

# **Richtlijn**

## **Sepsis bij volwassenen in prehospitalale en SEH-fase**

Nijmegen  
Februari 2012  
Definitief

## Verantwoordelijke instanties

Ontwikkellende instanties van deze richtlijn zijn Ambulancezorg Nederland, de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen en de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen.

Ambulancezorg Nederland

Veerallee 68

Postbus 489

8000 AL Zwolle

Website: [www.ambulancezorg.nl](http://www.ambulancezorg.nl)

E-mail: [info@ambulancezorg.nl](mailto:info@ambulancezorg.nl)

Telefoon: 038 422 57 72



Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN)

Lectoraat Acute Intensieve Zorg

Postbus 6960

6503 GL Nijmegen

Website: [www.han.nl](http://www.han.nl) of [www.laiz.nl](http://www.laiz.nl)

E-mail: [Remco.Ebben@han.nl](mailto:Remco.Ebben@han.nl)

Telefoon: 024 353 07 17



Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen (NVSHV)

Dorpsweg 74

1631 DH Oudendijk

Website: [www.nvshv.nl](http://www.nvshv.nl)

E-mail: [info@nvshv.nl](mailto:info@nvshv.nl)



Deze versie is tot stand gekomen door Ambulancezorg Nederland in samenwerking met de volgende beroepsverenigingen:

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Postbus 3231

3502 GE Utrecht

Website: [www.nhg.artsenet.nl](http://www.nhg.artsenet.nl)

E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)

tel (030) 282 35 00



Nederlandse Vereniging van Medisch Managers Ambulancezorg (NVMMA)

Postadres: RDOG Hollands-Midden

T.a.v. drs. J. de Nooij

Postbus 121

2300 AC Leiden

Website: [www.nvmma.nl](http://www.nvmma.nl)



Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)

Postbus 8003

3503 RA Utrecht

Website: [www.nvsha.nl](http://www.nvsha.nl)

E-mail: [bureau@nvsha.nl](mailto:bureau@nvsha.nl)

Telefoon: 030 686 87 63



Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC)

Horapark 9

6717 LZ Ede

Website: [www.nvic.nl](http://www.nvic.nl)

E-mail: [post@nvic.nl](mailto:post@nvic.nl)

Telefoon: 0318 69 33 37



V&VN Ambulancezorg

Churchillaan 11

Postbus 8212

3503 RE Utrecht

Website: [www.beroepsverenigingambulancezorg.nl](http://www.beroepsverenigingambulancezorg.nl)

E-mail: [info@beroepsverenigingambulancezorg.nl](mailto:info@beroepsverenigingambulancezorg.nl)

Telefoon: 030 291 89 00



Ondersteuning bij de richtlijnontwikkeling is geleverd door:

CBO

(vanaf 01-03-2011)

Postbus 20064

3502 LB Utrecht

Website: [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)

E-mail: [mwr@cbo.nl](mailto:mwr@cbo.nl)

Telefoon: 030 284 39 20



Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging (LEVV)

(tot en met 31-12-2010)

Postbus 3135

3502 GC Utrecht

Website: [www.levv.nl](http://www.levv.nl)

E-mail: [info@levv.nl](mailto:info@levv.nl)

Telefoon: 030 291 90 39

LEVV Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging



De ontwikkeling van de richtlijn Sepsis is gesubsidieerd vanuit het programma Spoedzorg (projectnummer 82712001) van Zorg Onderzoek Nederland en Medische Wetenschappen (ZonMw).

ZonMw

Postbus 93 245

2509 AE Den Haag

Website: [www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)

E-mail: [info@zonmw.nl](mailto:info@zonmw.nl)

Telefoon: 070 349 51 11



Deze richtlijn kunt u citeren als:

Ambulancezorg Nederland & Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen. 2012.  
Richtlijn Sepsis bij volwassenen in de prehospitalen en SEH-fase.

De richtlijn is te bekijken en downloaden op:

[www.nvshv.nl](http://www.nvshv.nl)

[www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)

## Inhoudsopgave

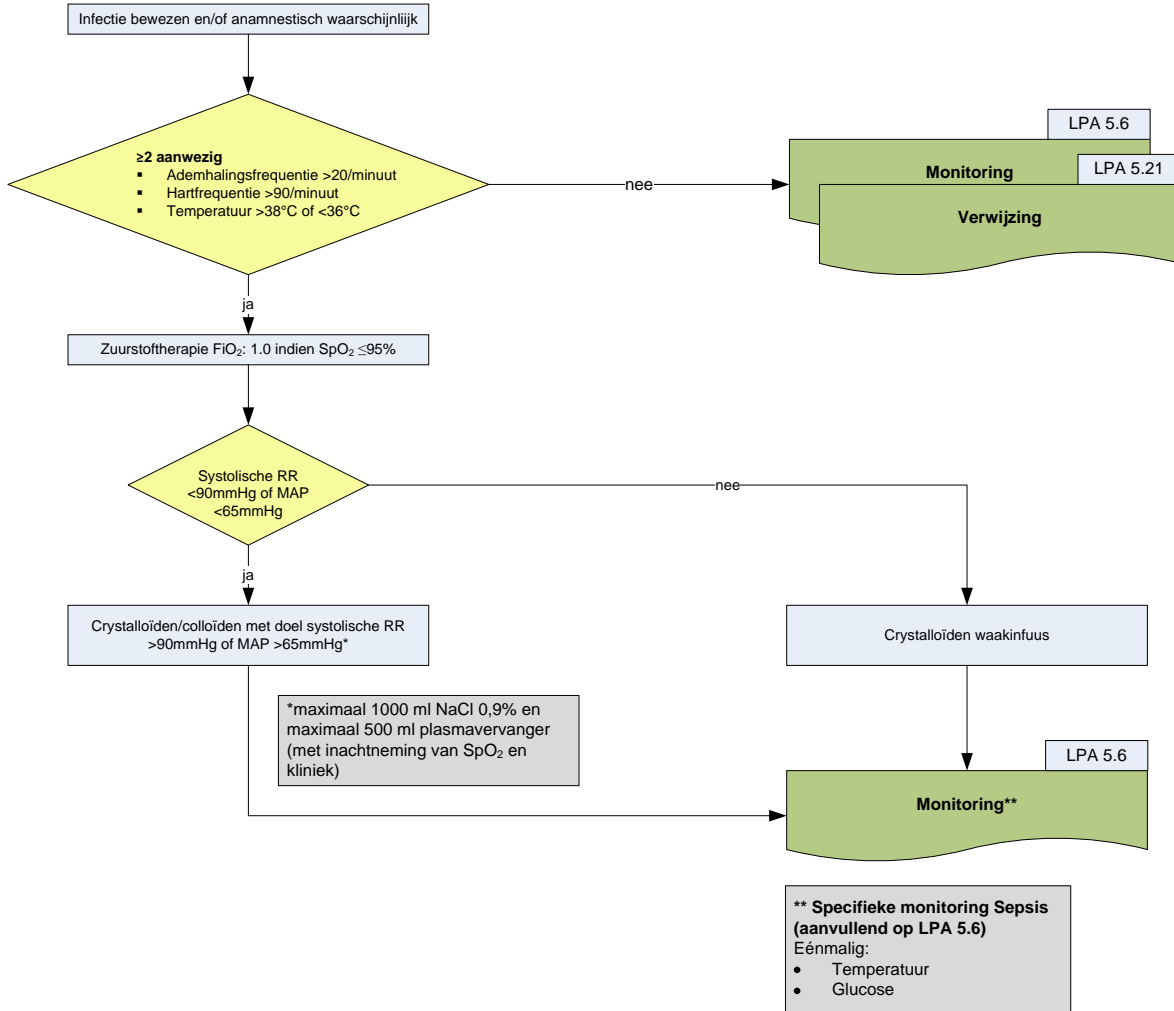
Verantwoordelijke instanties .....	2
Inhoudsopgave .....	5
Protocol sepsis ambulance .....	8
Protocol sepsis SEH .....	9
Samenstelling projectgroep .....	10
Samenstelling expertgroep .....	11
1 Inleiding .....	13
1.1 Achtergrond .....	13
1.2 Doelstelling .....	14
1.3 Beoogde richtlijngebruikers .....	14
1.4 Patiëntenpopulatie .....	14
1.5 Afbakening .....	14
1.6 Onafhankelijkheid .....	14
1.7 Juridische betekenis .....	15
1.8 Leeswijzer .....	15
1.9 Autorisatie .....	15
1.10 Eigenaarschap en herziening .....	15
2 Methodiek .....	16
2.1 EBRO-methode .....	16
2.2 Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen .....	16
2.3 Literatuurreview .....	16
2.4 Expertbijeenkomsten .....	17
2.5 Commentaarfase .....	17
2.6 Proefimplementatie .....	18
3 Herkenning en diagnostiek van sepsis .....	19
3.1 Uitgangsvraag .....	19
3.2 Zoeken en selecteren literatuur .....	19
3.3 Wetenschappelijke onderbouwing .....	19
3.4 Conclusies diagnostiek .....	21

3.5	Overige overwegingen.....	22
3.6	Aanbevelingen diagnostiek.....	26
4	Monitoring.....	29
4.1	Uitgangsvraag.....	29
4.2	Zoeken en selecteren literatuur.....	29
4.3	Wetenschappelijke onderbouwing.....	29
4.4	Conclusies monitoring.....	30
4.5	Overige overwegingen.....	31
4.6	Aanbevelingen monitoring.....	33
5	Behandeling.....	36
5.1	Uitgangsvraag.....	36
5.2	Zoeken en selecteren literatuur.....	36
5.3	Wetenschappelijke onderbouwing.....	36
5.4	Conclusies behandeling.....	37
5.5	Overige overwegingen.....	37
5.6	Aanbevelingen.....	40
6	Interne indicatoren.....	42
	Bijlage A Definities en verklarende woordenlijst.....	51
	Bijlage B Knelpuntenanalyse.....	53
	Doelstelling.....	53
	Werkwijze.....	53
	Steekproef.....	53
	Respons.....	53
	Resultaten.....	53
	Bijlage C Verantwoording systematische literatuurreview.....	56
	Doelstelling.....	56
	Databases.....	56
	Zoekstrategie.....	56
	Selectie criterium systematische literatuurreview.....	58
	Resultaten systematische literatuurreview.....	59
	Bijlage D Evidencetabellen herkenning en diagnostiek.....	62

Bijlage E Evidencetabel monitoring .....	68
Bijlage F Evidencetabellen interventies .....	73
Bijlage G Beoordeling methodologische kwaliteit en indeling conclusies naar bewijsniveau .....	77
Beoordeling methodologische kwaliteit .....	77
Bewijskracht van de conclusie .....	78
Bijlage H Zoekactie richtlijnen .....	79
Websites .....	79
Bijlage I AGREE-instrument .....	80
Bijlage J Kwaliteit richtlijnen .....	81

# Protocol sepsis ambulance

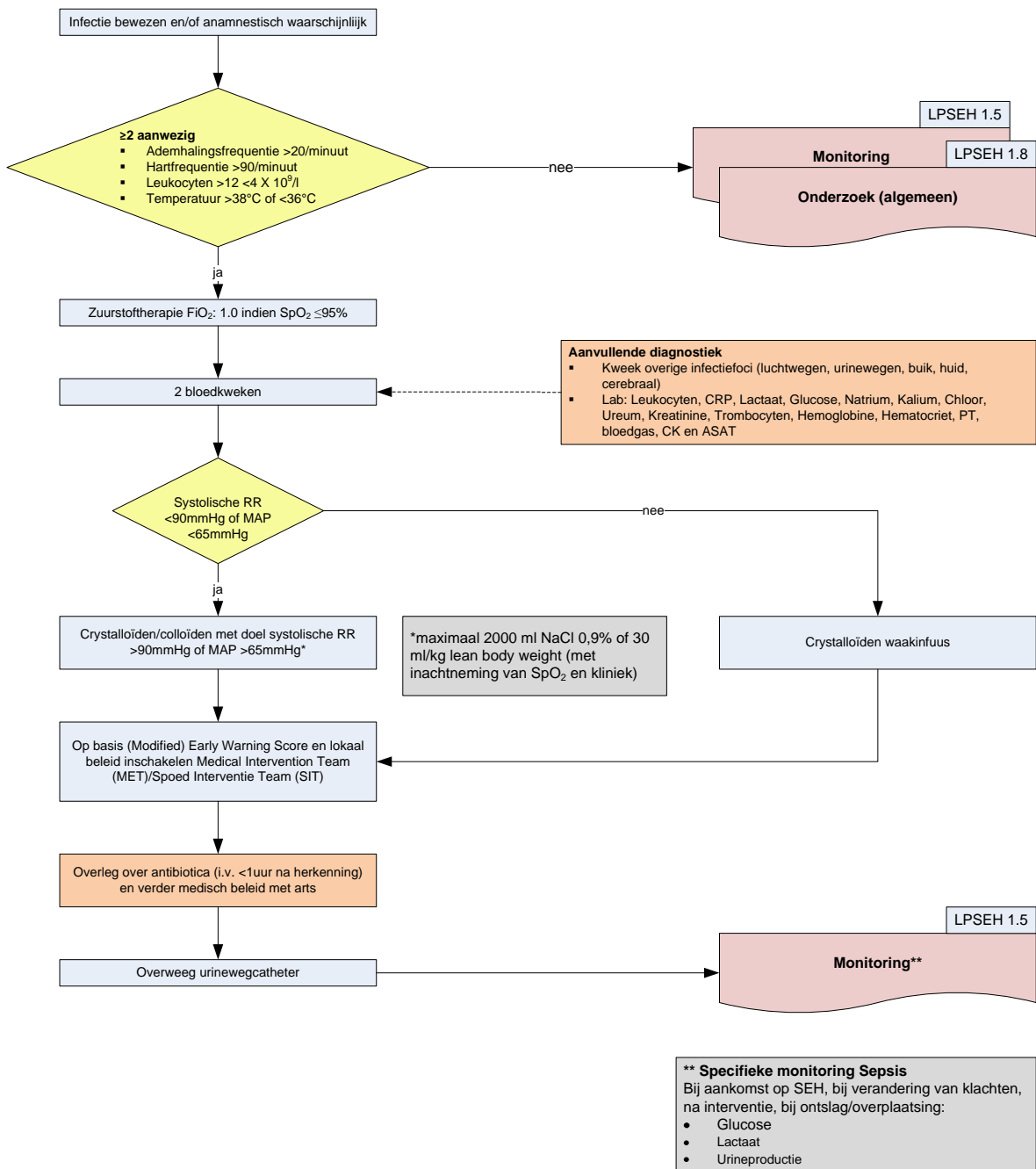
## Nr. Sepsis bij volwassenen (ambulance)





# Protocol sepsis SEH

## Nr. Sepsis bij volwassenen (SEH)



## Samenstelling projectgroep

R.H.A. Ebben MSc

Onderzoeker Lectoraat Acute Intensieve Zorg  
Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Mw. drs. B.M. Dijkstra

Onderzoeker Lectoraat Acute Intensieve Zorg  
Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Dr. T. Kuijpers

Senior adviseur Richtlijnontwikkeling  
CBO  
(vanaf 01-03-2011)

Mw. drs. E. Poot

Senior adviseur Richtlijnen en Indicatoren  
Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging (LEVV)  
(tot en met 31-12-2010)

Mw. dr. L.C.M. Vloet (projectleider)

Lector Acute Intensieve Zorg  
Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

## Samenstelling expertgroep

### Onafhankelijk voorzitter

Dr. R.A. Lichtveld

Medisch manager

Regionale Ambulance Voorziening Utrecht

### Afgevaardigden beroepsverenigingen

Drs. M. de Bont

Spoedeisende hulp arts

Erasmus MC Rotterdam

Afgevaardigde namens de Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen

Drs. Gerrit Jan Eggink

Medisch manager

Regionale Ambulance Voorziening IJsselland

Afgevaardigde namens de Nederlandse Vereniging van Medisch Managers Ambulancezorg

B. Goosselink MANP

Verpleegkundig specialist acute zorg

Regionale Ambulance Voorziening IJsselland

Afgevaardigde namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Ambulancezorg

Dr. P.M. van Grunsven

Medisch manager

Regionale Ambulance Voorziening Gelderland Zuid

Afgevaardigde namens de Nederlandse Vereniging van Medisch Managers Ambulancezorg

Mw. A. Knook

Spoedeisende hulp verpleegkundige

Amphia ziekenhuis Breda

Afgevaardigde namens de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen

Drs. P. Mout

Huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG, projectleider Spoed

Afgevaardigde namens het Nederlands Huisartsen Genootschap

Mw. drs. N. Vieleers

Internist-intensivist

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam

Afgevaardigde namens de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

Sepsis is de aanwezigheid of een vermoeden van een gegeneraliseerde ontstekingsreactie (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)) met als oorzaak een infectie. SIRS is aanwezig indien de patiënt aan twee of meer van onderstaande criteria voldoet:

1. Ademfrequentie >20 ademhalingen per minuut of PaCO<sub>2</sub> <4,3 kPa (<32 mmHg)
2. Hartfrequentie >90 slagen per minuut
3. Temperatuur >38°C of <36°C
4. Leukocyten >12 of <4 x10<sup>9</sup>/l

(Nguyen et al., 2006; VMS Veiligheidsprogramma, 2009a).

Sepsis kent verschillende gradaties, zie Figuur 1.

Figuur 1. Gradaties van sepsis	
Gradatie	Definitie
Sepsis	Infectie + ≥ 2 SIRS-criteria
Ernstige sepsis	Sepsis + hypoperfusie + orgaandisfunctie
Septische shock	Ernstige sepsis + sepsis geïnduceerde hypotensie (systolische bloeddruk <90 mmHg, MAP <65 mmHg of daling systolische bloeddruk ≤ 40 mmHg) ondanks adequate crystalloïde volumeresuscitatie van 20-40 ml/kg.

(Dellinger et al., 2008; VMS Veiligheidsprogramma, 2009b)

Jaarlijks overlijden naar schatting 3.500 patiënten ten gevolge van sepsis (VMS Veiligheidsprogramma, 2009a). Omdat sepsis moeilijk te herkennen is, wordt de behandeling vaak (te) laat gestart. Vroege herkenning van sepsis vergroot de kansen op succesvolle behandeling. Patiënten met sepsis kunnen zich overal in de spoedzorg presenteren. Belangrijk is dat het handelen van ketenpartners op elkaar is afgestemd, zodat sepsis zo vroeg mogelijk wordt gediagnosticeerd en behandeld.

Momenteel bevatten zowel het Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA) versie 7.2 (Ambulancezorg Nederland, 2011) als het Landelijk Protocol Spoedeisende Hulp (LPSEH) versie 1.0 (Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen, 2006) een protocol voor septische shock. Beide protocollen zijn gebaseerd op consensus. Om beide protocollen verder te ontwikkelen tot één ketenbreed, evidence-based protocol voor ambulance en spoedeisende hulp (SEH), is het Lectoraat Acute Intensieve Zorg in samenwerking met de betrokken beroepsorganisaties uit de spoedzorg gestart met het project 'Ketenbrede Landelijke Protocollen Spoedzorg' (KLPS-project). Dit project heeft als doel drie ketenbrede landelijke protocollen spoedzorg voor de ambulance en SEH te ontwikkelen, die waar mogelijk aansluiten op de NHG-standaarden. Het protocol Sepsis is één van de drie ketenbrede landelijke protocollen spoedzorg voor ambulance en SEH die worden ontwikkeld binnen het KLPS-project. Als achtergrond voor het protocol is deze richtlijn ontwikkeld.

## **1.2 Doelstelling**

De richtlijn heeft als doelstelling de herkenning, diagnostiek, monitoring en behandeling van sepsis in de prehospital ambulanciezorg en de intramurale SEH-zorg eenduidiger te maken en te standaardiseren.

