

NVIC concepgerichtlijn toepassing drotrecogin alpha, geactiveerd proteïne C (aPC) bij de behandeling van ernstige sepsis

A.R.J. Girbes^{1*}, J. Bakker², M. van Deuren³, S.J. van Leeuwen⁴, A.R.H. van Zanten⁵

1 Afdeling Intensive Care, VUMC, Amsterdam
 2 Afdeling Intensive Care, Isala Klinieken, Zwolle
 3 Afdeling Inwendige Geneeskunde, UMC St. Radboud, Nijmegen
 4 Afdeling en Intensive Care, UMC St. Radboud, Nijmegen
 5. Afdeling Intensive Care, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Ontvangen en geaccepteerd voor publicatie 6 oktober 2002

Samenstelling NVIC commissie richtlijnen aPC:
 Prof. Dr. A.R.J. Girbes, voorzitter
 Dr. J. Bakker
 Dr. Ir. M. van Deuren
 Drs. S.J. van Leeuwen
 Drs. A.R.H. van Zanten

Samenvatting Geactiveerd proteïne C (aPC) is een nieuw ter beschikking staand medicament dat van waarde is gebleken bij de behandeling van ernstige sepsis. Aan de hand van de, nog beperkte gegevens, zijn door de NVIC richtlijnen opgesteld voor de toepassing van aPC op de Intensive Care afdeling bij volwassen patiënten met ernstige sepsis. Daarbij werd gebruik gemaakt van de beschikbare publicaties en gegevens van de Amerikaanse registratie autoriteiten.

Inleiding

Eind Augustus 2002 is door de Europese autoriteiten (EMEA – European Agency for the evaluation of medicinal products) het geneesmiddel geactiveerd proteïne C (aPC) of Xigris® goedgekeurd voor toepassing bij de behandeling van patiënten met ernstige sepsis, nadat het geneesmiddel eerder was goedgekeurd door de Amerikaanse autoriteiten, Food and Drug Administration (FDA). Ernstige sepsis wordt gedefinieerd als sepsis gepaard gaande met acute orgaandysfunctie, welke het gevolg is van de sepsis. Zie ook appendix I. De goedkeuring is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van de gerandomiseerde internationale placebo gecontroleerde studie, gepubliceerd in de New England Journal of Medicine¹. In deze studie werden 840 patiënten met placebo en 850 patiënten met aPC behandeld. De mortaliteit na 28 dagen was in beide groepen respectievelijk 30,8% en 24,7% (p=0,005). De potentieel belangrijkste bijwerking, ernstige bloe-

ding, was met een incidentie van 3,5% versus 2% hoger in de behandelde groep (p=0,06).

Nu aPC vrij ter beschikking komt voor toepassing door de medicus practicus in Nederland lijkt een belangrijke verbetering te kunnen worden bereikt bij de behandeling van patiënten met ernstige sepsis op de Intensive Care afdeling.

Desalniettemin is de commissie van mening dat enige reserve geboden is aange-

zien de registratie van het middel voornamelijk gebaseerd is op de resultaten van één studie bij 1690 patiënten en geen andere gerandomiseerde studie voorhanden is. De voorzichtigheid wordt mede ingegeven door bestaande literatuur waarbij de positieve resultaten van de 1^e gepubliceerde trial later niet meer bevestigd konden worden, zoals recente studies met Losartan versus Captopril bij hartfalen^{2,3}.

Tabel 1 Inclusie en exclusie criteria van de NEJM studie. Voor definities zie appendix I

