

Bengt Gårdlund, docent, överläkare, infektionskliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm (*bengt.gardlund@hs.se*)

Jan Sjölin, docent, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Aktiverat protein C – ett nytillskott i sepsisbehandlingen

II Kunskapen om de komplicerade mekanismerna för utvecklingen av svår sepsis, septisk chock och de organdysfunktioner som kan följa av sepsis har ökat dramatiskt under den senaste 15-årsperioden. Vi vet nu att bakterietoxiner och andra mikrobiella produkter kan starta ett ospecifikt inflammatoriskt infektionsförsvar drivet av en rad mediatorer ur cytokinfamiljen och andra närliggande system med aktivering av det ospecifika cellulära inflammationsförsvaret i ett komplicerat nätverk. Konsekvensen vid de svåraste infektionerna kan bli en överaktivering av systemen, som då inte längre tjänar i infektionsförsvaret utan i stället ger skadliga effekter som följd. Koagulationssystemet är också en integrerad del i det inflammatoriska systemet och aktiveras i vissa fall av sepsis så kraftigt att man förutom symtom på mikrotrombotisering även kan få blödningar till följd av konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter.

Förhoppningen att kunna gå in med specifikt riktad behandling för att bromsa ett överstimulerat system har inspirerat till utveckling av en rad olika immunmodulerande terapier, i första hand riktade mot de inflammatoriska cytokinerna TNF- α och IL-1 β . Även terapier riktade mot andra mediatorer i det inflammatoriska nätverket, t ex bradykinin och »platelet activating factor« (PAF), och också modulering av koagulationssystemet med »tissue factor pathway inhibitor« (TFPI) och antitrombin har prövats. Sepsismodeller i djurförsök och mindre kliniska prövningar har för alla dessa visat mycket lovande resultat med ökad överlevnad, men när sedan de stora avgörande kliniska prövningarna genomförts har inte förhoppningarna om en sänkt mortalitet vid sepsis kunnat infrias. Ett undantag i raden av besvikelser är behandlingen med aktiverat protein C (APC). I den stora kliniska studie som publicerades 2001 har man visat en signifikant mortalitets-sänkning hos de sepsispatienter som fick en kontinuerlig infusion av rekombinant framställt humant aktiverat protein C (rhAPC, Xigris) under 96 timmar [1].

Protein C – ett inaktivt plasmaprotein

Protein C förekommer som ett inaktivt plasmaprotein med en koncentration av ca 3 000 $\mu\text{g/l}$. Protein C aktiveras av trombin via endotelbundet trombomodulin till APC. Den biologiska effekten av APC förstärks av en kofaktor, protein S. APC har en hel rad biologiska egenskaper:

- Inaktiverar de aktiverade koagulationsfaktorerna Va och VIIIa.

SAMMANFATTAT

Aktiverat protein C som tillägg till etablerad behandling vid svår sepsis representerar en ny behandlingsprincip.

Dödligheten i svår sepsis eller septisk chock kunde sänkas med 6,1 absoluta procentenheter i den stora randomiserade kliniska studie som ligger till grund för registreringen, vilket är en både kliniskt och statistiskt signifikant effekt.

Den positiva effekten ses bara hos de sjukaste sepsispatienterna.

Biverkningar i form av blödningskomplikationer under infusionsperioden och dygnet därefter (sammanlagt fem dygn) är en klinisk realitet trots att man vinnlagt sig om att inte behandla patienter med risk för blödning.

Ytterligare kliniska studier av aktiverat protein C vid sepsis pågår, och tills vidare bör behandling ges med försiktighet och bara till de patienter där en gynnsam effekt kan förväntas.

Se även artikeln på sidan 2288 i detta nummer.

- Nedreglerar uttrycket av vävnadsfaktorn på monocytterna.
- Neutraliserar plasminogenaktivatorinhibitorn (PAI-1).
- Bromsar det proinflammatoriska cytokinsvaret på mRNA-nivå.