## **1.3 Beoogde richtlijngebruikers**

De richtlijn is primair bedoeld voor verpleegkundigen werkzaam op de ambulance en op de SEH. Met het oog op de nieuwe opleiding bachelor Medische hulpverlening kan waar 'verpleegkundige' staat ook 'medisch hulpverlener' worden gelezen. Getracht is deze richtlijn te laten aansluiten bij de NHG-standaarden zoals gebruikt in de huisartsenzorg.

## **1.4 Patiëntenpopulatie**

Deze richtlijn is van toepassing op volwassen patiënten (>18 jaar) met een gradatie van sepsis in de prehospital en SEH-setting. Voor het gemak wordt in het vervolg van de richtlijn gesproken over patiënten met sepsis. Patiënten zijn niet betrokken geweest bij de totstandkoming van de richtlijn aangezien deze patiënten moeilijk te identificeren en traceren waren.

## **1.5 Afbakening**

De richtlijn richt zich op de prehospital ambulanciezorg en SEH-setting. Diagnostiek, verwijzing en behandeling in de huisartsenpraktijk, op de huisartsenpost, intensive care en andere afdelingen valt niet binnen de reikwijdte van deze richtlijn.

## **1.6 Onafhankelijkheid**

De leden van de projectgroep en de expertgroep hebben onafhankelijk gehandeld en waren vrij van financiële of zakelijke belangen betreffende het onderwerp van deze richtlijn. De leden van de expertgroep hebben een belangenverklaring ingevuld, deze verklaringen zijn in te zien bij het Lectoraat Acute Intensieve Zorg van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Ook de opvattingen en belangen van de financierende organisatie (ZonMw) hebben geen invloed gehad op het proces van de richtlijnontwikkeling en de daaruit voortvloeiende resultaten.

### **1.7 Juridische betekenis**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar evidence-based inzichten en aanbevelingen waaraan zorgprofessionals zich dienen te houden. Zorgprofessionals kunnen indien nodig afwijken van de richtlijn, aangezien de aanbevelingen zijn gebaseerd op de 'gemiddelde patiënt'. Als de situatie van de patiënt dat vereist, is afwijken van de richtlijn noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

### **1.8 Leeswijzer**

De richtlijn is zo opgebouwd dat ieder hoofdstuk afzonderlijk te lezen is. Bij de volgorde van de hoofdstukken is rekening gehouden met de volgorde van het zorgproces: diagnostiek, monitoring en behandeling. Veel voorkomende afkortingen en definities zijn opgenomen in Bijlage A.

### **1.9 Autorisatie**

Conform de procedure 'protocolontwikkeling ambulancezorg' is de richtlijn in februari 2012 ter autorisatie aangeboden bij Ambulancezorg Nederland (AZN) en de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen. De procedure is te downloaden op:  
<http://www.ambulancezorg.nl/nederlands/pagina/2651/procedures.html>

### **1.10 Eigenaarschap en herziening**

Ambulancezorg Nederland (AZN) en de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen (NVSHV) zijn eigenaar en daarmee de verantwoordelijke instanties voor herziening van de richtlijn. De richtlijn is vastgesteld door AZN en de NVSHV en heeft een geldigheidsduur van vijf jaar. Indien hiertoe aanleiding is, bijvoorbeeld bij nieuwe inzichten door wetenschappelijk onderzoek of veranderingen in de organisatie van de spoedzorg, wordt eerder overgegaan tot herziening.

## 2 Methodiek

### 2.1 EBRO-methode

Voor de ontwikkeling van de richtlijn sepsis is gebruik gemaakt van 'de methode voor evidence-based richtlijn ontwikkeling', de EBRO-methode (CBO, 2007). Dit hoofdstuk beschrijft de stappen van de EBRO-methode die zijn genomen om te komen tot de richtlijn. Een verklarende woordenlijst is opgenomen in Bijlage A.

### 2.2 Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Om de richtlijn te laten aansluiten bij de behoeften van de dagelijkse praktijk is een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Hierbij werden problemen geïdentificeerd die spoedeisende hulp (SEH)- en ambulanceverpleegkundigen, SEH-artsen en Medisch Managers Ambulancezorg (MMA) ervaren rondom patiënten met sepsis. Om de knelpunten te identificeren zijn digitale vragenlijsten verstuurd naar 50 leden van de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen (NVSHV), 50 leden van de Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA), 50 leden van V&VN Ambulancezorg en alle leden van de Nederlandse Vereniging van Medisch Managers Ambulancezorg (NVMMA). De werkwijze en resultaten van de knelpuntenanalyse zijn opgenomen in Bijlage B. Mede op basis van de resultaten van deze knelpuntenanalyse zijn de volgende uitgangsvragen opgesteld:

- 1) Op basis van welke parameters/criteria kan een patiënt met sepsis in de prehospital fase worden herkend en in de SEH-fase worden gediagnosticeerd?
- 2) Welke parameters/criteria kunnen het beste worden gemonitord bij een patiënt met sepsis in de prehospital en SEH-fase? Wat zijn afkappunten van deze parameters/criteria om te interveniëren?
- 3) Welke interventies kunnen het beste worden toegepast bij een patiënt met sepsis in de prehospital en SEH-fase?

### 2.3 Literatuurreview

Op basis van de uitgangsvragen zijn systematische literatuurreviews uitgevoerd. De verantwoording van de systematische literatuurreviews (zoekstrategieën, databases, limits, inclusiecriteria en methodologische beoordeling) is opgenomen in Bijlage C. Artikelen die overbleven na ontdebelling zijn geselecteerd op titel en samenvatting. Overgebleven artikelen zijn vervolgens *full text* beoordeeld. Artikelen die overbleven na *full text* beoordeling zijn beoordeeld op hun methodologische kwaliteit aan de hand van methodologische beoordelingsformulieren van het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). De ingevulde beoordelingsformulieren zijn op te vragen bij het Lectoraat Acute Intensieve Zorg van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen.



De hierna overgebleven artikelen zijn geïncorporeerd en uitgewerkt in evidencetabellen, die zijn opgenomen in Bijlage D, E en F. Aan de hand van deze evidencetabellen zijn de resultaten en conclusies beschreven van de systematische literatuurreviews. Als uitgangspunt voor de toekenning van conclusies naar niveau van wetenschappelijk bewijs is de indeling van het CBO gehanteerd (zie Bijlage G). Nadat overige overwegingen zijn geformuleerd, zijn als laatste stap de aanbevelingen geformuleerd, waarop de ketenprotocollen zijn gebaseerd.

Voorafgaand aan de systematische literatuurreviews is gezocht naar bestaande richtlijnen met als onderwerp sepsis in de prehospital en SEH-setting. Websites waarop is gezocht staan weergegeven in Bijlage H. De richtlijnen zijn beoordeeld op hun methodologische kwaliteit middels het AGREE-instrument (Bijlage I). De uitkomst van deze kwaliteitsbeoordeling staat in Bijlage J.

## **2.4 Expertbijeenkomsten**

De expertgroep bestond uit een onafhankelijk voorzitter, een ambulanceverpleegkundige, een SEH-verpleegkundige, een huisarts, een internist-intensivist, een medisch manager ambulancezorg, een SEH-arts en een senior adviseur richtlijnontwikkeling.

De expertgroep is driemaal bijeengekomen. Tijdens de eerste bijeenkomst zijn de uitkomsten van de knelpuntenanalyse gepresenteerd en besproken. Op basis van deze uitkomsten en de expertise van de expertgroep zijn de uitgangsvragen voor het literatuuronderzoek geformuleerd en vastgesteld.

Tijdens de tweede bijeenkomst zijn het literatuuronderzoek en de conceptrichtlijn besproken, waarna aanbevelingen zijn geformuleerd. Op basis van de aanbevelingen zijn de huidige protocollen septische shock uit het Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA) en het Landelijk Protocol Spoedeisende Hulp (LPSEH) aangepast en geïntegreerd tot ketenprotocollen sepsis voor de prehospital en SEH-setting. De opmerkingen uit de tweede bijeenkomst werden verwerkt en zijn ter goedkeuring digitaal voorgelegd aan de expertgroep.

Tijdens de slotbijeenkomst van de expertgroep in januari 2012, is het commentaar uit de commentaarronde en de proefimplementatie besproken en verwerkt. Hierna is de definitieve richtlijn vastgesteld en ter autorisatie aangeboden aan de organisaties/verenigingen zoals beschreven in paragraaf 1.9.

## **2.5 Commentaarfase**

Van 23 augustus tot en met 8 oktober 2011 heeft een commentaarronde bij de betrokken beroepsverenigingen plaatsgevonden.

De conceptrichtlijn is becommentarieerd door de Nederlandse Vereniging Spoedeisende van Hulp Artsen (NVSHA), de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen (NVSHV), V&VN Ambulancezorg, het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) en de Nederlandse Vereniging van Medisch Managers Ambulancezorg

(NVMMA). Gegevens uit de commentaarronde zijn verwerkt in de overige overwegingen.

## **2.6 Proefimplementatie**

Voordat de richtlijn en het protocol ter autorisatie werden aangeboden aan de beroepsverenigingen, is de toepasbaarheid en bruikbaarheid van de conceptprotocollen 'Sepsis' getoetst. De proefimplementatie vond plaats op 28 en 29 november 2011 en had de vorm van simulaties: ambulanceteams van de RAV Gelderland Zuid en SEH-teams van het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis en het UMC St Radboud werkten in een simulatiesetting met het conceptprotocol. Gegevens uit de proefimplementatie zijn verwerkt in de overige overwegingen.

## 3 Herkenning en diagnostiek van sepsis

### 3.1 Uitgangsvraag

Op basis van welke parameters/criteria kan een patiënt met sepsis in de prehospitalale fase worden herkend en in de spoedeisende hulp (SEH)-fase worden gediagnosticeerd?

### 3.2 Zoeken en selecteren literatuur

#### Richtlijnen

Uit de richtlijnzoekactie zijn twee documenten geïdentificeerd die worden gebruikt bij de overige overwegingen om te komen tot aanbevelingen voor herkenning en diagnostiek.

#### Systematische reviews

Er zijn geen systematische literatuurreviews geïdentificeerd. Wel is een niet-systematische review gevonden, die wordt gebruikt bij de overige overwegingen om te komen tot aanbevelingen voor herkenning en diagnostiek.

#### Artikelen

Met de systematische zoekactie voor uitgangsvragen (1) en (2) (diagnostiek en monitoring) werden 67 artikelen geïdentificeerd. Na selectie op titel en samenvatting bleven veertien artikelen over, waarvan tien artikelen overbleven na *full text* selectie. Hiervan zijn vier artikelen gebruikt voor de beantwoording van uitgangsvraag (1), zie Bijlage D voor de evidencetabel. Alle artikelen betroffen patiënten op de SEH. De expertgroep heeft acht aanvullende artikelen aangedragen die worden gebruikt bij de overige overwegingen om te komen tot aanbevelingen voor herkenning en diagnostiek.

### 3.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Twee artikelen beschreven diagnostische eigenschappen van de biomarkers interleukine-6 (IL-6), interleukine-8 (IL-8), interleukine-2 receptor (sIL-2R) en neutrofiel CD 64 (Aalto, Takala, Kautiainen, & Repo, 2004; Davis, Olsen, Ahmad, & Bigelow, 2006). Op advies van de expertgroep zijn deze biomarkers niet opgenomen in de richtlijn aangezien zij niet (kunnen) worden bepaald in de huidige, Nederlandse spoedzorgsetting. Een artikel (Jones, Craddock, Tayal, & Kline, 2005) beschreef diagnostische eigenschappen van een hyperdynamische linkerventrikelfunctie van het hart is niet opgenomen in de richtlijn omdat het geen verpleegkundige handeling betreft.

Een cross-sectioneel onderzoek van goede kwaliteit bij patiënten met een vermoedelijke bacteriëmie (n=92) beschrijft diagnostische eigenschappen van de aanwezigheid van een infectiefocus, koorts en de biomarkers C-reefief proteïne (CRP) en procalcitonine met een bloedkweek als referentietest (Aalto et al., 2004). De aanwezigheid van een infectiefocus en aanwezigheid van koorts (temperatuur >38°C) heeft 100% sensitiviteit, 16% specificiteit, 16% positief voorspellende waarde en 100% negatief voorspellende waarde. De biomarker CRP heeft een area under the curve (AUC<sup>ROC</sup>) van 0,85 met afkapwaarde ≥125 mg/l, met 85% sensitiviteit, 81% specificiteit, 42% positief voorspellende waarde en 97% negatief voorspellende waarde.

De biomarker procalcitonine heeft een AUC<sup>ROC</sup> van 0,85 met afkapwaarde ≥0,40 mg/l, met 92% sensitiviteit, 70% specificiteit, 33% positief voorspellende waarde en 98% negatief voorspellende waarde.

Een prospectief, observationeel onderzoek van goede kwaliteit bij patiënten (> 65 jaar) met een vermoede bacteriëmie (n=108) beschrijft diagnostische eigenschappen van procalcitonine en het aantal leukocyten, met een bloedkweek als referentietest (Caterino, Scheatzle, Forbes, & D'Antonio, 2004). De biomarker procalcitonine met afkapwaarde >0,5 µg/ml heeft 57% sensitiviteit, 72% specificiteit, 24% positief voorspellende waarde, 92% negatief voorspellende waarde, positieve likelihood ratio 2,04 en negatieve likelihood ratio 0,60. Met een afkapwaarde >0,2 µg/ml heeft procalcitonine 93% sensitiviteit, 38% specificiteit, 18% positief voorspellende waarde, 97% negatief voorspellende waarde, een positieve likelihood ratio van 1,50 en een negatieve likelihood ratio van 0,18. Leukocytenaantal >11.400/mm<sup>3</sup> of < 4.300/mm<sup>3</sup> heeft 57% sensitiviteit, 55% specificiteit, 16% positief voorspellende waarde, 89% negatief voorspellende waarde, een positieve likelihood ratio van 1,27 en een negatieve likelihood ratio van 0,78. Leukocyten >11.400/mm<sup>3</sup> of < 4.300/mm<sup>3</sup> of >74% neutrofielen of 11% onrijpe vormen heeft 93% sensitiviteit, 11% specificiteit, 15% positief voorspellende waarde, 91% negatief voorspellende waarde, een positieve likelihood ratio van 1,04 en een negatieve likelihood ratio van 0,64.

Een prospectief cohortonderzoek van matige kwaliteit bij patiënten met SIRS-symptomen (n=34) beschrijft diagnostische eigenschappen van de biomarkers procalcitonine en C-reefief proteïne (CRP) en van het aantal leukocyten, met een bloedkweek als referentietest (Guyen et al., 2002). De kwaliteit wordt als matig beoordeeld omdat de gevonden diagnostische eigenschappen niet herleid kunnen worden uit het artikel. Voor procalcitonine beschrijft dit onderzoek een AUC<sup>ROC</sup> van 0,88, met 79% sensitiviteit, 100% specificiteit, 100% positief voorspellende waarde en 79% negatief voorspellende waarde. Voor CRP >5 mg/l beschrijft dit onderzoek een AUC<sup>ROC</sup> van 0,44, met 68% sensitiviteit, 0% specificiteit, 46% positief voorspellende waarde en 0% negatief voorspellende waarde. Tot slot beschrijft dit onderzoek voor een leukocytenaantal >12.000/mm<sup>3</sup> of < 4.000/mm<sup>3</sup> een AUC<sup>ROC</sup> van 0,44, met 47% sensitiviteit, 47% specificiteit, 53% positief voorspellende waarde en 41% negatief voorspellende waarde.

Een secundaire data-analyse van een randomised controlled trial (RCT) van goede kwaliteit bij patiënten met non-traumatische hypotensie (n=103) beschrijft diagnostische eigenschappen van een hyperdynamische linkerventrikelfunctie (LVF) bepaald met echocardiografie, temperatuur en het leukocytenaantal voor de diagnose septische shock (Jones et al., 2005).

Een hyperdynamische LVF heeft 33% sensitiviteit, 94% specificiteit, een positieve likelihood ratio van 5,3 en een negatieve likelihood ratio van 0,7. De temperatuur >38°C of <36°C heeft 33% sensitiviteit, 94% specificiteit, een positieve likelihood ratio van 2,8 en een negatieve likelihood ratio van 0,5. Een leukocytenaantal >12.000/mm<sup>3</sup> of <4.000/mm<sup>3</sup> heeft 64% sensitiviteit, 69% specificiteit, een positieve likelihood ratio van 2,0 en een negatieve likelihood ratio van 0,5. Het logistische predictiemodel beschrijft een odds ratio (OR) van 5,5 voor een hyperdynamische LVF en een OR van 5,8 voor temperatuur voor de diagnose septische shock.

### 3.4 Conclusies diagnostiek

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat een afwijkende temperatuur (&gt;38°C of &lt;36°C), al dan niet gecombineerd met de aanwezigheid van een infectiefocus, matig tot redelijke diagnostische eigenschappen heeft om sepsis te herkennen en te diagnosticeren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit range: 33%-100%</li> <li>• Specificiteit range: 16%-94%</li> <li>• Positief voorspellende waarde: 16%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde: 100%</li> <li>• Positieve likelihood ratio: 2,8</li> <li>• Negatieve likelihood ratio: 0,5</li> <li>• OR: 5,8</li> </ul> <p>B (Aalto et al., 2004; Jones et al., 2005)</p>
----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat een leukocytenaantal in het bloed &gt;12.000/mm<sup>3</sup> of &lt;4.000/mm<sup>3</sup> matig tot redelijke diagnostische eigenschappen heeft om sepsis te herkennen en te diagnosticeren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sup>ROC</sup>: 0,44</li> <li>• Sensitiviteit range: 47-93%</li> <li>• Specificiteit range: 11-69%</li> <li>• Positief voorspellende waarde range: 15-53%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde range: 41-91%</li> <li>• Positieve likelihood ratio range: 1,04-2,0</li> <li>• Negatieve likelihood ratio range: 0,5-0,78</li> </ul> <p>B (Caterino et al., 2004; Jones et al., 2005) C (Guven et al., 2002)</p>
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de biomarker procalcitonine redelijk tot goede diagnostische
----------	---------------------------------------------------------------------------------------

	<p>eigenschappen heeft om sepsis te herkennen en te diagnosticeren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sup>ROC</sup> range: 0,85-0,88</li> <li>• Sensitiviteit range: 57-93%</li> <li>• Specificiteit range: 38-100%</li> <li>• Positief voorspellende waarde range: 18-100%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde range: 79-98%</li> <li>• Positieve likelihood ratio range: 1,50-2,04</li> <li>• Negatieve likelihood ratio range: 0,18-0,60</li> <li>• Afkappunten range: 0,2-0,5 µg/ml</li> </ul> <p>B (Aalto et al., 2004; Caterino et al., 2004) C (Guyen et al., 2002)</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de biomarker C-reactief proteïne (CRP) matig tot goede diagnostische eigenschappen heeft om sepsis te herkennen en te diagnosticeren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sup>ROC</sup> range: 0,44-0,85</li> <li>• Sensitiviteit range: 68-85%</li> <li>• Specificiteit range: 0-81%</li> <li>• Positief voorspellende waarde range: 42-46%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde range: 0-97%</li> <li>• Afkappunt: 125 mg/l</li> </ul> <p>B (Aalto et al., 2004) C (Guyen et al., 2002)</p>
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3.5 Overige overwegingen

De systematische zoekacties hebben onvoldoende wetenschappelijk bewijs van hoge kwaliteit opgeleverd om aanbevelingen enkel op deze resultaten te baseren. De expertgroep is daarom van mening dat deze resultaten aangevuld moeten worden met kennis uit het VMS Veiligheidsprogramma en de internationale Surviving Sepsis Campaign-richtlijn. Om deze kennis te specificeren zijn tevens acht aanvullende artikelen gebruikt.

