

# NVIC Richtlijn: Toepassing drotrecogin alpha, geactiveerd proteïne C (aPC) bij de behandeling van ernstige sepsis

A.R.J. Girbes<sup>1\*</sup>, J. Bakker<sup>2</sup>, M. van Deuren<sup>3</sup>, B.A. van Hout<sup>4</sup>,  
 S.J. van Leeuwen<sup>5</sup>, M.M. Levi<sup>6</sup>, A.R.H. van Zanten<sup>7</sup>

1 Afdeling Intensive Care Volwassenen, VUmc, Amsterdam

2 Afdeling Intensive Care, Isala Klinieken, Zwolle

3 Afdeling Inwendige Geneeskunde, UMC St. Radboud, Nijmegen

4 Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universiteit van Utrecht

5 Afdeling Intensive Care, UMC St. Radboud, Nijmegen

6 Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam

7 Afdeling Intensive Care, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

## Samenstelling NVIC commissie richtlijnontwikkeling aPC

Prof. Dr. A.R.J. Girbes, voorzitter  
 Dr. J. Bakker  
 Dr. Ir. M. van Deuren  
 Prof. Dr. B.A. van Hout  
 Drs. S.J. van Leeuwen  
 Prof. Dr. M.M. Levi  
 Drs. A.R.H. van Zanten

## Inleiding

De in het Netherlands Journal of Critical Care gepubliceerde conceptrichtlijnen<sup>1</sup> voor de toepassing van aPC zijn in de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) ledenvergadering van 10 maart 2003 besproken en becommentarieerd, na eerdere schriftelijke reacties van vele leden. Naar aanleiding van de opmerkingen en suggesties en recente publicaties zijn met de bereidwilligheid van de fabrikant van aPC om de originele data aan te leveren, aanvullende analyses verricht. Doel van deze analyses was die categorie patiënten, met alle beperkingen opgelegd door de aard van het onderzoek, te identificeren die de meeste baat heeft bij toepassing van aPC bij ernstige sepsis. Tevens werd advies ingewonnen naar aanleiding van nieuwe definities van "overt DIC" of ernstige diffuse intravasale stolling (ernstige DIS). De hieronder genoemde definitieve conceptrichtlijnen zijn het

resultaat van de verwerking van alle gegeven commentaren en additionele analyses.

De commissie weet dat op termijn bijstelling van de richtlijnen noodzakelijk zal kunnen zijn, gezien te verwachten aanvullende gegevens uit nieuwe onderzoeken. Op dit moment is echter niet te bepalen welke consequenties dit voor de verschillende aanbevelingen zal hebben. De NVIC Commissie Richtlijnontwikkeling heeft daartoe echter herzieningsprocedures vastgesteld en gepubliceerd. Ofschoon de commissie richtlijnontwikkeling aPC van mening is dat uit wetenschappelijk oogpunt meer studies wenselijk zijn, heeft de commissie gemeend een richtlijn te moeten maken voor Nederlandse Intensive Care specialisten om aPC (Xigris<sup>®</sup>) verantwoord toe te passen, juist gezien het feit dat aPC nu reeds behoort tot de in Nederland geregistreerde medicijnen voor toepassing bij Intensive Care patiënten en er grote behoefte bestaat aan een onderbouwd advies namens de NVIC.

## Aanvullende analyses

Aanvullende analyses, zowel gepubliceerd<sup>1,2</sup> als ongepubliceerd lieten zien dat zowel "ernstige DIS" als de APACHE II score  $\geq 25$  en vooral de combinatie van beiden gepaard gaan met de grootste effectiviteit van aPC bij de onderzochte groep. De gegevens zijn weer gegeven in tabel 1.

## Effectiviteit van aPC (overlevingsvoordeel) naar APACHE II en DIS

Uit de aanvullende analyses is gebleken dat het criterium leeftijd op zich weinig toevoegt en om deze reden is dit item in de definitieve conceptversie van de richtlijn weggelaten. Leeftijd is natuurlijk reeds onderdeel van de APACHE II score. Evenzo bleek het criterium van een geïsoleerd trombocytenaantal beneden een bepaalde waarde minder te discrimineren dan de hierboven genoemde criteria APACHE II en "ernstige DIS". Op grond van de uitgangspunten en de gevonden effectiviteit met een absolute mortaliteitsreductie van 20,60% heeft de commissie besloten de combinatie APACHE II  $\geq 25$  én ernstige DIS als indicatie te hanteren. Gezien het feit dat bij een combinatie van APACHE II  $\geq 25$  maar zonder ernstige DIS volgens de beschikbare gegevens nog een absoluut mortaliteitsvoordeel zou kunnen worden behaald van 9,91% is de commissie van mening dat bij deze groep door de verantwoordelijke Intensive Care specialist toepassing van aPC (Xigris<sup>®</sup>) kan worden overwogen.

