4. 全民健保給付 Recombinant Human Activated Protein C 每次治療藥品費用試算：
藥品給付費用資料來源：健保用藥品項查詢，查詢條件，藥品名稱：XIGRIS (資料網址 http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu_id=8，查詢日期

2008/08/29)

目前給付 5mg 與 20mg 兩種包裝

藥品代碼	成分含量	規格量	總含量	2008 年 6 月給付價
K000786214	2MG/ML	2.5ML	5mg	10,184
K000786229	2MG/ML	10ML	20mg	40,102

依照仿單建議用法用量，每次治療使用 24 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{hr}$ 靜脈連續輸注 96 小時。以 60 公斤成年病人為例，每次治療需要 0.024 (mg) x 60 (kg) x 96 (hr) = 138.24 mg，因為每瓶藥開封後只供一位病人使用，剩餘量拋棄，因此用藥瓶數取整數，

所需總金額受使用瓶數影響，使用 5mg 包裝需要 $138.24 / 5 = 27.7$ 取整數為 28 瓶，費用為 28 萬 5152 元；使用 20mg 包裝需要 $138.24 / 20 = 6.9$ 取整數為 7 瓶，費用為 28 萬 0714 元。

各種體重病人完成治療所需金額如下

體重 (kg)	總用量(mg) 0.024(mg)× kg ×96hr	5mg 包裝		20mg 包裝	
		所需瓶數	金額	所需瓶數	金額
			10,184		40,102
45	103.68	21	213,864	6	240,612
50	115.20	24	244,416	6	240,612
55	126.72	26	264,784	7	280,714
60	138.24	28	285,152	7	280,714
65	149.76	30	305,520	8	320,816
70	161.28	33	336,072	9	360,918
75	172.80	35	356,440	9	360,918
80	184.32	37	376,808	10	401,020

參考文獻

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, 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; 101:1644-1655.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310.
3. Department of Health, Executive Yuan, Taiwan. Cause of death statistics, 2002.
4. Department of Health, Executive Yuan, Taiwan. National health insurance statistical report, 2002.
5. Polderman KH, Girbes ARJ. Drug intervention trials in sepsis: divergent results. *Lancet* 2004; 363:1721-23.
6. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
7. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcomes in severe sepsis. *Chest* 2001; 120:915-922.
8. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31[Suppl.]:S85-S93.
9. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:2051-2059.
10. Ely EW, Laterre DF, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12-19.
11. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33:2266-77.
12. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-1341.
13. Friedrich JO, Adhikari NKJ, Meade MO. Drotrecogin alfa (activated): does current evidence support treatment for any patients with severe sepsis? *Crit Care* 2006; 10:145-151.
14. Martí-Carvajal AJ, Salanti G,

Cardona-Zorrilla AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No. CD004388. DOI: 10.1002/14651858.

15. Dellinger PR. Recombinant activated protein C: Decisions for administration. Crit Care Med 2006; 34:530-531.

16. Carlet J. Prescribing indications based on successful clinical trials in sepsis: A difficult exercise. Crit Care Med 2006; 34:525-529.