Inclusie
- Bekende of verdenking op infectie gebaseerd op klinische verschijnselen
- ≥ 3 tekenen van systemische ontsteking
- ≥ 1 orgaansysteem met sepsis geïnduceerde disfunctie
Exclusie
- Zwangerschap of borstvoeding
- Leeftijd < 18 jaar of gewicht > 135 kg
- Thrombocyten aantal < 30.000 / mm ³
- Gebeurtenissen die het risico op bloeding verhogen: chirurgie < 12 uur geleden of actieve postoperatieve bloeding potentiële noodzaak van een operatie in de periode dat de aPC infusie wordt gegeven intracranieel chirurgie of trauma capitis < 3 maanden bekende intracranieel afwijking (AV-malformatie, aneurysma, RIP) bekende hypercoagulabiliteit
- Recente (< 3 maanden) longembolie of DVT
- Verwachte levensverwachting < 28 dagen
- HIV infectie met CD4 cellen ≤ 50/mm ³
- Voorgeschiedenis van lever, long, darm, beenmerg, of pancreas transplantatie
- Chronische nierinsufficiëntie waarvoor nierfunctievervangende therapie
- Portale hypertensie, cirrose, chronische ascites of icterus
- Acute pancreatitis zonder vastgestelde bron van infectie
- Medicatie: heparine in therapeutische dosering < 8 uur voor aanvang van de aPC infusie, LMWH in een hogere dosis dan voor profylaxe in de periode < 12 uur voor aanvang aPC infusie, warfarine < 7 dagen geleden én prothrombine tijd > normale range, > 650 mg aspirine in de voorgaande 3 dagen, thrombolytische therapie in voorgaande 3 dagen, GPIIb/IIIa remmers in voorgaande 7 dagen, > 10.000 U ATIII in voorgaande 12 uur, proteïne C in de voorgaande 24 uur.

* Correspondentie adres:
 Prof. Dr. A.R.J. Girbes, internist-intensivist
 Klinisch farmacoloog
 Afdeling Intensive Care Volwassenen
 Vrije Universiteit Medisch Centrum
 De Boelelaan 1117
 Postbus 7057
 1007 MB Amsterdam
 Tel: 020-4443924
 Fax: 020-4443901
 E-mail: arj.girbes@vumc.nl
 p/a NVIC: post@nvinc.nl

Tabel 2 Belangrijkste items van inclusie en exclusie onderworpen aan het amendement bijna halverwege de studie

- oesophagus varices
- cirrose
- transplantatie patiënten
- moribunde patiënten
- pancreatitis zonder bekende infectiebron
- maligniteit
- definitie van orgaanfalen

Verantwoording en gebruikte methoden

De commissie onderkent het belang van het vertalen van de resultaten van klinische studies naar de dagelijkse praktijk. Anders gezegd dient de externe validiteit van de studies te worden beoordeeld. Bij de kritische beoordeling van iedere studie dient rekening te worden gehouden met potentiële bias, de overige behandeling en de invloed van gelijktijdige overige medicatie.

Om deze reden heeft de commissie gezocht naar zoveel mogelijk gegevens die van belang zouden kunnen zijn voor de te maken afwegingen om aPC in de klinische praktijk toe te passen. Voor zover deze gegevens niet beschreven staan in de oorspronkelijke publicatie (NEJM, 2001) heeft de commissie daar waar maar mogelijk andere bronnen geraadpleegd. De belangrijkste bron is daarbij de Amerikaanse FDA geweest (www.fda.gov) naast de producent van aPC, Eli Lilly en één van de auteurs van de oorspronkelijke publicatie (E.W. Ely). De Europese autoriteiten (EMA) geven in tegenstelling tot de Amerikaanse autoriteiten geen openbaarheid van de gegevens via het internet (www.emea.eu.int/) waarop de beoordeling is gebaseerd.

De feiten

De publicatie in maart 2001 beschrijft een in opzet rechtlijnige multicentrische placebo gecontroleerde gerandomiseerde trial bij

1690 patiënten met ernstige sepsis die fraai en met zorg is uitgevoerd. De in- en exclusiecriteria staan vermeld in tabel 1. Een klinisch en statistisch significante reductie van de mortaliteit op dag 28 werd waargenomen in de met aPC behandelde groep (n=850). Uit de reductie in mortaliteit van 30,8 tot 24,7% kan berekend worden dat met de behandeling van 16 patiënten 1 leven kan worden gered (numbers needed to treat, NNT). Deze behandeling gaat ten koste van een geringe toename van ernstige bloedingen van 2 naar 3,5% hetgeen betekent dat de behandeling van 66 patiënten één extra ernstige bloeding veroorzaakt. Uit de resultaten is duidelijk dat het optreden van bloedingen geassocieerd is met de infusie van aPC aangezien het verschil tussen de groepen ontstaat tijdens de infusie en daarna niet meer verandert.

Enkele kritische kanttekeningen kunnen worden gemaakt.