## Ernstige DIS

De criteria voor "ernstige DIS" zijn zeer recent vastgelegd door de Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)<sup>3</sup>. Een 5-stappen diagnostisch algoritme om een zogenaamde DIS score te ontwikkelen is vervaardigd en wordt hieronder weergegeven. Ernstige DIS (Eng.: overt DIC) wordt gedefinieerd als een gestimuleerd en gedecompen-

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  
 Nieuwe Kazernelaan 49B  
 6711 JB Ede  
 Tel: 0318-693337  
 Fax: 0318-693338  
 E-mail: post@nvic.nl

APACHE	DIS	N	N	Mortaliteit	Mortaliteit	Vershil in mortaliteit
		Xigris <sup>®</sup>	Placebo	Xigris <sup>®</sup>	Placebo	
<25	niet ernstig	362	365	18.23%	17.53%	+0.70%
$\geq 25$	niet ernstig	294	291	27.89%	37.80%	-9.91%
<25	ernstig	74	72	21.62%	26.39%	-4.77%
$\geq 25$	ernstig	120	112	38.33%	58.93%	-20.60%

**Tabel 2. Criteria Diffuse Intravasale stolling (DIS)<sup>3</sup>**

Variabele	Score	
Trombocyten (x1000/mm <sup>3</sup> )	≥100	0
	<100	1
	<50	2
Fibrine gerelateerde marker (FDP, FSM, D-Dimeren)	normaal	0
	Matige verhoging	1
	Sterke verhoging	2
Verlenging PT (in sec)	< 3 sec	0
	≥ 3 sec	1
	≥ 6 sec	2
Fibrinogeen spiegel	≥ 1.0 g/l	0
	< 1.0 g/l	1

Bij een score van minimaal 5 is er sprake van ernstige DIS

seerd hemostatisch systeem. Het ligt in de lijn van de verwachtingen dat de criteria van ernstige DIS in de toekomst deel zullen uit gaan maken van orgaanscoresystemen. Het diagnostisch algoritme maakt gebruik van routine laboratorium testen zodat toepassing in alle ziekenhuizen mogelijk is. Bij een score van 5 of meer wordt de “diagnose” ernstige DIS gesteld.

### Algoritme voor ernstige DIS bij patiënten die in aanmerking komen voor toediening van aPC.

- De patiënt komt in aanmerking voor toediening van aPC op basis van de overige in- en exclusiecriteria.  
Ga alleen verder indien het antwoord is: ja.
- Bepaal: trombocytenaantal, prothrombine tijd (PT), fibrinogeen, soluble fibrine monomeren (SFM) of fibrine degradatie producten (FDP) of D-dimeren.
- Scoor de testresultaten
  - trombocytenaantal  
(≥ 100 = 0; < 100 = 1; < 50 = 2)  
(x 1000/mm<sup>3</sup>)
  - verhoogde fibrine-gerelateerde marker (bijv. fibrine degradatie producten, soluble fibrine monomeren of D-dimeren) (geen verhoging: 0; matige toename: 1; sterke toename: 2)  
[graad afhankelijk van lokaal bepaalde waarden]
  - verlengde PT  
(< 3 sec. = 0; ≥ 3 sec. en < 6 sec. = 1 ; ≥ 6 sec. = 2)
  - fibrinogeen spiegel

(≥ 1,0 gram/l = 0; < 1,0 gram/l = 1)

Bepaal de som van de scores. Bij score ≥ 5: diagnose ernstige DIS.