In 2008 is in Nederland gestart met het VMS Veiligheidsprogramma. Het programma ondersteunt Nederlandse ziekenhuizen in het terugdringen van vermijdbare onbedoelde schade op tien thema's. Eén van deze thema's is 'Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis' (VMS Veiligheidsprogramma, 2009a). Voor dit thema is een praktijkgids ontwikkeld die is gebaseerd op de internationale Surviving Sepsis Campaign-richtlijn (Dellinger et al., 2008; Rivers et al., 2001). Daarnaast beschrijft een niet-systematische literatuurreview aanbevelingen voor de herkenning en diagnostiek van sepsis op de SEH (Nguyen et al., 2006). De documenten zijn door de expertgroep aangemerkt als klinisch en organisatorisch relevant voor de Nederlandse spoedzorg, daarom is de expertgroep op basis van deze documenten gekomen tot de criteria op basis waarvan sepsis kan worden herkend en gediagnosticeerd.

Belangrijk criterium is een bewezen of vermoede infectie, waarvoor wordt aanbevolen kweken af te nemen van alle mogelijke infectiefoci (denk hierbij aan luchtwegen, urinewegen, buik, huid, cerebraal). Hiervan moeten tenminste twee bloedkweken worden afgenomen, waarvan minimaal één percutaan. Deze bloedkweken moeten worden afgenomen voordat antibiotische behandeling wordt gestart. Daarnaast moet van iedere intravasculaire toegang die langer dan 48 uur aanwezig is een bloedkweek worden afgenomen uit elk lumen. Bij het afnemen van de kweken moet rekening worden gehouden met het zo spoedig mogelijk opstarten van antibiotische behandeling, met een tijdslimiet van één uur na herkenning van sepsis: het afnemen van de kweken mag niet leiden tot een significante vertraging van het starten met de antibiotica. Aanvullend wordt aanbevolen beeldvormende diagnostiek te overwegen om het infectiefocus te bepalen.

Naast een bewezen of vermoede infectie moet(en) één of meer van de volgende criteria aanwezig zijn. Hierbij is rekening gehouden met de toepasbaarheid in de prehospitalen en SEH-setting:

#### 1. Algemeen

- Temperatuur  $>38^{\circ}$  of  $<36^{\circ}\text{C}$
- Ademfrequentie  $>20$  ademhalingen/ minuut
- Oedeem of positieve vochtbalans  $>20$  ml/kg/24u
- Bloedglucose  $>7,7$  mmol/l zonder diabetes mellitus

#### 2. Inflamatoir

- Leukocytenaantal in het bloed  $>12.000/\text{mm}^3$  of  $<4.000/\text{mm}^3$
- Normaal aantal leukocyten met  $>10\%$  onrijp
- C-reef proteïne  $>2$  SD boven normaalwaarde
- Procalcitonine  $>2$  SD boven normaalwaarde

#### 3. Hemodynamisch

- Hartfrequentie  $>90$  slagen/ minuut
- Systolische bloeddruk  $<90$  mmHg of mean arterial pressure (MAP)  $<70$  mmHg of daling systolische bloeddruk  $\geq 40$  mmHg. Hierbij merkt de expertgroep op dat de MAP niet standaard in de prehospitalen zorg in Nederland wordt gehanteerd en dat de systolische bloeddruk volstaat.
- Cardiale index  $>3,5$  l/minuut/ $\text{m}^2$  indien echo aanwezig is.

#### 4. Orgaandisfunctie

- Arteriële hypoxie  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$
- Veranderd bewustzijnsniveau
- Oligurie  $<0,5$  ml/kg/uur gedurende tenminste 2 uur
- Verhoging creatinine  $>50$   $\mu\text{mol/l}$

- Stollingsstoornissen INR >1,5 of PTT >60 seconden
- Ileus
- Thrombocytopenie <100 x 10<sup>9</sup>/l
- Hyperbilirubinie >40 mg/l of 70 mmol/l
- Lactaat >4 mmol/l

Op advies van de expertgroep zijn ook de criteria ter herkenning van inadequate circulatie uit het Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA 7.2, 2011) meegenomen om te komen tot aanbevelingen voor herkenning en diagnostiek sepsis. Het gaat hierbij om:

- Hartfrequentie: ≤60/minuut of >100/minuut
- Capillaire refill >2 seconden
- Systolische bloeddruk <90 mmHg
- Perifeer koud, klam, transpireren
- GCS <15 of wegrakingen

Specifiek voor lactaatmeting in de prehospital setting heeft de expertgroep vier aanvullende artikelen aangedragen. Twee studies zijn uitgevoerd in de prehospital setting in Nederland en tonen verbanden tussen afwijkend lactaat en patiëntuitkomsten als mortaliteit en opnameduur op de intensive care (IC) of in het ziekenhuis (Jansen et al., 2008; van Beest et al., 2009). Beide studies beschrijven ook diagnostische eigenschappen met een AUC<sup>ROC</sup> range van 0,69-0,775 en een afkappunten range van 3,2-3,5 mmol/l. Deze diagnostische eigenschappen waren beter dan die van standaard prehospital parameters als MAP, hartfrequentie en SpO<sub>2</sub>. Daarnaast concluderen de auteurs dat implementatie van prehospital lactaatmeting in Nederland haalbaar is.

Twee studies zijn uitgevoerd bij SEH-patiënten met infectie en sepsis. Een prospectieve cohortstudie bij patiënten met infectie beschrijft voor lactaat ≥4 mmol 36% sensitiviteit en 92% specificiteit voor 28-dagen mortaliteit met een AUC<sup>ROC</sup> van 0,67. Lactaat ≥4 mmol als voorspeller voor 28-dagen mortaliteit heeft een OR 4,9. Voor 3-dagen mortaliteit is lactaat ≥4 mmol 55% sensitief en 91% specifiek met een AUC<sup>ROC</sup> van 0,80. Lactaat ≥4 mmol als voorspeller voor 3-dagen mortaliteit heeft een OR 9,5 (Shapiro et al., 2005). Een tweede prospectieve cohortstudie bij patiënten met ernstige sepsis of een septische shock beschrijft lactaatklaring <10% als voorspeller van mortaliteit met een OR 0,989 met 44,7% sensitiviteit, 84,4% specificiteit en 66,7% accuraatheid (Nguyen et al., 2004).

Bovenstaande lactaatstudies waren aanleiding voor discussie door de expertgroep. Uitkomst is dat genoemde studies te weinig bewijs opleveren om prehospital lactaatmeting als beslismoment op te nemen in de richtlijn en het protocol. De expertgroep beveelt onderzoek naar toepassing van prehospital lactaatmeting sterk aan.



Voor de biomarker procalcitonine heeft de expertgroep drie aanvullende artikelen aangedragen. Een systematische review beschrijft de diagnostische waarde van procalcitonine voor de diagnose sepsis bij ernstig zieke patiënten (Tang, Eslick, Craig, & McLean, 2007). De review bevat 18 studies, waarvan 15 uit een IC-setting en 3 uit een SEH-setting. De meta-analyse geeft een gepoolde sensitiviteit en specificiteit van beiden 71% en een gepoolde AUC<sup>ROC</sup> van 0,78.

Een multicenter RCT beschrijft het effect van procalcitonine op het gebruik van antibiotica bij patiënten met een luchtweginfectie (Schuetz et al., 2009). De interventiegroep (n=687) ontving antibiotica op basis van een procalcitonine-protocol, de controlegroep (n=694) ontving antibiotica op basis van standaardrichtlijnen. In de interventiegroep werden antibiotica sterk afgeraden bij een procalcitonine <0,1 µg/l, werden antibiotica afgeraden bij een procalcitonine ≤0,25 µg/l, werden antibiotica aangeraden bij een procalcitonine >0,25 µg/l en werden antibiotica sterk aangeraden bij een procalcitonine >0,5 µg/l. Primaire uitkomsten waren ernstige gebeurtenissen binnen 30 dagen: overlijden, IC-opname, complicaties en/of terugkerende luchtweginfectie. Secundaire uitkomsten waren antibioticagebruik, ernstige gebeurtenissen gerelateerd aan antibioticagebruik en duur van de opname. Uit de intention-to-treat analyse van de studie blijkt dat primaire uitkomsten vergelijkbaar of lager waren voor de interventiegroep vergeleken met de controlegroep. Secundaire uitkomsten waren allen verminderd in de interventiegroep ten opzicht van de controlegroep. Geconcludeerd wordt dat procalcitoninebepalingen het gebruik van antibiotica en de risico's op ernstige gebeurtenissen kunnen verminderen.

Een tweede multicenter RCT beschrijft de effectiviteit van procalcitonine als biomarker om antibioticabehandeling te starten, te continueren of te staken bij patiënten met een vermoeden op bacteriële infecties (Bouadma et al., 2010). De interventiegroep (n=307) ontving antibiotica op basis van een procalcitonine-protocol, de controlegroep (n=314) ontving de standaardbehandeling. In de interventiegroep werden antibiotica sterk afgeraden bij een procalcitonine <0,25 µg/l, werden antibiotica afgeraden bij een procalcitonine ≥0,25 en <0,5 µg/l, werden antibiotica aangeraden bij een procalcitonine ≥0,5 en <1,0 µg/l en werden antibiotica sterk aangeraden bij een procalcitonine ≥1 µg/l. Primaire uitkomsten waren overlijden en aantal dagen zonder antibiotica. Secundaire uitkomsten waren het percentage patiënten met terugval of superinfectie, aantal dagen zonder beademing, SOFA-score (sequential organ-failure assessment), opnameduur op de IC en in het ziekenhuis, aantal dagen toediening van antibiotica, duur van antibioticabehandeling en percentage resistente bacteriën geïsoleerd van specimen tijdens routinecontrole. Resultaten op de primaire uitkomsten laten zien dat het gebruik van antibiotica significant lager is in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep. De primaire uitkomst overlijden was in beide groepen vergelijkbaar, met een Attributief Risico (AR) van 0,8%.

Op basis van deze drie studies is de expertgroep van mening dat antibiotische behandeling wellicht veilig gestaakt kan worden op basis van een procalcitonine met een afkapwaarde van 0,5-1,0 µg/l, maar niet gestart kan worden op basis van procalcitonine. Daarnaast is een procalcitoninebepaling relatief duur vergeleken met overige diagnostische biomarkers. De expertgroep is daarom van mening dat procalcitonine niet wordt aanbevolen als biomarker voor diagnostiek bij verdenking op sepsis.

Voor de biomarker CRP heeft de expertgroep een artikel aangedragen met afkapwaarden voor CRP. Het artikel beschrijft een range van 5-200 mg/l met wisselende sensitiviteit en specificiteit (Anderson & Schmidt, 2010). Naast het feit dat de literatuur een brede afkapwaarden range beschrijft, zijn afkapwaarden voor CRP afhankelijk van lokale laboratoriumbepalingen. De expertgroep is dan ook van mening dat CRP kan worden bepaald en geïnterpreteerd met behulp van lokale afkapwaarden.

### 3.6 Aanbevelingen diagnostiek

De aanbevelingen zijn opgesplitst in de prehospitalen en SEH-fase. Daarnaast zijn de aanbevelingen opgesteld aan de hand van de ABCD-methodiek, die wordt gebruikt in het huidige Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA) en Landelijk Protocol Spoedeisende Hulp (LPSEH). Door de ABCD-methodiek te hanteren wordt beoogd de toepasbaarheid en werkbaarheid van de aanbevelingen voor de spoedzorg te vergroten.

De expertgroep wil benadrukken dat de aanbevolen SIRS-criteria zijn vastgesteld voor patiënten in een klinische setting en dat deze niet zijn bedoeld voor triage en verwijzing van patiënten door de huisarts.

#### **Prehospitalen fase**

Belangrijkste criterium om een patiënt met sepsis te herkennen is een bewezen of vermoede infectie. Daarnaast is het te overwegen onderstaande SIRS-criteria te gebruiken waarvan er  $\geq 2$  aanwezig moeten zijn om in de prehospitalen fase een patiënt met SIRS te herkennen:

#### B - Breathing

- Ademfrequentie  $>20$  ademhalingen/minuut

#### C - Circulation

- Hartfrequentie  $>90$  slagen/minuut

#### D - Disability

- Temperatuur  $>38^{\circ}\text{C}$  of  $<36^{\circ}\text{C}$

Aanvullend is het te overwegen onderstaande criteria te gebruiken om in de prehospitalen fase een patiënt met sepsis of ernstige sepsis te herkennen:

#### C - Circulation

- Systolische bloeddruk <90 mmHg of MAP <65 mmHg of daling systolische bloeddruk  $\geq 40$  mmHg
- Capillaire refill >2 seconden

#### D - Disability

- Bewustzijn van de patiënt /GCS <15
- Glucose >7,7 mmol/l in afwezigheid van diabetes mellitus
- Oedeem
- Perifeer koud, klam, transpireren
- Koude rillingen

#### **SEH-fase**

Belangrijkste criterium om een patiënt met sepsis te herkennen is een bewezen of vermoede infectie. Daarnaast is het te overwegen onderstaande SIRS-criteria te gebruiken waarvan er  $\geq 2$  aanwezig moeten zijn om in de SEH- fase een patiënt met SIRS te herkennen:

#### B - Breathing

- Ademfrequentie >20 ademhalingen/ minuut

#### C - Circulation

- Hartfrequentie >90 slagen/ minuut

#### D - Disability

- Temperatuur >38°C of <36°C

#### Labwaarden (indien aanwezig)

- Leukocytenaantal in het bloed >12.000/mm<sup>3</sup> of <4.000/mm<sup>3</sup> + leukocytendifferentiatie

Aanvullend is het te overwegen onderstaande criteria te gebruiken om in de SEH-fase een patiënt met sepsis of ernstige sepsis te herkennen:

#### C - Circulation

- Systolische bloeddruk <90 mmHg of MAP <65 mmHg of daling systolische bloeddruk  $\geq 40$  mmHg
- Capillaire refill >2 seconden
- Diurese

#### D - Disability

- Bewustzijn van de patiënt/ GCS <15
- Glucose >7,7 mmol/l in afwezigheid van diabetes mellitus
- Lactaat >4 mmol/l
- Oedeem
- Perifeer koud, klam, transpireren
- Koude rillingen

#### Labwaarden

- CRP
- Intern lab: Leukocyten (zie boven), Natrium, Kalium, Chloor, Ureum, Creatinine, Trombocyten, Hemoglobine, Hematocriet, PT, bloedgas, CK, ASAT.

#### **SEH-fase**

Het is sterk aan te bevelen tenminste twee bloedkweken af te nemen bij patiënten met een sepsis, voorafgaand aan toediening van antibiotica. Hierbij wordt tenminste één bloedkweek percutaan afgenomen. Indien intravasculaire toegangswegen bestaan, wordt uit elke intravasculaire toegangsweg een bloedkweek genomen uit elk lumen. Overweeg een kweek uit overige infectiefoci (luchtwegen, urinewegen, buik, huid, cerebraal).

#### **Prehospitaal en spoedeisende hulp**

Het is sterk aan te bevelen direct na herkenning en/of of tijdens het diagnostisch proces van een patiënt met sepsis te starten met de behandeling en monitoring te starten/continueren.

#### **Prehospitale lactaatmeting**

De expertgroep beveelt onderzoek naar toepassing van prehospitale lactaatmeting sterk aan.

## 4 Monitoring

### 4.1 Uitgangsvraag

Welke parameters/criteria kunnen het beste worden gemonitord bij een patiënt met sepsis in de prehospitala en spoedeisende hulp (SEH)-fase en wat zijn afkappunten om te interveniëren?

### 4.2 Zoeken en selecteren literatuur

#### Richtlijnen

Uit de richtlijnzoekactie zijn twee documenten geïdentificeerd die worden gebruikt bij de overige overwegingen om te komen tot aanbevelingen voor monitoring.

#### Systematische reviews

Er zijn geen systematische literatuurreviews gevonden.

#### Artikelen

Met de systematische zoekactie voor uitgangsvragen (1) en (2) (diagnostiek en monitoring) werden 67 artikelen geïdentificeerd. Na selectie op titel en samenvatting bleven veertien artikelen over, waarvan tien artikelen overbleven na full text selectie. Hiervan zijn zes artikelen gebruikt voor de beantwoording van uitgangsvraag (2), zie Bijlage E voor de evidencetabel.

### 4.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Twee artikelen beschreven diagnostische eigenschappen van de vasopressine/norepinefrine ratio en de biomarkers interleukine-6 (IL-6) en TNF- $\alpha$  (Lin et al., 2005; Terregino, Lopez, Karras, Killian, & Arnold, 2000). Op advies van de expertgroep zijn de vasopressine-norepinefrine ratio en de biomarkers niet opgenomen in de richtlijn aangezien zij niet (kunnen) worden bepaald in de huidige, Nederlandse spoedzorgsetting.

Een retrospectieve analyse van een prospectieve cohortstudie met 30 dagen follow-up beschrijft de prognostische eigenschappen van de aanwezigheid van SIRS-criteria voor de ontwikkeling van sepsis bij patiënten met een pneumonie (n=686) (Dremsizov et al., 2006). De SIRS-criteria zijn temperatuur  $>38^{\circ}\text{C}$  of  $<36^{\circ}\text{C}$ ; hartfrequentie  $>90$  slagen per minuut; ademfrequentie  $>20$  ademhalingen per minuut en een leukocytenaantal  $>12$  of  $<4 \times 10^9/\text{l}$ . De studie lijkt van goede kwaliteit, al is onduidelijk of de uitkomst blind van de blootstellingstatus is bepaald. Daarnaast betreft het een retrospectief design. De aanwezigheid van  $\geq 2$  SIRS-criteria heeft een odds ratio (OR) van 0,65 en een area under the curve ( $\text{AUC}^{\text{ROC}}$ ) van 0,46 voor sepsis, een OR van 0,57 en een  $\text{AUC}^{\text{ROC}}$  van 0,45 voor ernstige sepsis en een OR van 0,80 en een  $\text{AUC}^{\text{ROC}}$  van 0,48 voor septische shock. De aanwezigheid van  $\geq 3$  SIRS-criteria heeft een OR van 0,89 en een  $\text{AUC}^{\text{ROC}}$  van 0,49 voor sepsis, een OR van 0,94 en een  $\text{AUC}^{\text{ROC}}$  van 0,49 voor ernstige sepsis en een OR van 0,55 en een  $\text{AUC}^{\text{ROC}}$  van 0,43 voor septische shock.

Een retrospectieve cohortstudie beschrijft onafhankelijke voorspellers en een prognostisch model voor bacteriëmie bij patiënten (>65 jaar) (n=215) (Fontanarosa, Kaeberlein, Gerson, & Thomson, 1992). De studie vergelijkt patiënten met een positieve bloedkweek (n=79) met patiënten met een negatieve bloedkweek (n=136) en is van redelijke kwaliteit ondanks het ontbreken van de beschrijving van de duur van de follow-up. Onafhankelijke voorspellers zijn rillingen (OR 1,94), braken (OR 2,57), systolische bloeddruk <100 mmHg (OR 3,20), veranderd bewustzijn (OR 2,33), leukocyten <5.000/mm<sup>3</sup> (OR 2,23), leukocyten >20.000/mm<sup>3</sup> (OR 2,16) en de klinische blik van de SEH-arts (OR 2,84). Het prognostisch model bestaat uit veranderd bewustzijn (OR 2,88), braken (OR 2,63) en leukocyten (OR 3,50). De aanwezigheid van tenminste één van deze factoren heeft 85% sensitiviteit, 46% specificiteit, 16% positief voorspellende waarde en 96% negatiefvoorspellende waarde. Het prognostische model met tenminste twee van deze factoren (willekeurig) heeft 37% sensitiviteit, 87% specificiteit, 24% positief voorspellende waarde en 92% negatief voorspellende waarde.