De diverse tabellen in het NEJM artikel (1 t/m 3) geven aan dat de beide groepen (placebo en met aPC behandelde groep) goed vergelijkbaar zijn per item. Toch lijken er door toeval in de placebogroep iets meer patiënten met co-morbiditeit te zijn geïncordeerd wanneer wordt gekeken naar de totalen van risicofactoren. Deze risicofactoren met bijbehorende percentages (placebo versus aPC) waren: myocardinfarct (14,4 versus 12,1%), hartfalen (9,0 versus 6,4%), diabetes mellitus (22,4 versus 20,7%), en COPD (26,1 versus 22,2%), beademing bij begin van de studie (77,6 versus 73,3%) en vasopressor afhankelijkheid (75,5 versus 71,8%).

Ofschoon de NEJM publicatie er geen melding van maakt, heeft bijna halverwege de studie een belangrijk amendement op de inclusie- en exclusiecriteria plaatsgevonden. De inclusie- en exclusiecriteria werden

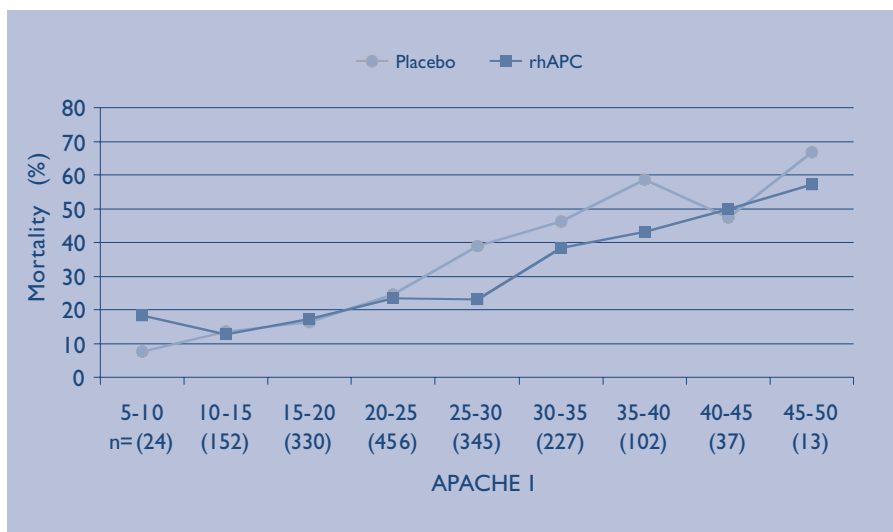
Tabel 3 Effecten van de implementatie van het amendement op de samenstelling van de studie populatie (oorspronkelijk versus postamendement)

	Oorspronkelijk	Na amendement
Maligniteit	21%	16%
Immunosuppressie	11%	8%
Staken behandeling	17%	13%
APACHE II chronic health points	25%	17%
Niet-sepsis gerelateerde dood	5%	4%
In verpleeghuis	8%	6%
IL-6 spiegel (mediaan in mcg/ml)	389	566
Acidose	46%	26%

gewijzigd betreffende de items als vermeld in tabel 2. De intentie van het amendement was om moribunde (bijvoorbeeld door gevorderde maligniteit) patiënten niet te includeren en patiënten met niet-sepsis gerelateerde ziekten te excluderen. Voor potentieel includeerbare patiënten met gemetastaseerde maligniteiten moest na het amendement goedkeuring door het Vanderbilt coördinatie centrum worden verkregen voor inclusie. Er kunnen een aantal implicaties voor de samenstelling van de populatie vóór en ná het amendement worden onderkend, zoals weergegeven in tabel 3. Ten aanzien van de “do not resuscitate” opdrachten, bleek dat in de met aPC behandelde groep een daling van 16 naar 10% op te treden na het amendement terwijl in de placebogroep het aantal ongeveer gelijk bleef (van 18 naar 16%). De grootste impact had het protocol amendement echter op de effecten van aPC op de mortaliteit, zoals weergegeven in tabel 4. Zoals hieruit blijkt is er geen meetbaar effect van aPC op de mortaliteit vóór de implementatie van het amendement en is er een indrukwekkende reductie na het amendement. Dit betekent dat de reductie in mortaliteit voor de totale studie alleen voor rekening komt van de 2^e helft van de studie.