### Significante aanvullingen

Ten opzichte van de eerdere gepubliceerde conceptrichtlijn<sup>1</sup> zijn nog een tweetal significante aanvullingen toegevoegd:

- Patiënten komen in aanmerking voor aPC (Xigris®) indien het toegediend kan worden binnen 48 uur na het stellen van de diagnose sepsis en binnen 24 uur na het ontstaan van ernstige sepsis (sepsis en 2 of meer falende of disfunctionerende orgaansystemen) waarbij wordt voldaan aan de overige inclusiecriteria. Deze aanvulling volgt uit de in de oorspronkelijke studie gehanteerde criteria.
- Patiënten met een ernstig beperkte levensverwachting, op basis van overige aandoeeningen, komen niet in aanmerking voor toediening van aPC (Xigris®), aangezien het potentiële voordeel van gewonnen levensjaren door aPC voor deze categorie patiënten verwaarloosbaar is.

## Samenvatting Definitieve NVIC Conceptrichtlijnen toepassing drotrecogin alpha, geactiveerd proteïne C (aPC) bij de behandeling van ernstige sepsis

### Uitgangspunten:

- Veilige toepassing is van groot belang.
- Wereldwijd bestaat nog beperkte ervaring met aPC.
- De “waarheid” over de effectiviteit van aPC is met de beschikbaarheid van één gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie (nog) niet zeker.
- Liever in de toekomst indicaties uitbreiden en exclusiecriteria schrappen dan in de toekomst indicaties moeten versmallen door onverwachte & onvoorziene (bloedings)complicaties.
- Subgroep (post-hoc) analyse en logistische regressie analyse wordt – ondanks bekende bezwaren – betrokken op de richtlijnen.
- aPC is een adjuvante behandeling bij de behandeling van ernstige sepsis. De gebruikelijke Intensive Care geneeskundige behandeling staat op de voorgrond.
- Oorspronkelijke criteria van de hoeksteenstudie zijn zoveel mogelijk overgenomen.

De gegeven richtlijnen kunnen overeenkomstig de waarderingsystemen van de NVIC

Commissie Richtlijnontwikkeling als **level I bewijs, 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.
- Toediening van aPC is mogelijk binnen 48 uur na het stellen van de diagnose sepsis en binnen 24 uur na het ontstaan van ernstige sepsis (sepsis en 2 of meer falende of disfunctionerende orgaansystemen) waarbij wordt voldaan aan de overige inclusiecriteria.

Patiënten met een *indicatie voor behandeling met aPC hebben de volgende symptomen of kenmerken* (voor definities zie appendix 1):

- Afwezigheid van een beperkte levensverwachting (los van de ernstige sepsis)
- Alle van de volgende vijf 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 door sepsis geïnduceerde disfunctionerende orgaansystemen of shock.
  - APACHE II score ≥ 25 op enig moment in de huidige ziekteperiode voorafgaande aan de voorgenomen toediening van aPC.
  - Ernstige DIS

**Patiënten waarbij behandeling met aPC kan worden overwogen hebben de volgende symptomen of kenmerken** (voor definities zie appendix 1):

1. Afwezigheid van een beperkte levensverwachting (los van de ernstige sepsis)
2. Alle van de volgende vijf kenmerken:
  - A. Bekende of verdenking op infectie, gebaseerd op klinische verschijnselen waarbij één of meer infectiecriteria positief zijn.
  - B.  $\geq 3$  tekenen van systemische ontsteking volgens de gemodificeerde SIRS criteria.
  - C.  $\geq 2$  door sepsis geïnduceerde disfunctionerende orgaansystemen of shock.
  - D. APACHE II score  $\geq 25$  op enig moment in de huidige ziekteperiode voorafgaande aan de voorgenomen toediening van aPC.
  - E. Afwezigheid van ernstige DIS

#### 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.
- Intracraniale chirurgie of trauma capitis  $< 3$  maanden.
- Bekende intracraniale afwijking (AV-malformatie, aneurysma, RIP).
- Bekende hypercoagulabiliteit. (o.a. proteïne C, proteïne S deficiëntie).
- (Spontaan) trombocytenaantal  $\leq 30.000 / \text{mm}^3$  bij aanvang van de voorgenomen infusie [dus niet: trombocytenaantal na transfusie van trombocytensuspensie].
- Recente ( $< 3$  maanden) gediagnosticeerde longembolie of diepe veneuze thrombose (DVT).