Een secundaire data-analyse van een randomised controlled trial (RCT) van goede kwaliteit bij patiënten met non-traumatische hypotensie (n=103) beschrijft onafhankelijke voorspellers voor sepsis bij patiënten met non-traumatische hypotensie (Jones et al., 2005). Voorspellers zijn een hyperdynamische linkerventrikelfunctie (OR 5,5), leukocyten >12.000/mm<sup>3</sup> of <4.000/mm<sup>3</sup> (OR 3,2), temperatuur >38° of < 36°C (OR 5,8), leeftijd >60 jaar (OR 1,7) en conditie van de patiënt (OR 2,2). Het prognostisch model met deze factoren heeft een AUC<sup>ROC</sup> van 0,81.

Een retrospectieve cohortstudie beschrijft een prognostisch model voor prehospitala patiënten die mogelijk sepsis ontwikkelen (Seymour et al., 2010). Het betreft een studie van redelijke kwaliteit, gegevens over de duur van de follow-up ontbreken en onduidelijk is of de uitkomst blind van de blootstellingstatus is bepaald. Het prognostisch model bevat mannelijk geslacht, leeftijd, ademprequentie, systolische bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofsaturatie, score op de Glasgow Coma Schaal en de thuislocatie van de patiënt. In het validatiecohort heeft dit model een AUC<sup>ROC</sup> van 0,76 met als afkapwaarde 4, 22% sensitiviteit, 98% specificiteit, een positieve likelihood ratio van 9,8 en een negatieve likelihood ratio van 0,8.

#### 4.4 Conclusies monitoring

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat het leukocytenaantal een redelijke prognostische waarde heeft voor bacteriëmie bij patiënten met een positieve bloedkweek:</p> <p>OR range: 2,16-3,50</p> <p>B (Fontanarosa et al., 1992; Jones et al., 2005)</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van <math>\geq 2</math> SIRS-criteria of <math>\geq 3</math> SIRS-criteria geen prognostische waarde hebben voor sepsis bij patiënten met een pneumonie:</p> <p><u><math>\geq 2</math> SIRS-criteria</u></p> <p>Sepsis: OR 0,65, AUC<sup>ROC</sup> 0,46</p>

	<p>Ernstige sepsis: OR 0,57, AUC<sup>ROC</sup> 0,45  Septische shock: OR 0,80, AUC<sup>ROC</sup> 0,48</p> <p><u>≥3 SIRS-criteria</u>  Sepsis: OR 0,89, AUC<sup>ROC</sup> 0,49  Ernstige sepsis: OR 0,94, AUC<sup>ROC</sup> 0,49  Septische shock: OR 0,55, AUC<sup>ROC</sup> 0,43</p> <p>B (Dremsizov et al., 2006)</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat een veranderd bewustzijn van de patiënt en het braken van de patiënt een redelijke prognostische waarde hebben voor bacteriëmie bij patiënten met een positieve bloedkweek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veranderd bewustzijn van de patiënt: OR range 2,33-2,88</li> <li>• Braken van de patiënt: OR range 2,57-2,63</li> </ul> <p>B (Fontanarosa et al., 1992)</p>
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat een hyperdynamische linkerventrikelfunctie van het hart, een temperatuur &gt;38°C of &lt;36°C, een leeftijd &gt;60 jaar en de conditie van de patiënt redelijk tot goede prognostische waarde hebben voor sepsis bij patiënten met hypotensie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linkerventrikelfunctie van het hart: OR 5,5</li> <li>• Temperatuur &gt;38°C of &lt;36°C: OR 5,8</li> <li>• Leeftijd &gt;60 jaar: OR 1,7</li> <li>• Conditie van de patiënt: OR 2,2</li> </ul> <p>B (Jones et al., 2005)</p>
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.5 Overige overwegingen

De systematische zoekacties hebben onvoldoende wetenschappelijk bewijs van hoge kwaliteit opgeleverd om aanbevelingen enkel op deze resultaten te baseren. De expertgroep is daarom van mening dat deze resultaten aangevuld moeten worden met kennis uit het VMS Veiligheidsprogramma, de internationale Surviving Sepsis Campaign-richtlijn en een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care.

In 2008 is in Nederland gestart met het VMS Veiligheidsprogramma. Het programma ondersteunt Nederlandse ziekenhuizen in het terugdringen van vermijdbare onbedoelde schade op tien thema's. Een van deze thema's is 'Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis' (VMS Veiligheidsprogramma, 2009a). Voor dit thema is een praktijkgids ontwikkeld die is gebaseerd op de internationale Surviving Sepsis Campaign-richtlijn (Dellinger et al., 2008; Rivers et al., 2001). Daarnaast beschrijft een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care aanbevelingen

voor monitoring (Damen, Nierich, Bakker, & Van Zanten, 2002). De documenten zijn door de expertgroep aangemerkt als klinisch en organisatorisch relevant voor de Nederlandse spoedzorg, daarom is de expertgroep op basis van deze documenten gekomen tot de volgende criteria die moeten worden gemonitord bij een patiënt met sepsis. Vanuit de definitie van sepsis, waarin infectie, orgaandisfunctie, hypoperfusie en hypotensie worden beschreven, is de expertgroep van mening dat onderstaande parameters uit de genoemde documenten relevant zijn. De parameters zijn ingedeeld naar de ABCD-methodiek en laboratorium bepalingen.

#### B-Breathing

- Ademfrequentie
- SpO<sub>2</sub>

#### C-Circulation

- Hartfrequentie
- Systolische bloeddruk en/of mean arterial pressure (MAP)
- Diurese

#### D-Disability

- Bewustzijnsniveau
- Temperatuur

#### Lab

- Glucose
- Lactaat
- Leukocytenaantal en -differentiatie

De expertgroep heeft tevens een uitspraak gedaan over de frequentie van meten. In het huidige Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA) Monitoring (LPA 5.6) moeten parameters tenminste gecontroleerd worden (1) bij aankomst bij de patiënt, (2) bij vertrek en (3) bij aankomst op de SEH. In het huidige Landelijk Protocol Spoedeisende Hulp (LPSEH) Monitoring (LPSEH 1.5) moeten parameters tenminste gecontroleerd worden (1) bij aankomst op de SEH, (2) na een therapeutische interventie, (3) bij wijziging van de klachten en (4) bij overplaatsing/ontslag. Hierbij wordt aanbevolen minimaal 2 controles uit te voeren gedurende het verblijf op de SEH. De expertgroep is van mening dat deze frequentie aangehouden kan worden voor bovengenoemde parameters. Wat betreft ritmebewaking en O<sub>2</sub>-saturatie is de expertgroep van mening dat deze continu gemonitord moeten worden.

#### **Spoed Interventie Team (SIT)/ Medical Intervention Team (MET)**

Om continuïteit van zorg te waarborgen is de expertgroep van mening dat parameters om een Spoed Interventie Team (SIT) of Medical Intervention Team (MET) in te schakelen belangrijk zijn tijdens de



monitoring van een patiënt. Hiervoor worden criteria uit de VMS praktijkgids 'Herkenning van de vitaal bedreigde patiënt' gebruikt (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b). In de praktijkgids worden diverse vitale parameters beschreven die gebruikt kunnen worden om een SIT of MET in te schakelen:

- (Acute) verandering in de ademprequentie <8 of >30 per minuut;
- (Acute) verandering in de zuurstofsaturatie <90% ondanks zuurstofoediening;
- (Acute) verandering van het hartritme <40 of >130 slagen per minuut;
- (Acute) verandering van de systolische bloeddruk <90 of >200 mmHg;
- (Acute) verandering van het bewustzijn met een afname van de Glasgow Coma Schaal van >2 punten. Een alternatief voor de Glasgow Coma Schaal is de AVPU schaal (alert, verbal, pain, unresponsive);
- Urineproductie <75 ml in 4 uur;
- Temperatuur;
- Geen vitale parameter, maar wel een zeer belangrijk alarmsignaal is 'ongerustheid van de verpleegkundige en/of arts'.

Deze parameters kunnen individueel gebruikt worden in een single parametersysteem of in een gecombineerd parametersysteem. Een single parametersysteem is de 'Early Warning Score', EWS. Hierbij kan het SIT of MET opgeroepen worden als een of meer parameters afwijken. Een gecombineerd parametersysteem is de 'Modified Early Warning Score', MEWS. Hierbij hebben afwijkende parameters een waarde, die tezamen een score opleveren. Als de score boven een bepaalde waarde uitkomt moet het SIT of MET opgeroepen worden (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b).

De expertgroep is van mening dat initiële behandeling (resuscitatiebundel, zie hoofdstuk 5) gestart kan worden in de prehospitalen en SEH-fase. Indien resultaten uitblijven, of er een achteruitgang optreedt, kan een SIT/MET ingeschakeld worden. Conform de VMS praktijkgids 'Herkenning van de vitaal bedreigde patiënt' is de expertgroep van mening dat ziekenhuizen vrij zijn in de keuze voor een parametersysteem.

#### **4.6 Aanbevelingen monitoring**

De aanbevelingen zijn opgesplitst in de prehospitalen en SEH-fase. Daarnaast zijn de aanbevelingen opgesteld aan de hand van de ABCD-methodiek, die wordt gebruikt in het huidige LPA en LPSEH. Door de ABCD-methodiek te hanteren wordt beoogd de toepasbaarheid en werkbaarheid van de aanbevelingen voor de spoedzorg te vergroten.

##### **Prehospitalen fase**

Het is te overwegen het verloop in de tijd van volgende (klinische) parameters te monitoren in de prehospitalen fase:

#### B-Breathing

- Ademfrequentie  
*frequentie: tenminste bij aankomst bij patiënt, bij wijziging van klachten en bij aankomst van patiënt op de SEH*
- SpO<sub>2</sub>  
*frequentie: continu*

#### C-Circulation

- Systolische bloeddruk en mean arterial pressure (MAP)  
*frequentie: tenminste bij aankomst bij patiënt, bij wijziging van klachten en bij aankomst van patiënt op de SEH*
- Hartfrequentie  
*frequentie: continu*

#### D-Disability

- Bewustzijnsniveau  
*frequentie: tenminste bij aankomst bij patiënt, bij wijziging van klachten en bij aankomst van patiënt op de SEH*
- Glucose  
*frequentie: tenminste bij aankomst bij patiënt, bij wijziging van klachten en bij aankomst van patiënt op de SEH*
- Temperatuur  
*frequentie: tenminste bij aankomst bij patiënt en bij aankomst van patiënt op de SEH*

#### **Vervolgonderzoek**

De expertgroep is van mening dat vervolgonderzoek zich moet richten op de ontwikkeling van een prehospital triagemodel voor de vitaal bedreigde patiënt.

#### **SEH-fase**

Het is te overwegen het verloop in de tijd van de volgende (klinische) parameters te monitoren in de spoedeisende hulp-fase:

#### B-Breathing

- Ademfrequentie  
*frequentie: tenminste bij aankomst patiënt op de SEH, na therapeutische interventie, bij wijziging van klachten en bij overplaatsing/ontslag*
- SpO<sub>2</sub>

*frequentie: continu*

#### C-Circulation

- Systolische bloeddruk en mean arterial pressure (MAP) (indien mogelijk CVD en ScVO<sub>2</sub>)  
*frequentie: tenminste bij aankomst patiënt op de SEH, na therapeutische interventie, bij wijziging van klachten en bij overplaatsing/ontslag*
- Hartfrequentie  
*frequentie: continu*
- Diurese  
*frequentie: bij aankomst op de SEH en daarna elk uur*

#### D-Disability

- Bewustzijnsniveau  
*frequentie: tenminste bij aankomst patiënt op de SEH, na therapeutische interventie, bij wijziging van klachten en bij overplaatsing/ontslag*
- Temperatuur  
*frequentie: tenminste bij aankomst patiënt op de SEH, na therapeutische interventie, bij wijziging van klachten en bij overplaatsing/ontslag*

#### Labwaarden

- CRP
- Glucose
- Lactaat
- Leukocyten + leukocytendifferentiatie
- Intern lab: Natrium, Kalium, Chloor, Ureum, Creatinine, Trombocyten, Hemoglobine, Hematocriet, PT, bloedgas, CK, ASAT.

#### **Parametersysteem**

Een parametersysteem moet zijn geïmplementeerd op de SEH. Het ziekenhuis is hierbij vrij in de keuze voor een single (EWS) of geaggregeerd (MEWS) parametersysteem. Op basis van lokale afspraken kan een SIT/MET ingeschakeld worden indien de gezondheidstoestand van de patiënt verslechtert en/of niet reageert op therapie.

## 5 Behandeling

### 5.1 Uitgangsvraag

Welke interventies kunnen het beste worden toegepast bij een patiënt met sepsis in de prehospitala en spoedeisende hulp (SEH)-fase?

### 5.2 Zoeken en selecteren literatuur

#### Richtlijnen

Uit de richtlijnzoekactie zijn twee documenten geïdentificeerd die worden gebruikt bij de overige overwegingen om tot aanbevelingen voor behandeling te komen.

#### Systematische reviews

Er is een systematische review geïdentificeerd die wordt gebruikt bij de resultaten. Daarnaast is een niet-systematische review gevonden, die wordt gebruikt bij de overige overwegingen.

#### Artikelen

Met de systematische zoekactie voor uitgangsvraag (3) werden 150 artikelen geïdentificeerd. Na selectie op titel en samenvatting bleven twaalf artikelen over, waarvan drie artikelen overbleven na full text selectie. Het betreft één systematische review, één niet-systematische review en één RCT. Zie Bijlage F voor de evidencetabel. De niet-systematische review is dezelfde als gevonden in de systematische review zoekactie, en wordt daarom alleen bij de overige overwegingen beschreven. Dit aantal is aangevuld met vijf artikelen van experts.

### 5.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Een Cochrane systematische review van goede kwaliteit beschrijft het effect van het toedienen van breed spectrumantibiotica binnen een uur na presentatie op de SEH (Siddiqui & Razzak, 2010). De zoekactie in deze systematische review focuste alleen op randomised controlled trials (RCT's) en leverde geen studies op: er is geen wetenschappelijk bewijs voortkomend uit RCT's gevonden voor de effectiviteit van het toedienen van breed spectrumantibiotica binnen een uur.

Een RCT (n=300) onderzocht de effectiviteit van lactaatklaring ( $\geq 10\%$ ) als einddoel van een 6-uurs sepsis resuscitatiebundel (Jones et al., 2010). De interventiegroep bestond uit patiënten met sepsis of septische shock waarbij een lactaatklaring  $\geq 10\%$  het einddoel van de resuscitatiebundel was. De controlegroep bestond uit patiënten met sepsis of septische shock waarbij een veneuze saturatie ( $ScVO_2 \geq 70\%$ ) het einddoel van de resuscitatiebundel was. De interventies in de resuscitatiebundel waren vergelijkbaar voor de twee groepen en bestonden uit het afnemen van bloedkweken en toedienen van antibiotica, crystalloïden, vasopressoren (dopamine en norepinefrine), packed cells en dobutamine (optioneel). De kwaliteit van de RCT is als redelijk beoordeeld, omdat de behandelaars niet geblindeerd konden worden voor de behandeling.

Primaire uitkomstmaat was ziekenhuismortaliteit, tussen de interventie- en controlegroep bestond hierin geen significant verschil. Ook op de secundaire uitkomstmaten ligduur op de intensive care (IC), beademingsvrije dagen, de incidentie van multi-orgaanfalen en de incidentie van het staken van de behandeling verschilden de groepen niet significant van elkaar. De auteurs concluderen dat een resuscitatiebundel met een lactaatklaring  $\geq 10\%$  als einddoel vergelijkbaar is met een resuscitatiebundel met een veneuze saturatie ( $ScVO_2$ )  $\geq 70\%$  als einddoel.

#### 5.4 Conclusies behandeling

Niveau 2	<p>Er is geen wetenschappelijk bewijs uit RCT's voor de effectiviteit van het binnen één uur toedienen van breed spectrum antibiotica.</p> <p>A2 (Siddiqui &amp; Razzak, 2010)</p>
Niveau 3	<p>Met betrekking tot het klinisch eindpunt bij resuscitatie van patiënten met sepsis zijn er aanwijzingen dat lactaatklaring (<math>\geq 10\%</math>) gelijkwaardig is aan <math>ScVO_2</math> (<math>\geq 70\%</math>) als klinisch eindpunt.</p> <p>B (Jones et al., 2010)</p>

#### 5.5 Overige overwegingen

De systematische zoekacties hebben onvoldoende wetenschappelijk bewijs van hoge kwaliteit opgeleverd om aanbevelingen enkel op deze resultaten te baseren. De expertgroep is daarom van mening dat deze resultaten aangevuld moeten worden met kennis uit het VMS Veiligheidsprogramma en de internationale Surviving Sepsis Campaign-richtlijn.

In 2008 is in Nederland gestart met het VMS Veiligheidsprogramma. Het programma ondersteunt Nederlandse ziekenhuizen in het terugdringen van vermijdbare onbedoelde schade op tien thema's. Een van deze thema's is 'Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis' (VMS Veiligheidsprogramma, 2009a). Voor dit thema is een praktijkgids ontwikkeld die is gebaseerd op de internationale Surviving Sepsis Campaign Guidelines (Dellinger et al., 2008; Rivers et al., 2001). Daarnaast beschrijft een niet-systematische literatuurreview aanbevelingen voor de behandeling van sepsis voor de spoedeisende hulp (SEH) (Nguyen et al., 2006). De documenten zijn door de expertgroep aangemerkt als klinisch en organisatorisch relevant voor de Nederlandse spoedzorg, daarom is de expertgroep op basis van deze documenten gekomen tot de volgende criteria op basis waarvan een patiënt met sepsis kan worden behandeld.

## Resuscitatiebundel

De documenten bevelen aan dat patiënten met een sepsis op de SEH worden behandeld op basis van een resuscitatiebundel. De resuscitatiebundel bestaat uit diagnostische en behandelstrategieën en moet binnen zes uur zijn afgerond. De resuscitatiebundel bestaat uit de volgende aanbevelingen, waarbij aangetekend wordt dat 'het kweken van infectiefoci' en 'het meten van lactaat' reeds zijn beschreven in het hoofdstuk 'diagnostiek' en hier niet verder worden uitgewerkt.

### 1. Kweken infectiefoci en bloedkweken afnemen voor toedienen antibiotica

Zie Hoofdstuk 3 Diagnostiek.

### 2. Toedienen antibiotica

Binnen één uur na herkenning van sepsis starten met het toedienen van antibiotica.

In aanvulling op deze aanbeveling en op de gevonden review waarin geen bewijs uit RCT's werd gevonden voor de effectiviteit van het binnen één uur toedienen van breedspectrumantibiotica, heeft de expertgroep drie artikelen aangedragen. Een retrospectief dossieronderzoek (n=123) beschrijft voor deur-tot-antibiotica tijd >6u een odds ratio (OR) van 8,4 voor mortaliteit bij patiënten met acute bacteriële meningitis (Proulx, Frechette, Toye, Chan, & Kravcik, 2005). Een prospectieve cohortstudie (n=224) beschrijft een predictiemodel voor mortaliteit tijdens opname voor patiënten met sepsis (Garnacho-Montero et al., 2006). Verlate toediening van antibiotica had een OR van 1,09. Tot slot beschrijft een prospectieve cohortstudie (n=261) een predictiemodel voor mortaliteit tijdens opname voor patiënten met ernstige sepsis of septische shock (Gaieski et al., 2010). Het tijdsinterval  $\leq 1$  uur van triage tot aan antibiotica en het tijdsinterval  $\leq 1$  uur van inzetten van therapie tot antibiotica waren beiden significant geassocieerd met lagere mortaliteit, met OR's van respectievelijk 0,30 en 0,50.