Nadere analyse

Nadere analyse van de voren gedefinieerde subgroepen kan gebruikt worden voor de interpretatie van de gegevens. Nadere analyse van niet van tevoren gedefinieerde subgroepen kan gebruikt worden als aanwijzing voor het genereren van nieuwe hypothesen. Deze zogenaamde post-hoc analyse kan niet als bewijs dienen. De risico's van het te ruim interpreteren van post-hoc analyses zijn bijvoorbeeld bekend uit de Centoxin® trial, waarbij de conclusie van de post-hoc analyse in latere studies niet kon worden bevestigd⁴. Desalniettemin is de commissie van mening dat uitgaande van de beperkte aanwezige gegevens, het gebruik van subgroep analyse en post-hoc analyse gegevens gerechtvaardigd is om tot een praktische richtlijn komen, teneinde een categorie patiënten te kunnen definiëren met de hoogste kans op voordeel/profit van aPC. Daarbij gebruikma-



Figuur 1. Mortaliteit als functie van de APACHE II score.

Strata	Totaal	Therapie	Dood op dag 28
Pre-Amendement	360	rhAPC	102 (28)
	360	Placebo	109 (30)
	720		P=0.5665
Post-Amendement	490	rhAPC	108 (22)
	480	Placebo	150 (31)
	970		P=0.0012
Totaal	1690		

kend van nadere (subgroep) analyse van de oorspronkelijke data. Vermeldenswaardig in dit kader is dat voor de FDA geregistreerde indicatiestelling gebruik werd gemaakt van de resultaten van subgroepanalyse van de van tevoren gedefinieerde subgroepen naar APACHE II scores⁵.

Uit de subgroepanalyse blijkt dat er geen meetbaar effect van aPC is bij een APACHE II score < 25 (figuur 1). Indien de totale studiepopulatie wordt onderverdeeld in een groep met een APACHE II score < 25 (n=873) en ≥ 25 (n=817) dan blijkt de risico reductie door aPC respectievelijk 0,99 en 0,71 te zijn.

Volgens posthoc subgroep analyses blijkt dat indien een onderscheid wordt gemaakt in patiënten met of zonder shock, uitsluitend een mortaliteitsreducerend effect van aPC aantoonbaar is in de groep met shock. De mate van effectiviteit van aPC lijkt eveneens leeftijdafhankelijk, zoals weergegeven in figuur 2. Hieruit blijkt dat uitsluitend een effect bij een leeftijd > 50 jaar aanwezig lijkt. Een ander belangrijk gegeven uit de posthoc subgroepanalyse is het feit dat de mortaliteitsreductie ten gevolge van aPC voornamelijk aanwezig lijkt bij patiënten die geen profylactische dosis (on)gefractioneerde heparine kregen (tabel 5). Het is niet bekend wat de indicaties of contra-indicaties waren voor het wel of niet geven van deze medicatie tij-

	aPC		Placebo		Mortaliteit verschil (%)
	Totaal	N (%)	Totaal	N (%)	
Heparine					
Baseline	532	138 (26)	559	170 (30)	4
Tijdens infusie	634	158 (25)	637	179 (28)	3
Geen heparine					
Baseline	318	72 (23)	281	89 (32)	9
Tijdens infusie	216	52 (24)	203	80 (39)	15

dens de studie. Tenslotte bleek uit posthoc subgroepanalyse dat patiënten met tekenen van diffuse intravasale stolling en/of thrombopenie het meeste baat hadden bij de behandeling met aPC.

Hoewel zeer belangrijke kanttekeningen zijn te plaatsen bij alle hierboven gegeven analyses, acht de commissie deze gegevens van voldoende belang om hier te vermelden. Deze gegevens zijn bovendien betrokken bij het opstellen van de Nederlandse richtlijnen.

Beschouwing

Zoals blijkt uit het bovenstaande zijn – naar de mening van de commissie – relevante feiten en analyses niet vermeld in de hoeksteenpublicatie in de NEJM¹. De aanvullende gegevens zijn echter vrijelijk beschikbaar via de internet site van de Amerikaanse FDA. De commissie heeft bij het formuleren van de richtlijnen de aanvullende informatie medegewogen. Tijdens de afrondingsfase van het vervaardigen van het protocol werden de aanvullende gegevens overigens gepubliceerd in de NEJM⁶.