- Verwachte levensverwachting  $< 28$  dagen (om andere redenen dan de sepsis).
- HIV infectie met CD4 cellen  $\leq 50 / \text{mm}^3$ .
- Voorgeschiedenis van hart-, lever-, long-, darm-, beenmerg-, of pancreastransplantatie.
- 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 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 exclusiecriteria bereikt wordt, bijvoorbeeld bij tekenen actieve bloeding:
  - Beëindig infusie vroegtijdig indien trombocyten aantal  $< 30.000 / \text{mm}^3$
  - Beëindig infusie vroegtijdig indien trombocytenaantal  $> 30.000 / \text{mm}^3$  waarbij dit is bereikt na trombocyten-transfusie en het trombocyten aantal  $< 30.000 / \text{mm}^3$  is geweest
  - Beëindig infusie vroegtijdig indien er tekenen zijn of verdenking is op intracerebrale bloeding [in de 1B tekst is vermeld<sup>4</sup> dat trombocyten  $< 30.000 / \text{mm}^3$  (zelfs als het aantal

trombocyten is verhoogd na transfusies) als een absolute contra-indicatie wordt gezien. In dezelfde tekst wordt bij waarschuwingen de volgende zinsnede gebruikt: Als opeenvolgende metingen van coagulopathie (incl. bepaling aantal trombocyten) ernstige of verergerende coagulopathie aangeven, dient het risico van doorgaan met de infusie te worden afgewogen tegen de te verwachten voordelen. De commissie adviseert dat de individuele arts in die individuele gevallen deze afweging maakt]

- Onderbreek de infusie 1 uur voorafgaande aan voorgenomen percutane procedures. 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.

#### Referenties

1. Girbes ARJ, Bakker J, van Deuren M, van Leeuwen SJ, van Zanten ARH. NVIC conceptrichtlijn toepassing drotrecogin alpha, geactiveerd proteïne C (aPC) bij de behandeling van ernstige sepsis. NJCC, 2002; 6:41-45
2. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, Vincent JL, Macias WL, Bernard GR; PROWESS Investigators. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1):12-9.
3. <http://www.isth.org/>
4. 1B-tekst Xigris, augustus 2002.

De Voorzitter van de NVIC Commissie Richtlijnonwikkeling aPC Prof. Dr. A.R.J. Girbes verklaart dat er voor deze richtlijn geen conflict of interest bestaat.

## Bijlage

### Waarderingsystematiek literatuur NVIC Commissie Richtlijnontwikkeling

De literatuur wordt gewaardeerd volgens 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-gerandomi-

- seerd maar wel gecontroleerd klinisch onderzoek bij de juiste patiëntengroep: cohortstudies, patiënt-controleonderzoek
- IV niet-gerandomiseerde historische controles en de mening van deskundigen
- V case reports, ongecontroleerde studies, de mening van deskundigen

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

- A indien ondersteund door tenminste 2 onderzoeken van niveau I
- B indien ondersteund door 1 onderzoek van niveau I
- C indien alleen ondersteund door onderzoeken van niveau II
- D indien ondersteund door minimaal 1 onderzoek van niveau III
- E alleen ondersteund door onderzoek van niveau IV en V

Aanbevelingen van niveau A dienen te worden gevolgd omdat is aangetoond dat de patiënt voordeel van de behandeling ondervindt. Het niet opvolgen van deze aanbevelingen kan de patiënt schade berokkenen. Aanbevelingen van niveau B geven aan dat de patiënt waarschijnlijk baat heeft bij de therapie, maar dat verslechtering niet is uitgesloten. Een aanbeveling van niveau C betekent dat niet bewezen is dat de patiënt baat heeft bij de therapie. Aanbevelingen van niveau D en E laten ruimte voor persoonlijke interpretatie door individuele professionals omdat deze zijn gebaseerd op niet gerandomiseerd onderzoek, case reports en de meningen van deskundigen in het vakgebied.

## Appendix 1. Definities van inclusie criteria

### Infectiecriteria

- aanwezigheid van leukocyten in een normaaliter 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  $\text{PaCO}_2 \leq 32$  mm Hg (= 4,3 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  $\leq 90$  mm Hg of gemiddelde arteriële bloeddruk  $\leq 70$  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  $\leq 0,5$  ml/kg/uur gedurende 1 uur, ondanks adequate volume resuscitatie.
- Respiratoir falen:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$  (mm Hg) (= 33,3 kPa) in de aanwezigheid van andere orgaansystemen die falen of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  (mm Hg) (= 26,6 kPa) indien de long het enige falende orgaan-systeem 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  $\geq 5,0$  mmol/l in combinatie met plasma lactaat gehalte  $\geq 1,5$ x de bovenwaarde van normaal.