Halveringstiden för protein C i cirkulationen är ca 10 timmar och för APC, som vid hälsa finns i mycket låga koncentrationer (ca 3 $\mu\text{g/l}$), endast ca 20 minuter. Vid sepsis kan man se förhöjda nivåer av APC, men vid svår sepsis och septisk chock kan plasmakoncentrationen av APC sjunka till omätbara nivåer, och även protein C-nivåerna kan bli mycket låga

II Fakta 1

Inklusionskriterier enligt APC-studien [1]

Minst tre av följande fyra modifierade SIRS(systemic inflammatory response syndrome)-kriterier bör vara uppfyllda:

1. Central kroppstemperatur på $\geq 38^\circ$ eller $\leq 36^\circ$.
2. Hjärtfrekvens ≥ 90 /minut (för patient med AV-block eller beta-blockad som hindrar takykardi räcker det med att uppfylla två SIRS-kriterier).
3. Andningsfrekvens ≥ 20 /minut eller $\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa eller respiratorvård.
4. $\text{LPK} \geq 12 \times 10^9/\text{l}$ eller $\leq 4 \times 10^9/\text{l}$ eller >10 procent stavkärniga neutrofiler.

Minst ett av fem organsviktskriterier skall finnas. Den första sepsisinducerade organdysfunktionen måste ha debuterat mindre än 24 timmar före inklusion i studien.

1. Kardiovaskulär: Systoliskt blodtryck ≤ 90 mm Hg (eller medelartärtryck ≤ 70 mm Hg) i minst 1 timme trots adekvat vätsketillförsel eller vasopressorbehandling (= dopamin ≥ 5 mg/kg/minut eller katekolaminer) för att upprätthålla blodtrycket.
2. Renal: Urinproduktion $< 0,5$ ml/kg/timme i minst 1 timme trots adekvat vätsketillförsel. För patient med kreatinin över dubbla övre normalgränsen före sepsisdebut krävs annat organsviktskriterium.
3. Respiratorisk: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33,3$ eller $\leq 26,7$ om lungan är fokus för infektionen.
4. Hematologisk: $\text{TPK} < 80 \times 10^9/\text{l}$ eller >50 procents nedgång från högsta värdet senaste tre dyggen.
5. Metabolisk: $\text{pH} \leq 7,30$ (eller $\text{BE} \leq -5$ mmol/l) och plasmalaktat $>1,5$ gånger övre normalgränsen.

Infektionskriterium:

Förekomst av känd eller misstänkt infektion manifesterad på ett eller fler av följande sätt: vita blodkroppar i en annars normalt steril kroppsvätska; perforerad tarm; röntgenförändringar som vid pneumoni i kombination med purulent sputum; tillstånd associerat med stor risk för infektion (t ex kolangit). SIRS och organsvikt måste ha uppkommit som en följd av infektionen.

som ett tecken på konsumtion. Dessutom finns data som talar för att aktivering av trombomodulin av protein C till det aktiva APC är störd vid sepsis.

Studien visar att behandlingen har gynnsam effekt

Studien är en internationell randomiserad dubbelblind klinisk fas III-prövning, där dock inget centrum från Sverige var med [1]. Svår sepsis och tecken på organdysfunktion definierades på liknande sätt som många tidigare sepsisstudier med andra behandlingar (Fakta 1). Studien avslutades i förtid efter att den andra interimanalysen visat att behandling var överlägsen placebo. Då hade 1 690 patienter randomiserats till behandling med rhAPC (N=850) eller placebo (N=840). Detaljerade resultat och analyser utöver publikationen finns utlagda på FDAs hemsida (<http://www.fda.gov/cber/review/droteli112101r1.htm>). Grupperna visade sig vara väl jämförbara avseende underliggande sjukdomar och andra viktigare riskfaktorer. Över hälften hade pneumoni som orsak till sepsis, och 71 procent var i chock. De vanligaste isolerade patogenerna var *S aureus*, *E coli* och pneumokocker. Den primära effektvariabeln var 28 dagars överlevnad som i placebogruppen var 30,8 procent och i behandlingsgruppen 24,7 procent, vilket motsvarar en absolut riskreduktion på 6,1 procent (CI

1,9–10,4) och en relativ riskreduktion på 19,4 procent (CI 6,6–30,5). Skillnaden är statistiskt signifikant ($P = 0,005$). NNT (numbers needed to treat) blev 16, vilket innebär att i genomsnitt 16 patienter måste behandlas för att ett liv skall räddas. För de flesta kliniskt verksamma som sköter denna typ av patienter torde detta vara en kliniskt mycket betydelsefull effekt.