Bij het formuleren van de richtlijnen heeft de commissie als uitgangspunt veiligheid gesteld boven werkzaamheid: *primum non nocere*. Om deze reden heeft de commissie gezocht naar richtlijnen die leiden tot een selectie van een groep patiënten die potentieel het meeste baat hebben van aPC. De

commissie voelt zich daarbij gesteund door kritische opmerkingen zoals zeer recent gepubliceerd n.a.v. de PROWESS studie⁷.

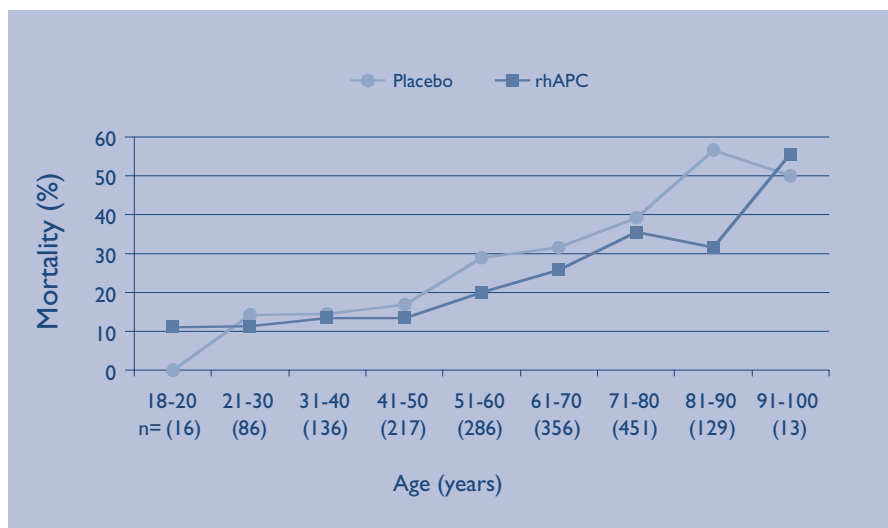
Het mag verwacht worden dat in komende jaren de ervaring met de klinische toepassing van aPC zal toenemen. De leverancier/fabrikant van aPC, Eli Lilly, stimuleert en initieert momenteel meerdere klinische studies, waardoor in de komende jaren zorgvuldig verzamelde aanvullende gegevens omtrent de klinische toepassing van aPC beschikbaar zullen komen. Een herziening van de voorliggende richtlijnen ligt daarom voor de hand in de komende 3-5 jaar, of eerder wanneer belangrijke gegevens daartoe aanleiding geven. De hieronder vermelde richtlijnen zijn ergo de richtlijnen waarbij maximaal gebruik is gemaakt van de momenteel beschikbare informatie.

Waardering Literatuur

De Commissie Richtlijnontwikkeling hanteert een evidence based systeem voor de waardering van de literatuur en aanbevelingen. Deze methode van waardering is in de NVIC-ledenvergadering van 6 september 2001 goedgekeurd (Verslag algemene ledenvergadering 6 september 2001. NVICMonitor 2001; 5 (5): 53-54) en is hierna beschreven.

De literatuur wordt gewaardeerd in 5 niveaus:

- I: groot prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met eenduidige resultaten en een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat
- II: klein prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met onzekere resultaten en een matige tot grote kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een matig tot hoog risico op een vals positief of vals negatief resultaat
- III: prospectief gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek maar niet uitgevoerd bij de juiste patiëntengroep; niet-gerandomiseerd maar wel gecontroleerd klinisch onderzoek bij de juiste patiëntengroep: cohortstudies, patiënt-controleonderzoek



Figuur 2. Mortaliteit weergegeven als functie van de leeftijd.

- IV: niet-vergelijkend onderzoek, historische controles, de mening van deskundigen
 V: case reports, de mening van deskundigen

Op basis van de literatuuranalyse worden klinische aanbevelingen geformuleerd, die ook in 5 niveaus zijn ingedeeld:

niveau A: indien ondersteund door tenminste 2 onderzoeken van niveau I

- niveau B: indien ondersteund door 1 onderzoek van niveau I
 niveau C: indien alleen ondersteund door onderzoeken van niveau II
 niveau D: indien ondersteund door minimaal 1 onderzoek van niveau III
 niveau E: alleen ondersteund door onderzoek van niveau IV en V

Richtlijnen NVIC voor toepassing aPC

Uitgangspunten:

1. Veiligheid prevaleert boven potentiële effectiviteit.
2. Wereldwijd bestaat nog beperkte ervaring met aPC.
3. De “waarheid” over de effectiviteit van aPC is met de beschikbaarheid van één gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie (nog) niet zeker.
4. Liever in de toekomst indicaties uitbreiden en exclusiecriteria schrappen dan in de toekomst indicaties moeten versmalen door onverwachte & onvoorziene (bloedings) complicaties.
5. Subgroep (post-hoc) analyse wordt – ondanks bekende bezwaren – betrokken op de richtlijnen.
6. aPC is een adjuvante behandeling bij de behandeling van ernstige sepsis. De gebruikelijke Intensive Care geneeskundige behandeling staat op de voorgrond.
7. Oorspronkelijke criteria van de hoeksteenstudie zijn zoveel mogelijk overgenomen.

De gegeven richtlijnen kunnen overeenkomstig de NVIC Richtlijncommissie als level I evidence, niveau B aanbeveling worden gekwalificeerd.

Indicatie voor toepassing van aPC

Uitsluitend voor patiënten opgenomen op de Intensive Care unit, waar de gebruikelijke intensieve bewaking en behandeling kan worden geëffectueerd.

De indicatie kan uitsluitend gesteld worden door een arts verantwoordelijk voor - en kennishebbend van Intensive Care behandelingen, bij voorkeur een intensivist.

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met aPC hebben de volgende symptomen of kenmerken (voor definities zie appendix 1):

- I. Alle van de volgende drie kenmerken:
- Bekende of verdenking op infectie, gebaseerd op klinische verschijnselen waarbij één of meer infectiecriteria positief zijn.
 - ≥ 3 tekenen van systemische ontsteking

volgens de gemodificeerde SIRS criteria.
 – ≥ 2 orgaansystemen met sepsis geïnduceerde disfunctie of shock.

II. Twee van de drie volgende kenmerken:

- APACHE II score ≥ 25 op enig moment in de huidige ziekteperiode voorafgaande aan de voorgenomen toediening van aPC.
- Leeftijd ≥ 50 jaar.
- Tekenen van DIS met spontaan (= zonder transfusies) trombocyten aantallen tussen de 30.000 en 50.000/mm³.

[voorbeeld ter verduidelijking: conform bovenstaande regels komt een 19 jarige patiënt met verdenking op een infectie en drie positieve SIRS criteria, shock, APACHE II van 25 en 49.000/mm³ trombocyten in aanmerking voor toediening van aPC]

Exclusie criteria:

- Zwangerschap of borstvoeding.
- Leeftijd < 18 jaar of gewicht > 135 kg.
- Gebeurtenissen die de kans op bloeding verhogen: Chirurgie < 12 uur geleden of actieve postoperatieve bloeding. Potentiële noodzaak van een operatie in de periode dat de aPC infusie wordt gegeven. Intracraniele chirurgie of trauma capitis < 3 maanden. Bekende intracraniele afwijking (AV-malformatie, aneurysma, RIP).
- Bekende hypercoagulabiliteit. (o.a. proteïne C, proteïne S deficiëntie).
- (Spontaan) trombocytenaantal ≤ 30.000 /mm³ bij aanvang van de voorgenomen infusie [dus niet: trombocytenaantal na transfusie van trombocyten suspensie].
- Recente (< 3 maanden) gediagnosticeerde longembolie of diepe veneuze thrombose (DVT).
- Verwachte levensverwachting < 28 dagen (om andere reden dan de sepsis).
- HIV infectie met CD4 cellen ≤ 50 /mm³.
- Voorgeschiedenis van hart-, lever-, long-, darm-, beenmerg-, of pancreastransplantatie.
- Chronische nierinsufficiëntie waarvoor nierfunctieervangende therapie.

- Portale hypertensie, cirrose, chronische ascites of icterus.
- Acute pancreatitis zonder vastgestelde bron van infectie.
- Medicatie: heparine in therapeutische dosering < 8 uur voor aanvang van de aPC infusie, LMWH in een hogere dosis dan voor profylaxe in de periode < 12 uur voor aanvang aPC infusie, warfarine < 7 dagen geleden én prothrombine tijd $>$ normale range, > 650 mg aspirine in de voorgaande 3 dagen, thrombolytische therapie in voorafgaande 3 dagen, GPIIb/IIIa remmers in voorafgaande 7 dagen, > 10.000 U ATIII in voorafgaande 12 uur, proteïne C in de voorafgaande 24 uur.
- Aanwezige epiduraal catheter.