De expertgroep is naar aanleiding van bovenstaande van mening dat de aanvang van de 1-uurs tijdsperiode (t=0) na herkenning/diagnostiek van sepsis op de SEH in gaat. De toediening van antibiotica geschiedt volgens lokaal protocol van de SEH/het ziekenhuis.

### 3. Lactaat meten

Zie Hoofdstuk 3 Diagnostiek

#### 4. Vochtsuppletie

Algemeen wordt aangenomen dat de vullingsstatus moet worden geoptimaliseerd. Aanbevolen wordt de vullingsstatus te optimaliseren met als eindpunten een systolische bloeddruk  $\geq 90$  mmHg of een Mean Arterial Pressure (MAP)  $> 65$  mmHg. De expertgroep is van mening dat bij het optimaliseren van de vullingsstatus de SpO<sub>2</sub> en de klinische tekenen van de patiënt in acht moeten worden genomen.

Voor het optimaliseren van de vullingsstatus adviseren de beschreven documenten crystalloïden en colloïden. De expertgroep heeft twee aanvullende artikelen aangedragen, beide Cochrane reviews. De eerste review vergelijkt het effect van colloïden ten opzichte van crystalloïden op mortaliteit bij ernstig zieke patiënten die vochtsuppletie ontvangen (Perel & Roberts, 2011). De uitgevoerde meta-analyse toont aan dat er geen verschil is in effectiviteit van colloïden ten opzichte van crystalloïden op de mortaliteit bij ernstig zieke patiënten. Gezien het feit dat colloïden duurder zijn dan crystalloïden concluderen de auteurs dat er geen reden is om colloïden te gebruiken voor vochtsuppletie bij ernstig zieke patiënten. De tweede review vergelijkt het effect van de synthetische colloïden Hydroxyethyl (HES) ten opzichte van overige vochtsuppletiebehandelingen op de nierfunctie (Dart, Mutter, Ruth, & Taback, 2010). Primaire uitkomsten waren nierfunctievervangende therapie, nierfalen en acute nierschade. Secundaire uitkomsten waren serum creatinine en creatinineklaring. De uitgevoerde meta-analyse toont dat patiënten met HES een relatief risico (RR) van 1,50 voor nierfalen en een RR van 1,38 voor nierfunctievervangende therapie hebben. Een subgroepanalyse toont een verhoogd risico voor septische patiënten ten opzichte van chirurgische of traumapatiënten.

De expertgroep is van mening dat de twee systematische reviews onvoldoende bewijs leveren om een eenduidige keuze te maken tussen crystalloïden of colloïden. De expertgroep is daarom van mening dat de keuze afhankelijk is van lokale voorkeur. Tevens is de expertgroep van mening dat het in de documenten beschreven klinische eindpunt voor vochtsuppletie (CVD van 8-12 mmHg) vanwege de organisatie van de Nederlandse zorg niet wordt opgenomen in deze richtlijn omdat het meten van de CVD valt onder IC-beleid.

De genoemde documenten schrijven voor dat indien de hypotensie niet reageert op de vochtsuppletie of de mean arterial pressure (MAP)  $< 65$  mmHg, er dan vasopressoren toegediend moeten worden: eerste keuze vasopressoren zijn norepinefrine en dopamine. De expertgroep is echter van mening dat indien de hypotensie niet reageert op de vochtsuppletie, toediening van vasopressoren overwogen kan worden met als klinisch eindpunt een MAP  $> 65$  mmHg of systolische bloeddruk  $> 90$  mmHg. De keuze voor de vasopressoren wordt overgelaten aan de intensivist.

#### 5. ScVO<sub>2</sub> $> 70\%$

Als maat voor orgaanperfusie beschrijven de documenten dat een veneuze saturatie (ScVO<sub>2</sub>) >70% nagestreefd moet worden. Vanuit organisatorisch oogpunt is de expertgroep echter van mening dat dit klinische eindpunt niet op de SEH nagestreefd hoeft te worden maar valt onder IC-beleid.

Daarnaast is de expertgroep van mening dat bij patiënten waarbij een normale saturatie wordt nagestreefd, bij wie een ScVO<sub>2</sub> <90% bestaat ondanks maximale O<sub>2</sub>-therapie, overwogen kan worden een intensivist in te schakelen. Tot slot is de expertgroep van mening dat patiënten met een sepsis conform de bestaande protocollen 'Breathing' Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA) 7.1, Landelijk Protocol Spoedeisende Hulp (LPSEH) 4.1 zuurstoftherapie (FiO<sub>2</sub>: 1.0) moeten ontvangen indien SpO<sub>2</sub> ≤95%.

## 5.6 Aanbevelingen

De aanbevelingen zijn opgesplitst in de prehospitalen en SEH-fase. Daarnaast zijn de aanbevelingen opgesteld aan de hand van de ABCD-methodiek, die wordt gebruikt in het huidige LPA en LPSEH. Door de ABCD-methodiek te hanteren wordt beoogd de toepasbaarheid en werkbaarheid van de aanbevelingen voor de spoedzorg te vergroten.

### Prehospitalen + SEH-fase

Het is sterk aan te bevelen relevante onderdelen van de resuscitatiebundel (bloedkweken + kweken infectiefoci, antibiotica, lactaatmeting, vochtsuppletie en ScVO<sub>2</sub>-meting) zo snel mogelijk op te starten bij patiënten met een sepsis in de prehospitalen en SEH-fase. De resuscitatiebundel moet binnen 6 uur zijn voltooid.

### Prehospitalen + SEH-fase

Het is te overwegen patiënten met een sepsis te ondersteunen met zuurstoftherapie (FiO<sub>2</sub>: 1.0) indien SpO<sub>2</sub> ≤95%.

### Prehospitalen fase

Het is aan te bevelen de vullingsstatus te optimaliseren met als klinisch eindpunt een systolische bloeddruk >90 mmHg en/of mean arterial pressure (MAP)>65 mmHg. Bij het optimaliseren van de vullingsstatus moeten de SpO<sub>2</sub> en klinische tekenen in acht worden genomen. De keuze voor crystalloïden of colloïden voor het optimaliseren van de vullingsstatus is afhankelijk van lokale voorkeur.

### SEH-fase

Het is sterk aan te bevelen tenminste twee bloedkweken af te nemen bij patiënten met een sepsis, voorafgaand aan toediening van antibiotica. Hierbij wordt tenminste één bloedkweek percutaan afgenomen. Indien intravasculaire toegangswegen bestaan, wordt van elke intravasculaire



toegangsweg een bloedkweek genomen uit elk lumen.

Het is aan te bevelen zo spoedig mogelijk na het afnemen van de bloedkweken te starten met het toedienen van intraveneuze antibiotica, tenminste binnen één uur na herkenning/ diagnose op de SEH. Keuze en dosering van antibiotica geschieden conform lokaal beleid.

Het is aan te bevelen de vullingsstatus te optimaliseren met als klinisch eindpunt een systolische bloeddruk >90 mmHg en/of mean arterial pressure (MAP)>65 mmHg. Bij het optimaliseren van de vullingsstatus moeten de SpO<sub>2</sub> en klinische tekenen in acht worden genomen. De keuze voor crystalloïden of colloïden voor het optimaliseren van de vullingsstatus is afhankelijk van lokale voorkeur.

Het is te overwegen een urinewegcatheter in te brengen op de SEH om de diurese te monitoren.

## 6 Interne indicatoren

Indicatoren worden onderverdeeld naar externe en interne indicatoren. Met externe indicatoren kan verantwoording worden afgelegd aan anderen, bijvoorbeeld de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Interne indicatoren zijn bedoeld voor de organisatie, instelling of afdeling. De hierna genoemde indicatoren zijn interne indicatoren die zijn bedoeld om inzichtelijk te krijgen in welke mate de richtlijn en het protocol worden opgevolgd door de beoogde gebruikers. De artikelen en richtlijnen beschreven geen indicatoren met betrekking tot septische shock in de prehospitalen en spoedeisende hulp (SEH)-fase. Wel beschreef de praktijkgids 'Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis' proces- en uitkomstindicatoren voor de intensive care (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b).

De expertgroep heeft mede op basis van deze praktijkgids de onderstaande procesindicatoren ontwikkeld. Hierbij is rekening gehouden met relevantie en de mate van registreerbaarheid.

### Procesindicatoren

Indicatoren op procesniveau geven een beeld van opvolging van handelingsinstructies uit het protocol Sepsis.

<b>Indicator</b>	<b>Toepassing herkennings- en diagnostische criteria in prehospitalen en spoedeisende hulp-fase</b>
<b>Omschrijving</b>	Percentage patiënten waarbij het herkennings- en diagnostische criterium X is gebruikt/gemeten in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase
<b>Teller</b>	Aantal patiënten met (verdenking) sepsis waarbij het herkennings- of diagnostische criterium X is gebruikt/gemeten in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y
<b>Noemer</b>	Totaal aantal patiënten met (verdenking) sepsis in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y

<b>Indicator</b>	<b>Monitoring parameters in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase</b>
<b>Omschrijving</b>	Percentage patiënten waarbij de parameter X is gemeten in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase
<b>Teller</b>	Aantal patiënten met (verdenking) sepsis waarbij parameter X is gemeten in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y

<b>Noemer</b>	Totaal aantal patiënten met (verdenking) sepsis in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y
---------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Indicator</b>	<b>Interventies in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase</b>
<b>Omschrijving</b>	Percentage patiënten waarbij interventie X is toegepast in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase
<b>Teller</b>	Aantal patiënten met (verdenking) sepsis waarbij interventie X is toegepast in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y
<b>Noemer</b>	Totaal aantal patiënten met (verdenking) sepsis in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y

<b>Indicator</b>	<b>Tijdsduur resuscitatiebundel</b>
<b>Omschrijving</b>	Percentage patiënten waarbij de gehele resuscitatiebundel binnen 6 uur is doorlopen
<b>Teller</b>	Aantal patiënten met (verdenking) sepsis waarbij de resuscitatiebundel binnen 6 uur is doorlopen in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y
<b>Noemer</b>	Totaal aantal patiënten met (verdenking) sepsis in de prehospitalen en spoedeisende hulp-fase in periode Y

## 7 Referenties

Aalto, H., Takala, A., Kautiainen, H. & Repo, H. (2004). Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(9), 699-704.

Ambulancezorg Nederland. (2011). *Landelijk protocol ambulancezorg versie 7.2* Zwolle.

Anderson, R. & Schmidt, R. (2010). Clinical biomarkers in sepsis. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 2, 504-520.

Bouadma, L., Luyt, C. E., Tubach, F., Cracco, C., Alvarez, A., Schwebel, C., Schortgen, F., Lasocki, S., Veber, B., Dehoux, M., Bernard, M., Pasquet, B., Regnier, B., Brun-Buisson, C., Chastre, J. & Wolff, M. (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375(9713), 463-474.

Bouter, L. M., Van Dongen, M. C. J. M., & Zielhuis, G. A. (2010). *Epidemiologisch onderzoek: Opzet en interpretatie* Bohn, Stafleu, Van Loghum.

Caterino, J. M., Scheatzle, M. D., Forbes, M. L. & D'Antonio, J. A. (2004). Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. *Academic Emergency Medicine*, 11(4), 393-396.

CBO. (2007). *Methode voor evidence based richtlijn ontwikkeling; handleiding voor werkgroepleden*

<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/PDF-versie/>.

Damen, J., Nierich, A. P., Bakker, J. & Van Zanten, A. R. H. (2002). *De hemodynamische gevolgen van sepsis: Pathofysiologie en een richtlijn voor de behandeling* Nederlandse Vereniging voor Intensive Care.

Dart, A. B., Mutter, T. C., Ruth, C. A. & Taback, S. P. (2010). Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,

Davis, B. H., Olsen, S. H., Ahmad, E. & Bigelow, N. C. (2006). Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130(5), 654-661.

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., Reinhart, K., Angus, D. C., Brun-Buisson, C., Beale, R., Calandra, T., Dhainaut, J. F., Gerlach, H., Harvey, M., Marini, J. J., Marshall, J., Ranieri, M., Ramsay, G., Sevransky, J., Thompson, B. T., Townsend, S., Vender, J. S., Zimmerman, J. L. & Vincent, J. L. (2008). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*, 36(1), 296-327.

Dremsizov, T., Clermont, G., Kellum, J. A., Kalassian, K. G., Fine, M. J. & Angus, D. C. (2006). Severe sepsis in community-acquired pneumonia: When does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*, 129(4), 968-978.

Fontanarosa, P. B., Kaeberlein, F. J., Gerson, L. W. & Thomson, R. B. (1992). Difficulty in predicting

bacteremia in elderly emergency patients. *Annals of Emergency Medicine*, 21(7), 842-848.

Gaieski, D. F., Mikkelsen, M. E., Band, R. A., Pines, J. M., Massone, R., Furia, F. F., Shofer, F. S. &

Goyal, M. (2010). Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical Care Medicine*, 38(4), 1045-1053.

Garnacho-Montero, J., Aldabo-Pallas, T., Garnacho-Montero, C., Cayuela, A., Jimenez, R., Barroso,

S. & Ortiz-Leyba, C. (2006). Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Critical Care*, 10(4), R111.

Guven, H., Altintop, L., Baydin, A., Esen, S., Aygun, D., Hokelek, M., Doganay, Z. & Bek, Y. (2002).

Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 20(3), 202-206.

Jansen, T. C., van, B. J., Mulder, P. G., Rommes, J. H., Schieveld, S. J. & Bakker, J. (2008). The

prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: A pilot study. *Critical Care*, 12(6), R160.

Jones, A. E., Craddock, P. A., Tayal, V. S. & Kline, J. A. (2005). Diagnostic accuracy of left ventricular

function for identifying sepsis among emergency department patients with nontraumatic symptomatic undifferentiated hypotension. *Shock (Augusta, Ga.)*, 24(6), 513-517.

Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Arnold, R. C., Claremont, H. A., Kline, J. A. & -Emergency-

Medicine-Shock-Research-Network-. (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, 303, 739-746.

Lin, I. Y., Ma, H. P., Lin, A. C., Chong, C. F., Lin, C. M. & Wang, T. L. (2005). Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *The American Journal of Emergency Medicine*, 23, 718-724.

Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen. (2006). *Landelijk protocol Spoedeisende hulp versie 1.0* Zwolle & Tilburg.

Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Abrahamian, F. M., Moran, G. J., Abraham, E., Trzeciak, S., Huang, D. T., Osborn, T., Stevens, D. & Talan, D. A. (2006). Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of Emergency Medicine*, 48(1), 28-54.

Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P., Jacobsen, G., Muzzin, A., Ressler, J. A. & Tomlanovich, M. C. (2004). Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 32(8), 1637-1642.

Perel, P. & Roberts, I. (2011). Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3)

Proulx, N., Frechette, D., Toye, B., Chan, J. & Kravcik, S. (2005). Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 98(4), 291-298.

Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E. & Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368-1377.

Schuetz, P., Christ-Crain, M., Thomann, R., Falconnier, C., Wolbers, M., Widmer, I., Neidert, S., Fricker, T., Blum, C., Schild, U., Regez, K., Schoenenberger, R., Henzen, C., Bregenzer, T., Hoess, C., Krause, M., Bucher, H. C., Zimmerli, W. & Mueller, B. (2009). Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 302(10), 1059-1066.

Seymour, C. W., Kahn, J. M., Cooke, C. R., Watkins, T. R., Heckbert, S. R. & Rea, T. D. (2010). Prediction of critical illness during out-of-hospital emergency care. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 304(7), 747-754.

Shapiro, N. I., Howell, M. D., Talmor, D., Nathanson, L. A., Lisbon, A., Wolfe, R. E. & Weiss, J. W. (2005). Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*, 45(5), 524-528.



Siddiqui, S. & Razzak, J. (2010). Early versus late pre-intensive care unit admission broad spectrum antibiotics for severe sepsis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10)

Tang, B. M., Elick, G. D., Craig, J. C. & McLean, A. S. (2007). Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect.Dis.*, 7(3), 210-217.

Terregino, C. A., Lopez, B. L., Karras, D. J., Killian, A. J. & Arnold, G. K. (2000). Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: Are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Annals of Emergency Medicine*, 35(1), 26-34.

van Beest, P. A., Mulder, P. J., Oetomo, S. B., van den Broek, B., Kuiper, M. A. & Spronk, P. E. (2009). Measurement of lactate in a prehospital setting is related to outcome. *European Journal of Emergency Medicine : Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*, 16(6), 318-322.

Vandenbroucke, J. P., & Hofman, A. (2004). *Grondslagen der epidemiologie* Elsevier  
Gezondheidszorg.

VMS Veiligheidsprogramma. (2009a). *Voorkomen van lijnsepsis en de behandeling van ernstige sepsis* <http://www.vmszorg.nl/10-Themas/Sepsis/Praktijkgids-Lijnsepsis-ernstige-sepsis>.

VMS Veiligheidsprogramma. (2009b). *Vroege herkenning en behandeling van de vitaal bedreigde patiënt* <http://www.vmszorg.nl/10-Themas/Vitaal-bedreigde-patient/Praktijkgids-vitaal-bedreigde->

[patient.](#)

## Bijlage A Definities en verklarende woordenlijst

### Afkorting/begrip

*AUC<sup>ROC</sup>*

### Definitie

Area Under the Curve<sup>Receiver Operating Curve</sup>

Een score om het discriminerend vermogen van een diagnostische test weer te geven. Het bestaat uit een grafische plot waar sensitiviteit (y-as) wordt afgezet tegen 1-specificiteit (x-as). De oppervlakte onder de grafiek (Area Under the Curve) kan een waarde aannemen tussen 0 en 1,0. Bij AUC<sup>ROC</sup> waarden >0,5 neemt het onderscheidend vermogen substantieel toe. Voor deze richtlijn is een afkappunt van >0,8 gehanteerd als goed onderscheidend vermogen (Bouter, Van Dongen, & Zielhuis, 2010).

*Bacteriëmie*

De aanwezigheid van bacteriën in de bloedbaan zonder infectieverschijnselen

*CRP*

C-reactief proteïne is een eiwit dat wordt aangemaakt door hepatocyten en is onderdeel van de acute afweer. Verhoogde CRP-waarden duiden op infectie en orgaanschade (Anderson & Schmidt, 2010).

*EWS*

Early Warning Score

Single parametersysteem, een scoringssysteem als hulpmiddel bij observatie van vitale parameters, waarbij één afwijkende waarde tot een oproep van het MET/SIT leidt (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b)

*LPA*

Landelijk Protocol Ambulancezorg

*LPSEH*

Landelijk Protocol Spoedeisende Hulp

*MET*

Medical Emergency Team

Zie SIT

*MEWS*

Modified Early Warning Score

Geaggregeerd parametersysteem, een scoringssysteem als hulpmiddel bij observatie van vitale parameters, waarbij één ernstig afwijkende waarde of een combinatie van afwijkende parameters tot een oproep van het MET/SIT leidt (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b).

*Negatieve likelihood ratio (LR<sup>-</sup>)*

De verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij personen met de ziekte en de kans op een negatieve testuitslag bij personen zonder de ziekte (Bouter et al., 2010).

*Negatief voorspellende waarde*

Percentage van de personen die door de indextest als niet-ziek geclassificeerd wordt op het totaal van de door de indextest als niet-ziek geclassificeerde personen (Vandenbroucke & Hofman, 2004).

*OR*

Odds ratio: quotiënt van twee 'odds'.