Cirka en tredjedel av patienterna behandlades med kortison under infusionsperioden, men den gynnsamma effekten av rhAPC förefaller oberoende av kortisonbehandling.

Risk för biverkningar

De förväntade biverkningarna av APC är av två slag. Den ena är risk för blödning, eftersom ju APC är ett antikoagulant som motverkar blodkoagulationen på flera nivåer. Det är möjligt att denna risk kan vara större hos patienter med lindrigare sepsis, där koagulationssystemet inte är lika aktiverat. Den andra befäraden risken med APC-behandling är att den antiinflammatoriska effekten skulle verka immunosupprimerande och förvärra en infektion. Speciellt riskfyllt kunde det vara att ge APC till patienter med begränsade, mindre allvarliga infektioner, där kroppens inflammatoriska försvar har läget under kontroll och då APC-behandling kanske leder till en generalisering av infektionen. Sammantaget kan biverkningarna främst förväntas hos de patienter som är lindrigast sjuka. I studiens upplägg har man försökt minimera dessa risker genom att utesluta patienter med blödningsrisk eller patienter där en blödningskomplikation skulle bli ödesdiger (Fakta 2). Man har också i inklusionskriterierna valt ut patienter med svår sepsis med minst en definierad organdysfunktion.

Bland dem som dog i behandlingsgruppen var dödsorsaken blödning hos 6 patienter jämfört med hos 2 patienter i kontrollgruppen ($P=0,08$). 4 av dessa 8 dödsfall bedömdes blint av prövarna som troligen orsakade av studiesubstansen – alla fyra visade sig härröra från rhAPC-gruppen. Allvarliga blödningssymtom under pågående infusion av studiesubstansen inträffade i 28 fall; 20 i behandlingsgruppen och 8 i kontrollgruppen ($P=0,002$). Därefter tillkom 10 respektive 9 fall av allvarlig blödning fram till dag 28. Mindre allvarliga blödningar under infusionsperioden förekom dubbelt så ofta i behandlingsgruppen som i kontrollgruppen ($P < 0,001$). Preliminära data från en öppen okontrollerad studie som startade efter det att Fas III-studien avslutats finns tillgängliga. En påfallande hög frekvens av intrakraniell blödning rapporteras. Av 551 behandlade patienter fick 13 intrakraniell blödning, varav 7 under pågående infusion av rhAPC (1,5 procent). Det är helt klart att blödningskomplikationer under infusionsperioden och dygnet därefter (sammanlagt fem dygn) är en klinisk realitet trots att man vinnlagit sig om att inte behandla patienter med risk för blödning.

Skillnaden i blödningsrisk mellan behandlings- och placebo-grupp var störst hos dem med mindre svår sepsis mätt som APACHE II-poäng vid randomiseringen. I den lägsta APACHE II-kvartilen (3–19 poäng) förekom nio allvarliga blödningar i behandlingsgruppen och ingen i kontrollgruppen. I denna subgrupp var mortaliteten högre bland dem som fick aktiv behandling (15 procent) än bland kontrollerna (12 procent).

Indikationer enligt registrerande myndigheter

rhAPC är registrerat i USA sedan hösten 2001. Det är mycket ovanligt att läkemedel med en helt ny verkningsmekanism registreras baserat på bara en, ehuru välgjord, klinisk prövning. Det framgår av de bedömningar som FDA (Food and Drug Administration) gör att det finns en oro för en negativ effekt av behandlingen av patienter med måttligt svår sepsis. Registreringen i USA är också förknippad med flera krav på

II Fakta 2

Exklusionskriterier i rhAPC-studien [1]

Graviditet, amning, ålder <18 år, vikt >135 kg.

Tillstånd med ökad blödningsrisk, t ex
TPK <30 x 10⁹/l.

Kirurgi: Patient som genomgått större kirurgi (= generell eller spinal anestesi) de senaste 12 timmarna; postoperativ patient som blöder; patient som planeras för större kirurgi under de närmaste dygnet.