Infusie van aPC

- Streefdosis: gedurende 96 uur: 24 mcg/kg/uur.
- Dien toe volgens de voorschriften van de leverancier/fabrikant.
- Beëindig infusie vroegtijdig indien één van de exclusie criteria bereikt wordt, bijvoorbeeld bij tekenen actieve bloeding, trombocyten aantal < 30.000 / mm³, tekenen/verdenking intracerebrale bloeding etc.
- Onderbreek de infusie 1 uur voorafgaande aan voorgenomen percutane procedure. 1 uur na de percutane procedure kan de infusie weer hervat worden.
- Onderbreek de infusie 1 uur voorafgaande aan (majeure) chirurgische interventies 12 uur na de procedure kan de infusie weer hervat worden.

Monitoring tijdens aPC infusie

- gebruikelijke IC monitoring.
- (minimaal) dagelijkse controle stollingsparameters en trombocyten aantal.
- (minimaal) dagelijks lichamelijk onderzoek met extra aandacht voor bloedingen.

Appendix I Definities van inclusie criteria

Infectiecriteria

- aanwezigheid van leukocyten in een normaliter steriele lichaamsvloeistof
- perforatie van hol orgaan
- radiologische verdenking op pneumonie in associatie met purulente sputum productie
- syndroom geassocieerd met hoge kans op infectie (bijvoorbeeld: opstijgende cholangitis)

Gemodificeerde SIRS criteria

- lichaamstemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ of $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- hartfrequentie $\geq 90/\text{min}$ tenzij enig andere aandoening hiervoor voldoende verklaring geeft of enig andere behandeling tachycardie voorkomt
- ademfrequentie $\geq 20/\text{min}$ of $\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ mm Hg}$ ($= 4,3 \text{ kPa}$) of de noodzaak voor beademing wegens een acute respiratoire aandoening
- leukocyten aantal $\geq 12.000 /\text{mm}^3$ of $\leq 4.000 /\text{mm}^3$ of $> 10\%$ staven in de leukocyten differentiatie

Criteria voor disfunctie van orgaansystemen

- Cardiovasculaire disfunctie (=shock): systole $\leq 90 \text{ mm Hg}$ of gemiddelde arteriële bloeddruk $\leq 70 \text{ mm Hg}$ gedurende minimaal 1 uur ondanks adequate fluid resuscitatie of het gebruik van vasoactieve stoffen in een poging de bloeddruk te herstellen boven de genoemde waarden
- Nierfalen: diurese $\leq 0,5 \text{ ml/kg/uur}$ gedurende 1 uur, ondanks adequate volume resuscitatie.
- Respiratoir falen: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250 \text{ (mm Hg)}$ ($= 33,3 \text{ kPa}$) in de aanwezigheid van andere orgaansystemen die falen of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ (mm Hg)}$ ($= 26,6 \text{ kPa}$) indien de long het enige falende orgaansysteem is.
- Hematologische disfunctie: trombocyt aantal $\leq 80.000 /\text{mm}^3$ of 50% afname in de voorgaande 3 dagen.
- Metabole acidose: $\text{pH} \leq 7,30$ of base deficit $\geq 5,0 \text{ mmol/l}$ in combinatie met plasma lactaat gehalte $\geq 1,5\text{x}$ de bovenwaarde van normaal.

Deze conceptrichtlijn staat open voor discussie. Stuur uw reacties per e-mail naar de voorzitter van de richtlijncommissie Johan Damen e-mail: jdamen@worldonline.nl

Referenties:

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 2001;699-709.
2. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997 15;349(9054):747-52
3. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000 6;355(9215):1582-7
4. Ziegler E J, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger RP, Teng NN, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The HA-1A Sepsis Study Group. N Engl J Med* 1991; 324:429-436, Feb 14, 1991
5. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *NEJM* 2002; 347:1030-1034
6. Ely EW, Bernard GR, Vincent JL. Activated protein C for severe sepsis. *NEJM* 2002; 347:1035-1036
6. Warren HS, Suffredini AF, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *NEJM* 2002; 347:1027-1030.