Een 'odds' is de kans op een bepaalde gebeurtenis of toestand gedeeld door het complement die kans (Bouter et al., 2010).

<i>Procalcitonine</i>	Procalcitonine is een peptide van het hormoon calcitonine. Verhoogde procalcitoninewaarden duiden op systemische bacteriële infecties (Anderson & Schmidt, 2010).
<i>Positieve likelihood ratio (LR<sup>+</sup>)</i>	De verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij personen met de ziekte en de kans op een positieve testuitslag bij personen zonder de ziekte (Bouter et al., 2010).
<i>Positief voorspellende waarde</i>	Percentage van de personen die door de indextest als ziek geïdentificeerd wordt op het totaal van de door de indextest als ziek geïdentificeerde personen (Vandenbroucke & Hofman, 2004).
<i>RCT</i>	Randomised controlled trial  Experimenteel onderzoeksdesign waarbij sprake is van willekeurige toewijzing van de onderzoekseenheden aan een interventie- of controlegroep (Bouter et al., 2010).
<i>SEH</i>	Spoedeisende hulp
<i>Sensitiviteit</i>	Proportie van de personen met een bepaalde ziekte die door de indextest terecht als ziek geïdentificeerd worden (Bouter et al., 2010).
<i>Sepsis</i>	Een gegeneraliseerde ontstekingsreactie (Systemic Inflammatory Response Syndrome) veroorzaakt door een infectie. Hiervan is sprake wanneer twee of meer van de volgende symptomen aanwezig zijn:  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Temperatuur &gt;38°C of &lt;36°C;</li> <li>2. Hartfrequentie &gt;90 slagen per minuut;</li> <li>3. Ademfrequentie &gt;20 ademhalingen per minuut of PaCO<sub>2</sub> &lt;4,3 kPa (&lt;32 mmHg);</li> <li>4. Leukocyten &gt;12 of &lt;4 x10<sup>9</sup>/L.</li> </ol> (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b)
<i>Septische shock</i>	Sepsis geïnduceerde hypotensie ondanks adequate volumeresuscitatie (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b).
<i>SIRS</i>	Systemic Inflammatory Response Syndrome
<i>SIT</i>	Spoed Interventie Team  Een team van zorgverleners die de deskundigheid van acute zorg bij de vitaal bedreigde patiënt brengt (VMS Veiligheidsprogramma, 2009b).
<i>Specificiteit</i>	Proportie van de personen zonder een bepaalde ziekte die door de indextest terecht als niet ziek geïdentificeerd worden (Bouter et al., 2010).

## Bijlage B Knelpuntenanalyse

### Doelstelling

Doel van de knelpuntenanalyse was het identificeren van knelpunten in de prehospitalen en SEH-setting met betrekking tot patiënten met een septische shock\*.

\*Initiële doelstelling was om zowel het LPA 7.2 en LPSEH 1.0 het protocol 'Septische Shock' te updaten, daarom wordt hier over 'Septische shock' gesproken.

### Werkwijze

Vragenlijstonderzoek onder verpleegkundigen en artsen werkzaam in de ambulancezorg en op de SEH.

### Steekproef

De vragenlijsten zijn verstuurd naar een aselecte steekproef van leden van de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen (n=50), leden van de Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (n=50) en leden van V&VN Ambulancezorg (n=50). Daarnaast hebben alle leden van de Nederlandse Vereniging van Medisch Managers Ambulancezorg (n=29) de vragenlijst ontvangen.

### Respons

In totaal zijn 63 van de 179 vragenlijsten geretourneerd, een respons van 35,2%. Hieronder staan het aantal respondenten en hun functies weergegeven.

Functie	Aantal	%
SEH-verpleegkundige	31	49
SEH-arts	16	25
Ambulanceverpleegkundige	8	13
Medisch manager ambulancezorg	1	2
Overige functies*	7	11
Totaal	63	100

\*3 AIOS SEH, 1 hoofd meldkamer ambulancezorg, 1 manager SEH, 1 SEH-verpleegkundige in opleiding en 1 cursist (opleiding onbekend)

### Resultaten

Uit de knelpuntenanalyse zijn de volgende knelpunten met betrekking tot sepsis genoemd:

#### Diagnosestelling

- Diagnosestelling is lastig, diagnose wordt onvoldoende onderkend (19)
- Septische shock wordt door ambulancepersoneel soms niet herkend en wordt daarom ook niet als septische shock overgedragen door de meldkamer (3)
- Huisarts ziet ernst septische shock niet in (2)
- Meldkamer onderkent de ernst van een septische shock onvoldoende (2)
- Diagnose wordt vaak niet door ambulance gesteld, meer beschrijving van symptomen (1)

### Behandeling

- Antibiotica worden (te) laat gestart (4)
- Infusiebeleid:
  - septische patiënten worden op SEH aangeleverd zonder (twee) veneuze catheter(s) (3)
  - beleid is niet eenduidig (2)
  - toedienen NaCl 0,9% en plasmavervanger kan problematisch zijn bij hart- en nierfalen (2)
  - na overdracht onbekend hoeveel vocht er is toegediend door ambulancepersoneel (1)
  - systolische bloeddruk  $\leq 90$  mmHg als punt voor start infusietherapie is arbitrair, infusietherapie kan eerder worden gestart (1)
  - inbrengen veneuze catheter is moeilijk (1)
  - huidige voorgeschreven NaCl 0,9% 1000 ml i.v. is niet haalbaar in korte behandel tijd ambulance (1)
  - beleid op SEH wordt bepaald door arts (1)
  - normaalwaarden bloeddruk patiënt onbekend (1)
  - plasmavervanger 500 ml i.v. wordt vaak niet toegediend (1)
  - huisarts brengt zelden veneuze catheter in (1)
- Zuurstoftherapie:
  - huisarts start zelden O<sub>2</sub>-therapie (2)
  - vaak te laat of vergeten (1)
- Lab:
  - kweken worden soms vergeten af te nemen op de SEH (1)
  - uitslagen laten lang op zich wachten (1)

### Communicatie

- Onvolledige/verkeerde/onduidelijke informatie bij vooraankondiging van meldkamer naar SEH, waardoor het onduidelijk is dat het patiënt met een septische shock betreft en parameters onduidelijk zijn (10)
- Overdracht van huisarts niet aanwezig/onduidelijk/onvolledig (5)
- Huisarts weer vertrokken bij (slechte/instabiele) patiënten (2)
- Artsen zijn niet op de hoogte van het ambulanceprotocol (1)
- SEH kan niet altijd contact krijgen met ambulance (1)
- SEH-team wacht niet op volledige overdracht (1)
- Meldkamer heeft onvoldoende kennis over septische shock (1)

### Monitoring

- Urinewegcatheter:
  - niet aanwezig in ambulance (3)
  - geen prioriteit voor ambulance (2)
  - vaak pas op SEH ingebracht (1)
- De ademprequentie en temperatuur zijn belangrijke parameters die niet in het protocol staan (1)

### Huidige protocollen (LPA en LPSEH)

- Protocol wordt niet altijd gevolgd (3)
- Protocol houdt geen rekening met gebruik van medicatie waardoor parameters kunnen worden beïnvloed (1)
- De ademprequentie en temperatuur zijn belangrijke parameters die niet in het protocol staan (1)
- Sober protocol (1)
- Eigen protocollen op de SEH zijn vaak geschreven voor IC en voldoen niet voor de SEH (1)
- Het protocol spreekt van septische shock, maar sepsis is niet direct shock (en vice versa) (1)

## Bijlage C Verantwoording systematische literatuurreview

### Doelstelling

Om deze richtlijn te onderbouwen zijn drie systematisch literatuurreviews uitgevoerd met als doel antwoord te geven op de uitgangsvragen.

### Databases

Om wetenschappelijke artikelen te verkrijgen is gezocht in de volgende databases:

- PubMed (inclusief Medline)
- CINAHL
- EMBASE
- Cochrane library of systematic reviews

### Zoekstrategie

Om wetenschappelijke artikelen te identificeren zijn onderstaande zoekstrategieën gebruikt. Per uitgangsvraag staan de zoekstrategieën weergegeven. Vanwege verschillen in gestandaardiseerde zoektermen per database verschillen de zoekstrategieën minimaal per database.

#### Uitgangsvraag 1

*Hoe accuraat zijn de parameters (hartfrequentie, bloeddruk, ademfrequentie, temperatuur en labbepalingen (lactaat) voor de (werk)diagnose van een mogelijke septische shock in de prehospitalale en SEH-fase?*

#### Uitgangsvraag 2

*Hoe accuraat zijn de parameters (hartfrequentie, bloeddruk, ademfrequentie en temperatuur) voor de prognose bij een mogelijke septische shock in de prehospitalale en SEH-fase?*

#### **Uitgangsvragen 1 en 2**

##### **PubMed (inclusief Medline)**

Emergency Nursing [MeSH] OR Emergency medicine [MeSH] OR Emergency service, hospital [MeSH] OR Emergency Medical Service [MeSH] OR Emergency medical technicians [MeSH] OR Emergenc\* [tiab] AND Shock, septic\* [MeSH] OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) [tiab] OR Sepsis\* (incl Severe Sepsis) [MeSH] OR Systematic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)\* [MeSH] OR SIRS [tiab] AND Sensitivity and specificity [MeSH] OR Sensitivity [tiab] OR Specificity [tiab] AND Vital signs [MeSH] OR Vital signs [tiab] OR Practice parameters [tiab] OR Voorspellers [tiab] OR Hematologic tests [MeSH] OR Hematol\* [tiab]

##### **CINAHL**

(MH Emergency Nursing) OR (MH Emergency medicine) OR (MH Emergency Medical Services) OR (MH Emergency medical technicians) OR (Emergenc\* (TI) OR Emergenc\* (AB)) AND (MH Shock, septic) OR (((Septic OR Sepsis) AND Shock) (TI)) OR (((Septic OR Sepsis) AND Shock) (AB)) OR (MH Sepsis) OR (MH Systematic Inflammatory Response Syndrome) OR (SIRS (TI) OR SIRS (AB)) AND (MH Sensitivity and specificity) OR Sensitivity (TI) OR Sensitivity (AB) OR Specificity (TI) OR Specificity (AB) AND (MH Vital signs) OR Vital signs (TI) OR Vital Signs (AB) OR Practice parameters (TI) Practice parameters (AB) OR Voorspellers (TI) OR Voorspellers (AB) OR (MH Hematologic tests) OR Hematol\* (TI) OR Hematol\* (AB)



## EMBASE

Emergency nursing / OR Emergency medicine / OR Emergency Health Service / OR Rescue personnel / OR (Emergenc\* (ti) OR Emergenc\* (ab)) AND Septic Shock / OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) .ti. OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) .ti. OR Sepsis / OR Systematic Inflammatory Response Syndrome/ OR SIRS .ti. OR SIRS .ab. AND Sensitivity and specificity / OR Sensitivity .ti. OR sensitivity .ab. OR Specificity .ti. OR specificity .ab. AND Vital sign / OR Vital sign .ti. OR vital sign .ab. OR Practice parameters .ti. OR practice parameters .ab. OR Voorspellers .ti. OR voorspellers .ab. OR Blood examination / OR hematol\* .ti. OR hematol\* .ab.

## Cochrane

Emergency Nursing [MeSH] OR Emergency medicine [MeSH] OR Emergency service, hospital [MeSH] OR Emergency Medical Services [MeSH] OR Emergency medical technicians [MeSH] OR Emergenc\* [ti, ab, kw] AND Shock, septic\* [MeSH] OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) [ti, ab, kw] OR Sepsis (incl Severe Sepsis) [MeSH] OR Systematic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) [MeSH] OR SIRS\* [ti, ab, kw] AND Sensitivity and specificity [MeSH] OR Sensitivity [ti, ab, kw] OR Specificity [ti, ab, kw] AND Vital signs (incl. RR, hartfrequentie, temperatuur en ademfrequentie) [MeSH] OR Vital signs [ti, ab, kw] OR Practice parameters [ti, ab, kw] OR Voorspellers [ti, ab, kw] OR Hematologic tests [MeSH] OR Hematol\* [ti, ab, kw]

## Uitgangsvraag 3

*Wat is de effectiviteit van O<sub>2</sub>-therapie, toediening van NaCl 0,9% i.v., toediening van plasmavervanger i.v. en medicamenteuze behandeling (antibiotica) bij een patiënt met een (mogelijke) septische shock in de prehospital en SEH-fase?*

## Uitgangsvraag 3

### PubMed (inclusief Medline)

Emergency Nursing [MeSH] OR Emergency medicine [MeSH] OR Emergency service, hospital [MeSH] OR Emergency Medical Service [MeSH] OR Emergency medical technicians [MeSH] OR Emergenc\* [tiab] AND Shock, septic\* [MeSH] OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) [tiab] OR Sepsis\* (incl Severe Sepsis) [MeSH] OR Systematic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)\* [MeSH] OR SIRS [tiab] AND Oxygen Inhalation therapy [MeSH] OR Oxygen [tiab] OR Infusions, intravenous [MeSH] OR Infusi\* [tiab] OR Plasma substitutes [MeSH] OR Plasma [tiab] OR Anti-bacterial agents [MeSH] OR Antibiotic\* [tiab]

### CINAHL

(MH Emergency Nursing) OR (MH Emergency medicine) OR (MH Emergency Medical Services) OR (MH Emergency medical technicians) OR (Emergenc\* (TI) OR Emergenc\* (AB)) AND (MH Shock, septic) OR (((Septic OR Sepsis) AND Shock) (TI)) OR (((Septic OR Sepsis) AND Shock) (AB)) OR (MH Sepsis) OR (MH Systematic Inflammatory Response Syndrome) OR (SIRS (TI) OR SIRS (AB)) AND (MH Oxygen therapy) OR (Oxygen (TI) OR Oxygen (AB)) OR (MH Infusions, intravenous) OR (Infusi\* (TI) OR Infusi\* (AB)) OR (MH Plasma substitutes) OR (Plasma (TI) OR Plasma (AB)) OR (MH Antibiotics) OR (antibiotic\* (TI) OR antibiotic (AB))

## EMBASE

Emergency nursing / OR Emergency medicine / OR Emergency Health Service / OR Rescue personnel / OR (Emergenc\* (ti) OR Emergenc\* (ab)) AND Septic Shock / OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) .ti. OR ((Septic OR Sepsis) AND shock) .ti. OR Sepsis / OR Systematic Inflammatory Response Syndrome/ OR SIRS .ti. OR SIRS .ab. AND Oxygen therapy / OR Oxygen .ti. OR oxygen .ab. OR Intravenous drug administration / OR Infusi\* .ti. OR infusi\* .ab. OR Plasma substitute / OR Plasma .ti. OR Plasma .ab. OR Antibiotic agent / OR Antibiotic\* .ti. OR antibiotic .ab.

## Cochrane

Emergency Nursing [MeSH] OR Emergency medicine [MeSH] OR Emergency service, hospital [MeSH] OR Emergency Medical Services [MeSH] OR Emergency medical technicians [MeSH] OR Emergenc\* [ti, ab, kw] AND Shock, septic\* [MeSH] OR

((Septic OR Sepsis) AND shock) [ti, ab, kw] OR Sepsis (incl Severe Sepsis) [MeSH] OR Systematic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) [MeSH] OR SIRS\* [ti, ab, kw] AND Oxygen Inhalation therapy [MeSH] OR Oxygen [ti, ab, kw] OR Infusions, intravenous [MeSH] OR Infusi\* [ti, ab, kw] OR Plasma substitutes [MeSH] OR Plasma [ti, ab, kw] OR Anti-bacterial agents [MeSH] OR Antibiotic\* [ti, ab, kw]

## Limits

Om de zoekstrategie te specificeren zijn de volgende limits gebruikt:

### Uitgangsvraag 1+2

- Jaartallen: alle jaartallen
- Type of article: alle
- Species: geen
- Subsets: geen
- Text options: geen
- Languages: English, French, German, Spanish en Dutch
- Gender: geen
- Ages: geen
- Search field tag: geen

### Uitgangsvraag 3

- Jaartallen: alle jaartallen
- Type of article: RCT, review
- Species: geen
- Subsets: geen
- Text options: geen
- Languages: English, French, German, Spanish en Dutch
- Gender: geen
- Ages: geen
- Search field tag: geen

## Selectiecriteria systematische literatuurreview

Artikelen voor de systematische literatuurreview zijn geïnccludeerd indien zij voldeden aan het volgende inclusiecriteria:

### Uitgangsvraag 1+2

- Volwassen patiënten (leeftijd  $\geq 18$  jaar) met een sepsis, ernstige sepsis of een (mogelijke) septische shock in de prehospital of SEH-setting
  - Minimaal één parameter/criterium voor herkenning/diagnose septische shock is aanwezig
  - Sensitiviteit/specifiteit van minimaal één parameter is beschreven

### Uitgangsvraag 3

- Volwassen patiënten (leeftijd  $\geq 18$  jaar) met een sepsis, ernstige sepsis of een (mogelijke) septische shock in de prehospitala of SEH-setting
- Minimaal één parameter voor prognose septische shock is aanwezig
- Prognostisch model is beschreven

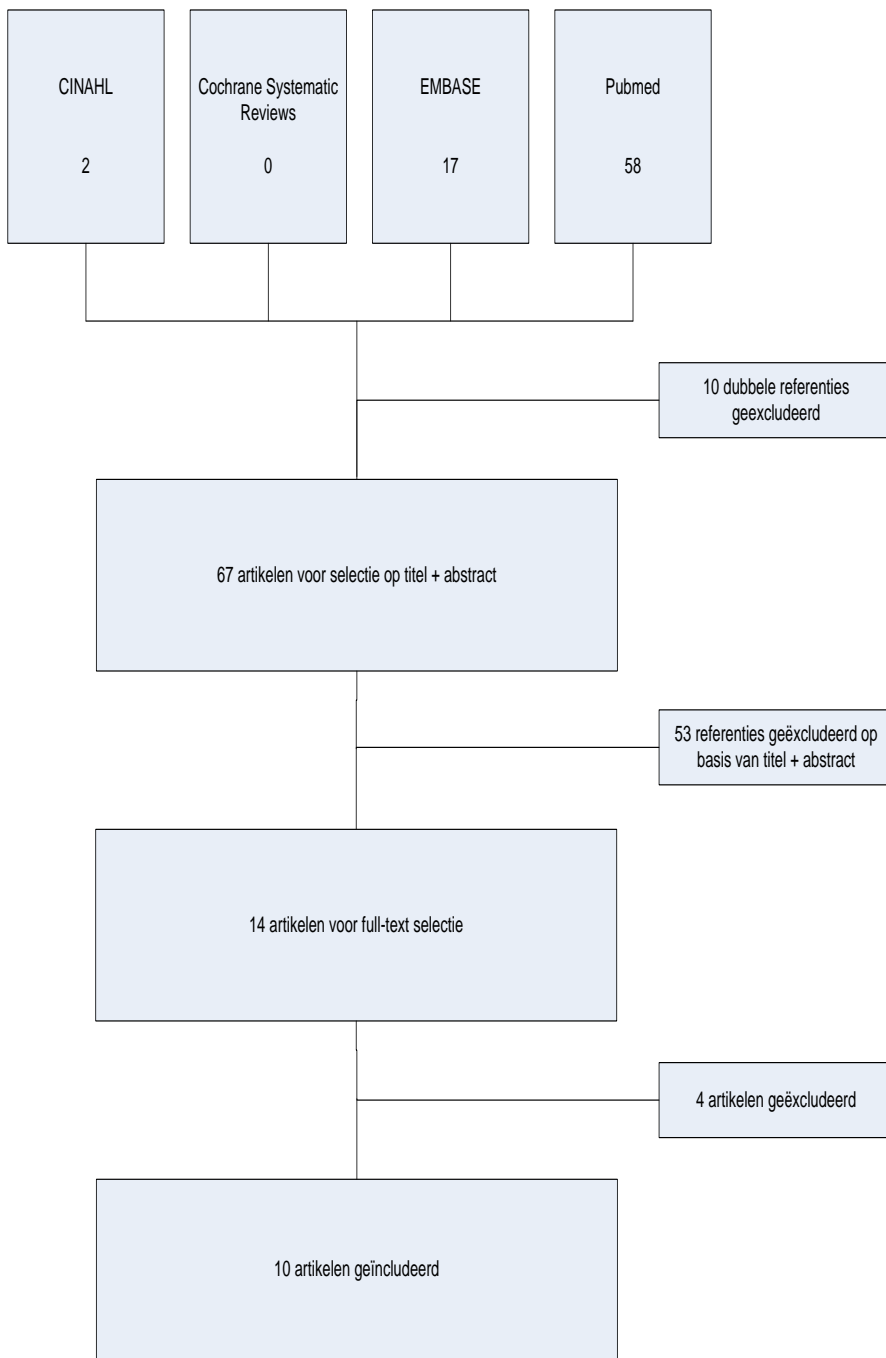
### **Resultaten systematische literatuurreview**

Een schematische weergave van de inclusieprocedure staat weergegeven in figuren 2 en 3.