CNS: Anamnes på skalltrauma som krävt sjukhusvård; genomgången intrakraniell kirurgi eller slaganfall under de senaste 3 månaderna; intrakraniell arteriovenös missbildning, cerebralt aneurysm, CNS-expansivitet; epiduralkate-
ter.

Blödningsproblem: Hereditär blödnings sjukdom (t ex hemofili); GI-blödning som krävt sjukvård de senaste 6 månaderna (om inte kirurgiskt botad).

Trauma: t ex »flail chest«, kontusion av lunga, lever eller mjälte, retroperitonell blödning, bäckenfraktur eller kompartment-
syndrom.

Medicinering: Heparin eller fraktionerat heparin i doser utöver profylaxdos; Waran de senaste 7 dygnet och PK förhöjt; salicylika >650 mg/dag något av de senaste 3 dygnet; trombolys-
behandling de senaste 3 dygnet; glykoprotein IIb/IIIa-antago-
nist de senaste 7 dygnet; antitrombin >12 000 E de senaste 12
timmarna; protein C de senaste 24 timmarna.

Underliggande sjukdom: esofagusvaricer; kronisk icterus; cir-
ros; kronisk ascites.

Tillstånd med ökad trombosrisk: känd protein C -resistens; heredi-
tär protein C-, protein S- eller antitrombinbrist; antifosfolipid-
syndrom eller lupus antikoagulans; homocysteinemi; DVT eller
lungemboli de senaste 3 månaderna.

Deltagande i annan experimentell behandling.

Beslut att avstå från livsuppehållande behandling (förutom HLR).

Moribund patient.

Patient med förväntad överlevnad på grund av grundsjukdom <28
dagar (detaljerade direktiv tillämpades).

Kronisk dialyskrävande njursvikt.

HIV med CD4-celler <50 x 10⁶/l.

Genomgången transplantation av benmärg, lunga, lever, pankreas
eller tunntarm.

Akut pankreatit utan verifierad infektion.

företaget från FDA. Bl a måste företaget genomföra en ny randomiserad klinisk prövning med över 11 000 patienter med måttligt svår sepsis (APACHE II-poäng ≤24). FDA kräver också att preparatet utvärderas i en ny studie på barn med sepsis. rhAPC registrerades hösten 2002 i EU, och godkänd indikation enligt Fass-texten är: »För behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipel organsvikt som tillägg till adekvat standardbehandling.« FDAs indikationstext är mer eller mindre identisk men med tillägget »och med stor risk att dö«.

Begränsningar finns i studien

Det finns några begränsningar i denna mycket välgjorda studie som bör beaktas då man diskuterar hur denna nya behandling skall användas. Den positiva effekten av rhAPC bärs uteslutande upp av de sjukaste patienterna, medan effekten för de mindre sjuka inte verkar vara lika god eller till och med visar en tendens till negativ effekt.

Hela behandlingsvinsten finns alltså hos dem med cirkulatorisk chock (71 procent) eller hos dem med ≥2 organdysfunktioner (75 procent) eller hos dem med APACHE II-poäng ≥20 (74 procent). Dessa olika definitioner omfattar väsentligen samma patienter och är egentligen bara olika sätt att definiera de sjukaste patienterna. Utifrån kunskapen om patofysiologin vid sepsis och de biologiska effekterna av APC är detta utfall inte oväntat.

Ett annat problem med studien är den externa validiteten. Det verkar som om de flesta patienterna rekryterades med primär sepsis direkt från akutmottagningen, att döma av de patogener som var vanligast förekommande (S aureus, E coli, pneumokocker). Luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner utgjorde 70 procent av infektionsdiagnoserna. Dr Bernard, som ansvarar för studien, bekräftar också att man vinnlagt sig om att få in så rena fall som möjligt i studien [G Bernard, Nashville Tennessee, pers medd, 2002]. Det framgår också tydligt av exklusionskriterierna, som ju utesluter patienter som haft en eller flera sepsisinducerade organdysfunktioner i mer än 24 timmar innan övriga kriterier för inklusion i studien uppfyllts. Den typ av patient som legat på IVA en tid och kanske opererats och reopererats och kanske haft infektionsproblem och därefter går in i en septisk chock har inte ingått i denna studie. Det är väl känt att denna typ av patient inte har samma proinflammatoriska cytokinpåslag som vid en första episod av sepsis utan tvärtom verkar ha de antiinflammatoriska systemen aktiverade [2]. I detta skede är patienten närmast immunosupprimerad och löper risk för livshotande opportunistiska infektioner med bakterier och svampar som normalt inte orsakar svår sjukdom. Att ge en behandling som orsakar ytterligare immunosuppression är sannolikt skadligt. Denna typ av patient kan inte anses vara undersökt i denna studie, och här måste rhAPC användas med stor försiktighet.

Försiktighet med behandlingen rekommenderas

rhAPC som tillägg till etablerad behandling vid svår sepsis representerar en ny behandlingsprincip. Tills resultaten från den nu pågående randomiserade prövningen av rhAPC vid mindre svår sepsis föreligger bör rhAPC-behandling ges med försiktighet och bara till de patienter där en gynnsam effekt kan förväntas. Även om man visat en signifikant mortalitets-sänkning för hela den studerade populationen är det rimligt att begränsa användningen till den subgrupp av patienter som bär upp hela behandlingseffekten. Så har de registrerande myndigheterna i Europa resonerat när man i registreringen begränsat indikationen till patienter med minst två sviktande organsystem.

Att använda APACHE II-poäng för att avgöra behandlingsindikation är opraktiskt, eftersom det definitions-
mässigt tar 24 timmar att generera en poäng och därmed skulle medföra en onödig fördröjning av terapi. En mer praktiskt definierad målgrupp skulle vara patienter som har en någorlunda säkerställd infektion som orsak till det septiska tillståndet, som uppfyller SIRS-kriterierna enligt inklusionskriterierna och dessutom har en septisk chock som den definieras i studien samt något ytterligare tecken på sviktande organsystem (Fakta 3). Den sålunda definierade subgruppen av de svårast sjuka patienterna utgör cirka två tredjedelar av dem som ingick i studien. Studien tillät som mest 48 timmar från sepsisdebut till påbörjad behandling. Man har inte kunnat visa någon skillnad i effekt mellan tidigt och sent insatt behandling [G Bernard, Nashville Tennessee, pers medd, 2002]. Detta är kanske något förvånande, men det talar ändå för att man kan avvakta effekten av initialt insatt behandling några timmar. Om patienten svarar prompt på den initiala behandlingen med antibiotika, volymsubstitution, vasopressorer och kortison innebär det att patienten inte längre

ANNONS

ANNONS

II Fakta 3

Förslag på indikation för behandling med rhAPC (Xigris)

Säkerställd eller stark misstanke om allvarlig infektion som orsak till samtliga nedanstående punkter:

Minst tre av följande fyra modifierade SIRS-kriterier bör vara uppfyllda.

1. Central kroppstemperatur på $\geq 38^\circ$ eller $\leq 36^\circ$.
2. Hjärtfrekvens ≥ 90 /minut (för patient med AV-block eller beta-blockad som hindrar takykardi räcker det med att uppfylla två SIRS-kriterier).
3. Andningsfrekvens ≥ 20 /minut eller $\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa eller respiratorvård.
4. $\text{LPK} \geq 12 \times 10^9/\text{l}$ eller $\leq 4 \times 10^9/\text{l}$ eller > 10 procent stavkärniga neutrofiler.

Septisk chock: systoliskt blodtryck ≤ 90 mm Hg (eller medelartärtryck < 70 mm Hg) i minst 1 timme trots adekvat vätsketillförsel eller behov av vasopressorbehandling för att upprätthålla blodtrycket.

Minst en organsvikt av följande fyra bör finnas.

1. Renal: Urinproduktion $< 0,5$ ml/kg/timme i minst 1 timme trots adekvat vätsketillförsel. För patient med kreatinin över dubbla övre normalgränsen iföre sepsisdebut krävs annat organsviktskriterium.
2. Respiratorisk: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33,3$ eller $\leq 26,7$ om lungan är fokus för infektionen.
3. Hematologisk: $\text{TPK} < 80 \times 10^9/\text{l}$ eller > 50 procents nedgång från högsta värdet de senaste 3 dygna.
4. Metabolisk: $\text{pH} \leq 7,30$ (eller $\text{BE} \leq -5$ mmol/l) och plasmalaktat $> 1,5$ gånger övre normalgränsen.