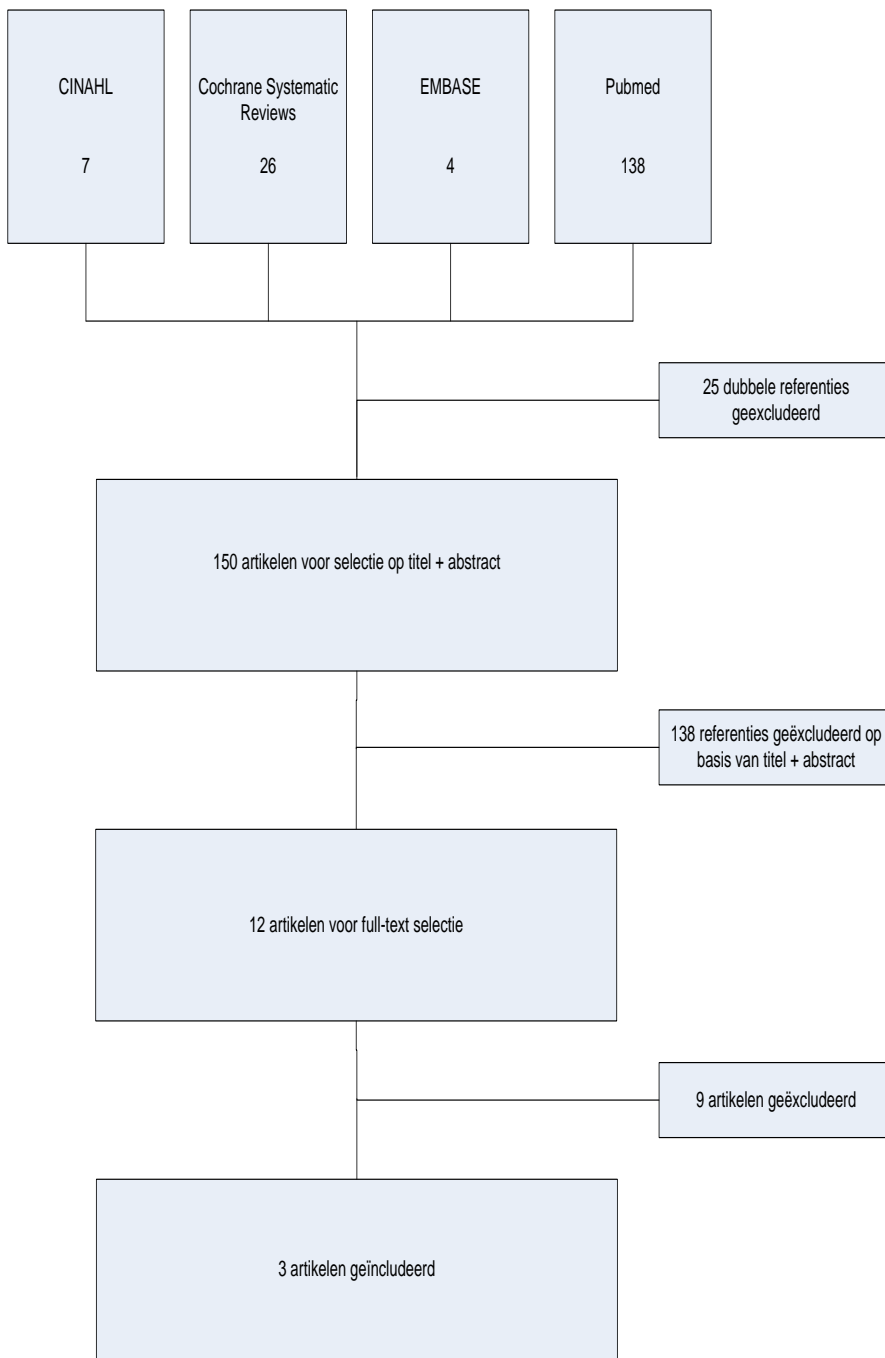
Voor uitgangsvraag 1 en 2 zijn op basis van de zoekstrategieën 67 unieke artikelen geïdentificeerd.

Na selectie op titel en abstract bleven 14 artikelen over voor full text beoordeling. Na de full text beoordeling voldeden 11 artikelen aan de selectiecriteria. Deze 11 artikelen zijn methodologisch beoordeeld, waarna zij allen overbleven voor data-extractie.

Voor uitgangsvraag 3 zijn op basis van de zoekstrategieën 150 unieke artikelen geïdentificeerd. Na selectie op titel en abstract bleven 12 artikelen over voor full text beoordeling. Na de full text beoordeling voldeden 3 artikelen aan de selectiecriteria. Deze 3 artikelen zijn methodologisch beoordeeld, waarna zij allen overbleven voor data-extractie. De gegevens uit deze artikelen zijn weergegeven in bijlagen D, E en F.



*Figuur 1 Inclusieprocedure uitgangsvraag 1 en 2*



*Figuur 2 Inclusieprocedure uitgangsvraag 3*

## Bijlage D Evidencetabellen herkenning en diagnostiek

Auteur (jaartal) Land	Setting	Design	Patiënten	Referentietest	Diagnostische test	Resultaten	Kwaliteit
Aalto (2004)  Finland	SEH	Cross-sectioneel	patiënten (n=92) met vermoeden systemische infectie	Bloedkweek	<u>Primair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infectiefocus aanwezig (ja/nee) + koorts (temperatuur &gt;38°C)</li> </ul> <u>Secundair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>C-reactief proteïne (CRP)</li> <li>Procalcitonine (Procalcitonine)</li> <li>Interleukine-6 (IL-6)</li> <li>Interleukine-8 (IL-8)</li> <li>Soluble interleukine-2 receptor (sIL-2R)</li> </ul>	<u>Infectiefocus + koorts</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>sensitiviteit 100% ( 75-100)</li> <li>specificiteit 16% (9-26)</li> <li>positief voorspellende waarde 16% (9-26)</li> <li>negatief voorspellende waarde 100% (75-100)</li> </ul> <u>CRP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sup>ROC</sup> 0.85 (0.63-0.96), afkapwaarde ≥125 mg/l</li> <li>Sensitiviteit 85% (55-98)</li> <li>Specificiteit 81% (71-89)</li> <li>Positief voorspellende waarde 42% (23-63)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 97% (89-100)</li> </ul> <u>Procalcitonine</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sup>ROC</sup> 0.85 (0.62-0.94), afkapwaarde ≥ 0.40 mg/l</li> <li>Sensitiviteit 92% (64-100)</li> <li>Specificiteit 70% (58-79)</li> <li>Positief voorspellende waarde 33% (19-51)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 98% (90-100)</li> </ul> <u>IL-6</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sup>ROC</sup> 0.77 (0.61-0.89), afkapwaarde ≥257 ng/l</li> <li>Sensitiviteit 62% (32-86)</li> <li>Specificiteit 87% (78-94)</li> <li>Positief voorspellende waarde 44% (22-69)</li> </ul>	B

						<ul style="list-style-type: none"> <li>Negatief voorspellende waarde 93% (85-98)</li> </ul> <p><u>IL-8</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sup>ROC</sup> 0.75 (0.56-0.88), afkapwaarde <math>\geq 19</math> ng/l</li> <li>Sensitiviteit 58% (28-84)</li> <li>Specificiteit (83% (73-91)</li> <li>Positief voorspellende waarde 35% (15-59)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 93% (84-98%)</li> </ul> <p><u>sIL-2R</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sup>ROC</sup> 0.69 (0.47-0.85), afkapwaarde <math>\geq 2,400</math> kU/l</li> <li>Sensitiviteit 54% (25-81)</li> <li>Specificiteit 87% (78-94)</li> <li>Positief voorspellende waarde 41% (18-67)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 92% (83-97)</li> </ul> <p>Alle confidence intervals: 95%</p>	
Caterino (2004)  Verenigde Staten	SEH	Prospectief, observationeel	patiënten met leeftijd $\geq 65$ jaar (n=108) met mogelijke bacteriëmie	bloedweek	Procalcitonine (Procalcitonine) Leukocyten (WBC)	<p><u>Procalcitonine &gt;0.5 ng/ml</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit 57% (0.31-0.84)</li> <li>Specificiteit 72% (0.63-0.81)</li> <li>Positief voorspellende waarde 24% (0.09-0.38)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 92% (0.86-0.98)</li> <li>Positieve Likelihood ratio 2.04</li> <li>Negatieve Likelihood ratio 0.60</li> </ul> <p><u>Procalcitonine &gt;0.2 ng/ml</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit 93% (0.79-1.00)</li> <li>Specificiteit 38% (0.28-0.48)</li> <li>Positief voorspellende waarde 18% (0.09-0.27)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 97% (0.92-1.00)</li> <li>Positieve Likelihood ratio 1.50</li> </ul>	B

						<ul style="list-style-type: none"> <li>Negatieve likelihood ratio 0.18</li> </ul> <p><u>WBC &lt;4.3 cellen/mm<sup>3</sup> of &gt;11.4 cellen/mm<sup>3</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit 57% (0.31-0.83)</li> <li>Specificiteit 55% (0.45-0.65)</li> <li>Positief voorspellende waarde 16% (0.05-0.26)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 89% (0.82-0.97)</li> <li>Positieve likelihood ratio 1.27</li> <li>Negatieve likelihood ratio 0.78</li> </ul> <p><u>WBC &lt;4.3 cellen/mm<sup>3</sup> of &gt;11.4 cellen/mm<sup>3</sup> of &gt;74% neutrofielen of 11% band forms</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit 93% (0.74-1.00)</li> <li>Specificiteit 11% (0.04-0.17)</li> <li>Positieve voorspellend waarde 15% (0.08-0.22)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 91% (0.74-1.00)</li> <li>Positieve likelihood ratio 1.04</li> <li>Negatieve likelihood ratio 0.64</li> </ul> <p>Alle confidence intervals: 95%</p>	
Davis (2006)  Verenigde Staten	SEH	Prospectief, cohort	patiënten met mogelijke sepsis (n=100)	Leukocyten Myeloid left shift C-reactief proteïne Erytrocyt sedimentatie Bloedkweek	Neutrofiel CD64	<p><u>Neutrofiel CD64</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit 87,9%</li> <li>Specificiteit 71,2%</li> <li>Positief voorspellende waarde 60,4%</li> <li>Negatief voorspellende waarde 92,2%</li> <li>Efficiency 76,8%</li> <li>Positieve likelihood ratio 3.05</li> <li>Negatieve likelihood ratio 0.17</li> </ul>	B
Guven (2002)	SEH	prospectief, cohort	patiënten met SIRS symptomen	Bloedkweek	Procalcitonine C-reactief proteïne (CRP) Leukocyten (WBC)	<p><u>Procalcitonine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit 78,9%</li> <li>Specificiteit 100%</li> </ul>	B



Turkije			(n=34)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positief voorspellende waarde 100%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde 78,9%</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.88</li> </ul> <p><u>CRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 68,42%</li> <li>• Specificiteit 0%</li> <li>• Positief voorspellende waarde 46,42%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde 0%</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0,34</li> </ul> <p><u>WBC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 47,4%</li> <li>• Specificiteit 46,7%</li> <li>• Positief voorspellende waarde 52,9%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde 41,2%</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.44</li> </ul>	
Jones (2005)  Verenigde Staten	SEH	secundaire data-analyse randomised controlled trial	patiënten met non-traumatische hypotensie (n=103)	Septische shock (ja/nee): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 SIRS-criteria</li> <li>• Systolische RR &lt;90mmHg ondanks adequate vulling</li> <li>• (vermoeden) infectie</li> </ul>	Primair <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linker ventrikel functie (LVF)</li> </ul> Secundair <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukocyten (WBC) &gt;12.000/μL of &lt;4.000/μL</li> <li>• Temperatuur &gt;38°C of &lt;36°C</li> </ul>	<p><u>LVF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 33% (0.19-0.50)</li> <li>• Specificiteit 94% (0.85-0.98)</li> <li>• Positieve likelihood ratio 5.3 (2-14.7)</li> <li>• Negatieve likelihood ratio 0.7 (0.5-0.9)</li> </ul> <p><u>WBC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 64% (0.47-.79)</li> <li>• Specificiteit 69% (0.56-0.80)</li> <li>• Positieve likelihood ratio 2.0 (1.3-3.2)</li> <li>• Negatieve likelihood ratio 0.5 (0.3-0.8)</li> </ul> <p><u>Temperatuur</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 62% (0.45-0.77)</li> <li>• Specificiteit 78% (0.66-0.87)</li> </ul>	B

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positieve likelihood ratio 2.8 (1.7-4.8)</li> <li>• Negatieve likelihood ratio 0.5 (0.3-0.7)</li> </ul> <p><u>Logistisch predictiemodel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatuur OR 5.8 (1.7-21)</li> <li>• linker ventrikel functie OR 5.5 (1.1-45)</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

### Niet-systematische review

Auteur (jaartal)	Design	Databases	Patiëntenpopulatie	Geïnccludeerde designs	Diagnostische criteria	Kwaliteit
Nguyen (2006)  Verenigde Staten	Literature review	Niet beschreven	Patiënten met sepsis, severe sepsis en septische shock	Niet beschreven	<p><u>Algemeen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewezen of vermoedde Infectie</li> <li>• Temperatuur &gt;38° of &lt;36°C</li> <li>• Hartfrequentie &gt;90 slagen/minuut of &gt;2SD boven normale waarde voor leeftijd</li> <li>• Ademfrequentie &gt;20 ademhalingen/minuut</li> <li>• Veranderd bewustzijnsniveau</li> <li>• Oedeem of positieve vochtbalans &gt;20ml/kg/24u</li> <li>• Bloedglucose &gt;7.7mmol/l zonder diabetes mellitus</li> </ul> <p><u>Inflammatoir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukocyten &gt;12.000/mm<sup>3</sup> of &lt;4.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Normaal leukocyten met &gt;10% onrijp</li> <li>• C-reactief proteïne &gt;2 SD boven normaal waarde</li> <li>• Procalcitonine &gt;2 SD boven normaal waarde</li> </ul> <p><u>Hemodynamisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriële hypotensie:</li> <li>• Systolische RR &lt;90mmHG of gemiddelde arteriële RR &lt;70mmHg of daling systolische RR ≥40mmHg</li> <li>• SvO<sub>2</sub> &gt;70%</li> <li>• Cardiale index &gt;3.5L/minuut/m<sup>2</sup></li> </ul>	C

					<p><u>Orgaandisfunctie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriële hypoxie <math>PaO_2/FIO_2 &lt; 300</math></li> <li>• Oligurie <math>&lt; 0.5 \text{ ml/kg/uur}</math> voor tenminste 2 uur</li> <li>• Verhoging creatinine <math>&gt; 0.5 \text{ ml/dL}</math></li> <li>• Stollingsafwijkingen <math>INR &gt; 1.5</math> of <math>PPT &gt; 60</math> seconden</li> <li>• Ileus</li> <li>• Thrombocytopenie <math>&lt; 100.00/\mu\text{l}</math></li> <li>• Hyperbillurbinie <math>&gt; 4 \text{ mg/dl}</math> of <math>70 \text{ mmol/l}</math></li> </ul> <p><u>Weefselperfusie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactaat <math>&gt; 2 \text{ mmol/l}</math></li> <li>• Verlengde capillaire refill tijd</li> </ul>	
--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Bijlage E Evidencetabel monitoring

Auteur (jaartal) Land	Setting	Design	Follow-up	Patiënten	Variabelen	Resultaten	Kwaliteit
Dremsizov (2006)  Verenigde Staten  Canada	SEH	retrospectieve analyse van prospectieve cohort studie	30 dagen	patiënt (n=686) pneumonie	Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS- criteria) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur &lt;36°C of &gt;38°C</li> <li>• Hartfrequentie &gt;90/min</li> <li>• Ademfrequentie &gt;20/min</li> <li>• Ventilatie &gt;10L/min of PaCO<sub>2</sub> &lt;32 mmHg</li> <li>• Leukocyten (WBC) &gt;12.000/μL of &lt;4.000/μL</li> </ul>	<p><u>≥2 SIRS-criteria</u></p> <p><i>Sepsis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR 0.65 (0.38-1.11)</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.46 (0.40-0.53)</li> </ul> <p><i>Severe sepsis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR 0.57 (0.30-1.10)</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.45 (0.37-0.54)</li> </ul> <p><i>Septische shock</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR 0.80 (0.23-3.62)</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.48 (0.33-0.64)</li> </ul> <p><u>≥3 SIRS-criteria</u></p> <p><i>Sepsis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR 0.89 (0.57-1.38)</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.49 (0.42-0.55)</li> </ul> <p><i>Severe sepsis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR 0.94 (0.54-1.64)</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.49 (0.41-0.57)</li> </ul> <p><i>Septische shock</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR 0.55 (0.18-1.64)</li> <li>• AUC<sup>ROC</sup> 0.43 (0.28-0.58)</li> </ul>	B
Fontanarosa (1992)  Verenigde	SEH	retrospectieve cohort studie		patiënten >65 jaar met mogelijke bacteriëmie (n=215)	<u>Symptomen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koorts</li> <li>• Rillingen</li> <li>• Respiratoir (hoesten, benauwdheid, sputum)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rillingen OR 1.94 (CI95% 1.00-3.75)</li> <li>• Braken OR 2.57 (CI95% 1.21-6.37)</li> <li>• RR &lt;100mmHg OR 3.20 (CI95% 1.28-8.11)</li> </ul>	B