Patienten skall inom loppet av några timmar inte ha svarat tillfredsställande på initialbehandling med vätsketillförsel, antibiotika, vasopressorer och kortison.

OBS 1. Kriterierna som kvalificerar patienten för behandling med rhAPC behöver inte förekomma samtidigt men samlade inom en 24-timmarsperiod.

OBS 2. Ovanstående kriterier gäller främst patienter med primär sepsis. Sepsisinducerad chock eller annan organsvikt får inte ha förekommit i mer än 24 timmar.

har en stor risk att dö, och därmed kan man avstå från rhAPC-behandling. Dessutom måste man vara medveten om att det är huvudsakligen för patienter med primär sepsis som behandlingen har visad effekt och vara mycket restriktiv med behandling vid andra typer av sepsis.

Det är även viktigt att respektera kontraindikationerna, som i allt väsentligt går ut på att minska risken för allvarlig blödning (Fakta 2). Det kanske är självklart, men bör ändå nämnas, att behandling med rhAPC utanför intensivvårdsavdelningen inte är tillräddig.

Vårt förslag till målgrupp för rhAPC-behandling skiljer sig något från det som publicerats i SFAI (Svensk förening för anestesi & intensivvård) [3, 4] och som används i företagens marknadsföring av Xigris. I det förslaget anses patienten lämplig för rhAPC-behandling om infektionen givit upphov till minst tre uppfyllda SIRS-kriterier samt två eller fler organsviktscriterier, varav cirkulationen bara är ett bland flera. Vi vill begränsa indikationen så att ett av de sviktande organsystemen skall vara cirkulationen. Dessutom poängteras tydligare i vårt förslag att det främst är patienter med primär sepsis som bör komma ifråga och att effekten av

annan initial behandling först bör ha utvärderats under några timmar innan rhAPC sätts in.

Kostnaden kan motiveras av påtaglig klinisk nytta

Behandlingskostnaden för en normalviktig vuxen patient är ca 70 000 SEK. Även om användningen av rhAPC begränsas till de högriskpatienter som vi föreslår är detta en kostnad som kommer att belasta en redan hårt ansträngd sjukvårdsbudget. Man måste dock anföra att behandling med rhAPC till dessa patienter har stöd i en stor, mycket välgjord randomiserad studie där den kliniska nyttan är påtaglig.

De rekommendationer för användning av rhAPC som lämnas här baseras på data som är tillgängliga december 2002. De måste betraktas som preliminära och kan komma att modifieras allteftersom resultat från pågående studier och uppföljningar blir tillgängliga.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna

Referenser

1. 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.
2. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S124-8.
3. Blomqvist H, Tokics L. Hur ska vi använda aktiverat protein C vid sepsis? *Svensk förening för anestesi & intensivvård* 2002 ;8:34-42.
4. Blomqvist H, Tokics L, Berggren L, Martling CR. Checklista för behandling med Xigris. *Svensk förening för anestesi & intensivvård* 2002;8:8-11.

SUMMARY

Activated protein C – recent addition to therapy of sepsis

Bengt Gårdlund, Jan Sjölin

Läkartidningen 2003;100:2292-6

Human recombinant activated protein C (Xigris) represents a new concept in adjuvant therapy for patients with severe sepsis. In the large randomized controlled trial on which the registration is based, 28 day mortality was significantly reduced by 6.1 % from 30.8% in the placebo group to 24.7% in the treatment group. Treatment benefit seemed to be restricted to those patients with the most severe disease. Side effects in terms of intracerebral hemorrhage and procedure related bleeding were seen during the 4 day infusion period. Until further data becomes available from ongoing studies, we recommend that treatment be restricted to those patients for whom benefit has been shown in the clinical trial, i.e. adult patients with septic shock and at least one additional sign of organ dysfunction as defined in the study. Patients with septic organ dysfunctions with a longer duration than 24 h were not evaluated in the study.

Correspondence: Bengt Gårdlund, Dept of Infectious Diseases, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (bengt.gardlund@ks.se)