Staten					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Braken</li> <li>• Abdominale pijn, diarree</li> <li>• Urinaire klachten</li> </ul> <p><u>Signs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolische RR &lt;100mmHg</li> <li>• Hartfrequentie &gt;100/min</li> <li>• Ademfrequentie &gt;20/min</li> <li>• Temperatuur</li> <li>• Mentale toestand (verwardheid, lethargie, coma)</li> <li>• Abdominale gevoeligheid</li> <li>• Huidproblemen (cellulitis, erytheem)</li> </ul> <p><u>Laboratorium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC</li> <li>• Hemoglobine</li> <li>• Nitraat</li> <li>• Creatinine</li> </ul> <p>Klinische blik SEH-arts</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mentale toestand OR 2.33 (CI95% 1.27-4.30)</li> <li>• WBC</li> <li>• &lt;5000 cellen/mm<sup>3</sup> OR 2.23 (CI95% 1.50-3.31)</li> <li>• WBC &gt;20000 cellen/mm<sup>3</sup> OR 2.16 (CI95% 1.08-4.34)</li> <li>• Klinische blik SEH-arts OR 2.84 (CI95% 1.53-5.27)</li> </ul> <p><u>Model</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mentale toestand OR 2.88 (CI95% 1.52-5.50)</li> <li>• Braken OR 2.63 (CI95% 1.16-6.15)</li> <li>• WBC band &gt;6% OR 3.50 (CI95% 1.58-5.27)</li> </ul> <p><u>Prognostisch model met &gt; 1 factoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 85%</li> <li>• Specificiteit 46%</li> <li>• Positief voorspellende waarde 16%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde 96%</li> </ul> <p><u>Prognostisch model met &gt;2 factoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 37%</li> <li>• Specificiteit 87%</li> <li>• Positief voorspellende waarde 24%</li> <li>• Negatief voorspellende waarde 92%</li> </ul>	
Jones (2005) Verenigde	SEH	secundaire data-analyse randomised controlled trial	5 dagen	patiënten met non-traumatische hypotensie (n=103)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linker ventrikel functie (LVF)</li> <li>• Leukocyten (WBC) &gt;12.000/μL of &lt;4.000/μL</li> <li>• Temperatuur &gt;38°C of &lt;36°C</li> <li>• Leeftijd &gt;60 jaar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVF: OR 5.5 (1.1-45)</li> <li>• WBC: OR 3.2 (1.0-9.2)</li> <li>• Temperatuur: OR 5.8 (1.7-21)</li> <li>• Leeftijd: OR 1.7 (0.7-6.5)</li> </ul>	B

Staten					<ul style="list-style-type: none"> <li>Vooraf bestaande conditie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conditie: OR 2.2 (0.7-8.8)</li> <li>AUC<sup>ROC</sup> 0.81</li> </ul>	
Lin (2005)  Taiwan	SEH	prospectieve cohort studie	6 uur	Patiënten $\geq 2$ SIRS-criteria (n=182)	Vasopressine concentratie Norepinefrine concentratie	Vasopressine/Norepinefrine ratio: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitiviteit: 0.97 (0.90-0.99)</li> <li>Specificiteit: 0.85 (0.78-0.91)</li> <li>Positief voorspellende waarde 0.81 (0.73-0.88)</li> <li>Negatief voorspellende waarde 0.98 (0.91-1.00)</li> <li>Positieve likelihood ratio 6.7 (4.2-10.5)</li> <li>Negatieve likelihood ratio 0 (0.0-0.1)</li> <li>Diagnostische odds ratio 205.6 (45.8-923.6)</li> </ul>	B
Seymour (2010)  Verenigde Staten	Prehospitaal	retrospectieve, cohort studie	?	patiënten die in het ziekenhuis mogelijk sepsis ontwikkelen, beademing nodig hebben of overlijden (n=144913)	leeftijd (<45, 45-64, $\geq 65$ jaar) geslacht Systolische RR ( $\leq 90$ , 91-140, 141-180, $>180$ mmHg) Hartfrequentie ( $\leq 60$ , 61-99, 100-119, $\geq 120$ slagen/min) Ademfrequentie (<12, 12-23, 24-35, $\geq 36$ ademhalingen/min) GCS (15, 12-14, 8-11, <8) SaO <sub>2</sub> (93-100, 88-92, 80-87, <80%) Prehospitale locatie (verpleeghuis, medische faciliteit, thuis, openbaar gebouw, straat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mannelijk geslacht <math>\beta</math> 0.22 (0.15-0.28) score 0</li> <li>leeftijd <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;45 referentie score 0</li> <li>45-64 <math>\beta</math> 0.91 (0.80-1.02) score 1</li> <li><math>\geq 65</math> <math>\beta</math> 1.32 (1.22-1.43) score 1</li> </ul> </li> <li>Ademfrequentie <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 12 <math>\beta</math> 1.35 (1.22-1.43) score 1</li> <li>12-23 referentie score 0</li> <li>24-35 <math>\beta</math> 0.79 (0.72-0.86) score 1</li> <li><math>\geq 36</math> <math>\beta</math> 1.54 (1.43-1.64) score 2</li> </ul> </li> <li>Systolische RR <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 90</math> <math>\beta</math> 0.92 (0.82-1.0) score 1</li> <li>91-140 referentie score 0</li> <li>141-180 <math>\beta</math> -0.37 (-0.45 - -0.30) score 0</li> <li><math>&gt;180</math> -0.11 (-0.22 - -0.01) score</li> </ul> </li> </ul>	B

						<p>0</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hartfrequentie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤60 β 0.09 (-0.03 – 0.21) score 0</li> <li>○ 61-99 referentie score 0</li> <li>○ 100-119 β 0.44 (0.36-0.52) score 0</li> <li>○ ≥ 120 β 0.77 (0.68 – 0.85) score 1</li> </ul> </li> <li>• SaO<sub>2</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥93 referentie score 0</li> <li>○ 88-92 β 0.43 (0.24-0.61) score 0</li> <li>○ 80-87 β 0.83 (0.61-1.04) score 1</li> <li>○ &lt;80 β 1.08 (0.82-1.35) score 1</li> </ul> </li> <li>• GCS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 15 referentie score 0</li> <li>○ 12-14 β 0.51 (0.38-0.63) score 1</li> <li>○ 8-11 β 1.24 (1.10-1.39) score 1</li> <li>○ &lt;8 β 1.96 (1.81-2.10) score 2</li> </ul> </li> <li>• Locatie verpleeghuis β 0.46 (0.36-0.54) score 0</li> </ul> <p>predictiekansen sepsis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Score 0 – 1.2% (1.0-1.4)</li> <li>• Score 1 – 2.9% (2.7-3.0)</li> <li>• Score 2 – 6.7% (6.4-7.1)</li> <li>• Score 3 – 15% (14-16)</li> <li>• Score 4 – 30% (29-33)</li> <li>• Score 5 – 52% (47-56)</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score 6 – 72% (64-79)</li> <li>• Score 7 – 88% (69-98)</li> <li>• Score 8 – 100% (64-100)</li> </ul> <p>In validatiecohort: Severe sepsis AUC ROC 0.76 (0.75-0.77)</p> <p>afkappunt: score 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitiviteit 0.22 (0.20-0.23)</li> <li>• Specificiteit 0.98 (0.98-0.98)</li> <li>• Positive likelihood ratio 9.8 (8.9-10.6)</li> <li>• Negatieve likelihood ratio 0.8 (0.79-0.82)</li> </ul>	
Terregino (2000)  Verenigde Staten	SEH	prospectieve cohort studie	24 uur	patiënten met $\geq 2$ SIRS criteria (n=180)	Interleukin 6 (IL-6) Tumor necrose factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) Nitrat-oxide (NO)	<p><u>Bacteriëmie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF-<math>\alpha</math> AUC<sup>ROC</sup> 0.74</li> <li>• IL-6 AUC<sup>ROC</sup> 0.78</li> <li>• Negatief voorspellende waardes:</li> <li>• TNF-<math>\alpha</math> 17 pg/ml: 0.85</li> <li>• IL-6 185 pg/ml 0.87</li> </ul> <p><u>Sepsis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF-<math>\alpha</math> AUC<sup>ROC</sup> 0.77</li> <li>• IL-6 AUC<sup>ROC</sup> 0.67</li> <li>• Negatief voorspellende waardes:</li> <li>• TNF-<math>\alpha</math> 15pg/ml: 0.93</li> <li>• IL-6 194-227 pg/ml 0.90</li> </ul> <p><u>Prognostisch model</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF-<math>\alpha</math> OR 1.079 (1.03-1.14)</li> <li>• IL-6 OR 1.003 (1.00-1.01)</li> </ul>	B



## Bijlage F Evidencetabellen interventies

Auteur (jaartal) Land	Setting	Design	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Kwaliteit
Jones (2010)  Verenigde Staten	3 SEH's	Multicenter RCT	patiënten (n=300) met infectie (vermoeden/bevestigd) ≥ 2 SIRS criteria hypoperfusie	6 uur sepsis resuscitatie bundel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• centraal veneuze druk ≥ 8 mmHg</li> <li>• gemiddelde arteriële druk ≥ 65 mmHg</li> <li>• lactaat klaring ≥ 10%</li> </ul>	6 uur sepsis resuscitatie bundel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• centraal veneuze druk ≥ 8 mmHg</li> <li>• gemiddelde arteriële druk ≥ 65 mmHg</li> <li>• veneuze SaO<sub>2</sub> ≥ 70%</li> </ul>	<u>Primair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absoluut aantal mortaliteit in het ziekenhuis</li> </ul> <u>Secundair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IC length of stay</li> <li>• Ziekenhuis length of stay</li> <li>• Beademingsvrije dagen</li> <li>• Multi orgaan falen</li> <li>• Staken van zorg</li> </ul>	<p>In-hospital mortaliteit intention to treat IG 17% (11%-24%) vs CG 23% (17%-30%)*</p> <p>In-hospital mortaliteit per protocol IG 17% (11%-24%) vs CG 22% (17%-30%)*</p> <p>length-of-stay op IC IG 5.9 (8.46) vs CG 5.6 (7.39)*</p> <p>length-of-stay hospital IG 11.4 (10.890) vs CG 12.1 (11.680)*</p> <p>Beademingsvrije dagen IG 9.3 (10.31) vs CG 9.9 (11.09)*</p> <p>Multi-orgaanfalen IG 37 (25) vs CG 33 (22)*</p> <p>Zorg gestopt IG 14 (9) vs CG 23 (15)*</p> <p>Absolute Risico Reductie ARR -0.06 Numbers Needed to Treat NNT 16,6 Relatief risico RR 0.736</p>	B

								IG = interventiegroep CG = controlegroep *Niet significant
--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------

## Reviews

Auteur (jaartal)	Design	Databases	Patiëntenpopulatie	Geïnccludeerde designs	Interventie	Resultaten	Kwaliteit
Siddiqui (2010)	Systematische review	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cochrane Central Register of Controlled Trials</li> <li>Medline</li> <li>EMBASE</li> <li>ISI web of Science</li> </ul>	Patiënten met severe sepsis	RCT	Breedspectrumantibiotica binnen 1 uur	Geen artikelen zijn geïdentificeerd.	A2
Nguyen (2006)	Niet-systematische review	Niet beschreven	Patiënten met sepsis, severe sepsis en septische shock	Niet beschreven	<u>Aanbeveling</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Continue monitoring van vitale functies, SaO<sub>2</sub>, lactaatmeting, nier- en leverfuncties, longschade, stollingsafwijkingen.</li> </ul> <u>Aanbeveling</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patiënten met severe sepsis/septische shock moeten worden met behulp van early-goal-directed therapie worden behandeld binnen 6 uur, met gelijktijdige toediening antibiotica en infectiebron beheersing. Early-goal directed therapie (chronologisch):</li> <li>Monitoren hemodynamiek, bij voorkeur invasief S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub></li> <li>Optimalisatie hemodynamiek met centraal veneuze druk (CVD) 8-12 mmHg met behulp van crystalloïde en colloïde</li> <li>Toedienen vasopressoren bij (a) persisterende hypotensie of (b) gemiddelde arteriële bloeddruk &lt;65 mmHg na toediening crystalloïde 20-40 ml/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>Norepinefrine 2-20 µg/minuut</li> </ul> </li> </ul>		C

					<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopamine 5-20 µg/kg/minuut</li> <li>• Verhogen O<sub>2</sub>-opname capaciteit. Als S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> &lt;70% en Ht &lt;30%, dan bloedtransfusie met als doel Ht &lt;30%</li> <li>• Inotropica: dobutamine 2.5-20 µg/kg/minuut met als doel S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> &gt;70%</li> <li>• Indien S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> &lt;70%, dan verlagen O<sub>2</sub> verbruik door intubatie en mechanische ventilatie</li> </ul> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accuraat identificeren van bacteriële oorzaak en antimicrobiële vatbaarheid bij het kiezen van juiste antibioticum</li> </ul> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zo spoedig mogelijk toedienen van antibiotica bij het vermoeden van severe sepsis/septische shock</li> </ul> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een combinatie van antibiotica bij severe sepsis/septische shock wordt aanbevolen om de kans op het niet werken van de antibiotica te verkleinen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bron onbekend: vancomycine 1g/12u en levofloxacylline 750 mg/24u en gentamycine 7mg/kg/24u</li> <li>○ pneumonie: vancomycine 1g/12u en levofloxacylline 750 mg/24u</li> <li>○ meningitis: vancomycine 1g/12u en ceftriaxone 2g/12u na dexamethason 10mgiv/6u</li> <li>○ urineweginfectie: piperacylline/tazobactam 3,375g/6u en gentamycine 7mg/kg/24u</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infectiebron beheersing is belangrijk onderdeel bij behandeling severe sepsis/septische shock</li> </ul> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geactiveerd proteïne-C (drotrecogin alfa) moet worden overwogen bij patiënten</li> </ul>	
--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

					<p>met severe sepsis/septische shock met een APACHE II score <math>\geq 25</math></p> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten met severe sepsis/septische shock met mechanische ventilatie en inadequate adrenaline respons (serum cortisol <math>&lt; 9 \mu\text{g/dl}</math>) moeten lage dosis corticosteroïden krijgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hydrocortison 50mg/6u iv</li> <li>○ 9<math>\alpha</math>-fludrocortison 50<math>\mu\text{g}</math>/24u/7dgn</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Aanbeveling</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patiënten met severe sepsis/septische shock met acute long schade vereisen mechanische ventilatie met low tidal volume met airway plateau druk <math>&lt; 30 \text{ mmHg}</math></li> </ul>	
--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## Bijlage G Beoordeling methodologische kwaliteit en indeling conclusies naar bewijsniveau

### Beoordeling methodologische kwaliteit

Alle artikelen die overbleven na full text selectie zijn beoordeeld op hun methodologische kwaliteit. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de indeling zoals deze wordt gehanteerd door het CBO, zie tabel 1.

	Interventie	Diagnostische accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
<b>A1</b>	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 1: Classificatie voor beoordeling van methodologische kwaliteit (CBO, 2007)

### Bewijskracht van de conclusie

Op basis van de beschikbare literatuur worden een of meerdere conclusies geformuleerd, waarbij de conclusie wordt gegradeerd naar mate van bewijs. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de indeling zoals deze wordt gehanteerd door het CBO, zie tabel 2.

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

*Tabel 2: Niveau van bewijskracht van de conclusie (CBO, 2007)*

## Bijlage H Zoekactie richtlijnen

### Websites

Op onderstaande websites is met de term 'sepsis' gezocht naar bestaande richtlijnen met als onderwerp de diagnostiek, prognostiek en behandeling van sepsis in de prehospitala en spoedeisende hulp setting.

Website	resultaat
<a href="http://www.nvic.nl">www.nvic.nl</a>	NVIC - Richtlijn Hemodynamische ondersteuning bij sepsis (2002).pdf
<a href="http://www.rcn.org.uk">www.rcn.org.uk</a>	-
<a href="http://www.guidelines.gov">www.guidelines.gov</a>	Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock (Dellinger, 2008)
<a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	-
<a href="http://www.ahcpr.gov">www.ahcpr.gov</a>	Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock (Dellinger, 2008)
<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>	Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock (Dellinger, 2008) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis.(2005)
<a href="http://www.sign.ac.uk">www.sign.ac.uk</a>	-
<a href="http://www.joannabriggs.edu.au">www.joannabriggs.edu.au</a>	-
<a href="http://www.rnao.org">www.rnao.org</a>	-
<a href="http://www.nzgg.org.nz">www.nzgg.org.nz</a>	-
<a href="http://www.nhg.artsennet.nl">www.nhg.artsennet.nl</a>	-
<a href="http://www.vmszorg.nl">www.vmszorg.nl</a>	Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis (VMS, 2009)

## Bijlage I AGREE-instrument

Kwaliteit van richtlijnen kan worden beoordeeld met behulp van het AGREE-instrument: Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. Het AGREE-instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het AGREE-instrument beoordeelt een richtlijn op de volgende criteria:

- **Onderwerp en doel:** Doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn betrekking heeft
- **Betrokkenheid van belanghebbenden:** De mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie:** Het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie:** Taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing:** Organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers:** Onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.



## Bijlage J Kwaliteit richtlijnen

Richtlijn	Beoordeling AGREE-instrument
<p>VMS 2009 - Voorkomen van lijnsepsis en behandeling van ernstige sepsis</p>	<p>Algemeen oordeel</p> <p>Aan te bevelen onder voorwaarden</p> <p><u>Onderwerp en doel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinische vraag/vragen zijn niet specifiek beschreven</li> </ul> <p><u>Betrokkenheid van belanghebbenden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perspectief en voorkeuren van patiënten zijn niet nagegaan</li> <li>Richtlijn is niet getest onder beoogd gebruikers</li> </ul> <p><u>Methodologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn niet beschreven</li> <li>Criteria voor het selecteren van wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn niet beschreven</li> <li>Gebuurde methoden om aanbevelingen op te stellen zijn niet beschreven</li> <li>Procedure voor herziening van de richtlijn is niet vermeld</li> </ul> <p><u>Helderheid en presentatie</u></p> <p>-</p> <p><u>Toepassing</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mogelijke organisatorische belemmeringen bij het toepassen van de richtlijn zijn niet beschreven</li> <li>Mogelijke kostenimplicaties bij het toepassen van de richtlijn zijn niet beschreven</li> </ul> <p><u>Onafhankelijkheid van de opstellers</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conflicterende belangen van leden van de werkgroep zijn niet vastgelegd</li> </ul>
<p>Dellinger (2008) - Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock</p>	<p><u>Algemeen oordeel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sterk aan te bevelen</li> </ul>

	<p><u>Onderwerp en doel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische vraag/vragen zijn niet specifiek beschreven</li> </ul> <p><u>Betrokkenheid van belanghebbenden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perspectief en voorkeuren van patiënten zijn niet nagegaan</li> <li>• Richtlijn is niet getest onder beoogd gebruikers</li> </ul> <p><u>Methodologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn onvolledig beschreven</li> <li>• Criteria voor het selecteren van wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn niet beschreven</li> </ul> <p><u>Helderheid en presentatie</u></p> <p>-</p> <p><u>Toepassing</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogelijke organisatorische belemmeringen bij het toepassen van de richtlijn zijn niet beschreven</li> <li>• Mogelijke kostenimplicaties bij het toepassen van de richtlijn zijn niet beschreven</li> </ul> <p><u>Onafhankelijkheid van de opstellers</u></p> <p>-</p>
<p>NVIC (2002) - Richtlijn Hemodynamische ondersteuning bij sepsis</p>	<p><u>Algemeen oordeel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aan te bevelen onder voorwaarden.</li> </ul> <p><u>Onderwerp en doel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het doel van de richtlijn is niet specifiek beschreven</li> <li>• Klinische vraag/vragen zijn niet specifiek beschreven</li> </ul> <p><u>Betrokkenheid van belanghebbenden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perspectief en voorkeuren van patiënten zijn niet nagegaan</li> <li>• Richtlijn is niet getest onder beoogd gebruikers</li> </ul> <p><u>Methodologie</u></p>

- Systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn niet beschreven
- Criteria voor het selecteren van wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn niet beschreven
- Procedure voor herziening van de richtlijn is niet vermeld

Helderheid en presentatie

-

Toepassing

- Mogelijke organisatorische belemmeringen bij het toepassen van de richtlijn zijn niet beschreven
- Mogelijke kostenimplicaties bij het toepassen van de richtlijn zijn niet beschreven
- De richtlijn beschrijft geen criteria om na te gaan en te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd

Onafhankelijkheid van de opstellers

- Conflicterende belangen van leden van de werkgroep zijn niet vastgelegd

