



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Sepsis

Inhoudsopgave

Sepsis	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Sepsis	3
Vroege herkenning van (dreigende) sepsis	5
Rol van biomarkers bij verdenking sepsis	27
Zuurstoftoediening bij sepsis	37
Type resuscitatievloeistof bij sepsis	47
Parameters om vochttoediening te sturen bij sepsis	70
Vasopressoren	95
Inotropica	105
Nierfunctievervangende therapie	110
Nierfunctievervangende therapie: modaliteit	111
Nierfunctievervangende therapie: timing	121
Nierfunctievervangende therapie: dosering	122
Nierfunctievervangende therapie: antistolling	123
Sedatie	131
Sedatie: middel	132
Sedatie: toediening	147
Delier	159
Medicamenteuze behandeling van delier	160
Niet-medicamenteuze behandeling van delier	181
Transfusiebeleid	200
Mobilisatie	201
Voeding	218
Voorlichting langetermijngevolgen	224
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)	227

Startpagina - Sepsis

Waar gaat deze richtlijn over?

Dit is een discipline-overstijgende evidence-based richtlijn, gericht op de vroegtijdige herkenning, diagnose, (initiële) behandeling en monitoring, nazorg en revalidatie van patiënten met (dreigende) sepsis. Het richtlijn-ontwikkeltraject is gefaseerd doorlopen en opgeleverd. In 2019 is Sepsis fase I opgeleverd. Fase II en III zijn in 2022 opgeleverd.

- Vroege herkenning van (dreigende) sepsis
- Rol van biomarkers bij verdenking sepsis
- Optimale modus van zuurstoftoediening of beademing
- Type resuscitatievloeistof
- Parameters om vochttoediening te sturen
- Vasopressoren en inotropica
- Nierfunctievervangende therapie
- Sedatiemethode
- Delier
- Bloedtransfusiebeleid
- (Vroeg)mobilisatie
- Voeding
- Voorlichting over langetermijngevolgen

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met (dreigende) sepsis in ziekenhuizen.

Voor patiënten

Sepsis is een ernstig verlopend ziektebeeld door een infectie. Het lichaam reageert heel heftig op een infectie. Sepsis is een levensbedreigende aandoening. Een snelle behandeling in het ziekenhuis is nodig. Informatie over sepsis is te vinden op de website van Thuisarts via de volgende links:

- [Ik heb een sepsis](#)
- [Ik word behandeld voor een sepsis](#)
- [Ik heb een sepsis gehad](#)

Daarnaast is informatie te vinden op [sepsisnet](#).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Internisten Vereniging. Voor fase II en III was de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care mede-initiator. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de internisten, intensivisten, SEH-artsen,

anesthesiologen, chirurgen, longartsen, arts-microbiologen, verpleegkundig specialisten, fysiotherapeuten, klinisch geriaters, neurologen en urologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Stichting *Family and Patient Centered Intensive Care / IC connect*. Medio 2024 is de richtlijn Nierfunctievervangende therapie bij kritisch zieke IC-patiënten gepubliceerd. De modules over startcriteria (timing) en dosering uit die richtlijn vervangen de betreffende modules uit de richtlijn Sepsis.

Vroege herkenning van (dreigende) sepsis

Uitgangsvraag

Hoe kan vroegtijdige herkenning van (dreigende) sepsis (aan de poort van het ziekenhuis en op alle ziekenhuisafdelingen) worden bevorderd in Nederlandse ziekenhuizen?

- Welke instrumenten zijn daarbij behulpzaam?

Aanbeveling

Maak in de vroegtijdige herkenning van sepsis gebruik van een combinatie van twee methoden.

- Is er verdenking op een infectie?
- Screen op vitale bedreiging met behulp van de MEWS/NEWS.

Gebruik hierbij de signaalvraag: Kan dit een sepsis zijn?

- Maak bij de patiënt met verdenking op een infectie gebruik van de MEWS/NEWS om een indruk te krijgen of de patiënt vitaal bedreigd is.
- Zorg voor een lokaal protocol met minimaal afspraken over de frequentie van afname van de score en de afkapwaarde.
- Maak bij een patiënt die vitaal bedreigd is volgens de MEWS/NEWS de afweging of er een verdenking op een infectie is.

Maak in de vroegtijdige herkenning van sepsis geen gebruik van de qSOFA-score.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van specifieke criteria in het vroeg herkennen van sepsis. Uit een recente retrospectieve Nederlandse studie kwam naar voren dat met de SIRS-criteria de meeste patiënten geclassificeerd konden worden als hebbende sepsis en met de qSOFA-score de minste. De MEWS zat hier tussenin, maar zat meer richting SIRS-criteria dan qSOFA-score (van der Woude, 2018).

Er is met name literatuur gevonden over het gebruik van instrumenten om de mortaliteit dan wel IC-opname te voorspellen bij septische patiënten. Gezien dit belangrijke parameters zijn, ook voor de patiënt, is ervoor gekozen dit verder uit te werken. Om de mortaliteit zo laag mogelijk te houden is het belangrijk zo min mogelijk septische patiënten te missen. Hierin speelt sensitiviteit een belangrijkere rol dan specificiteit. Hier is rekening mee gehouden in de formulering van de aanbeveling.

Uit genoemde studies lijkt de sensitiviteit het hoogst te zijn voor de SIRS-criteria. De MEWS en NEWS behalen ongeveer dezelfde sensitiviteit en de qSOFA-score zit hieronder. De bewijskracht voor bovenstaande bevindingen is laag in alle studies. Ook de PIRO is onderzocht. Echter, de bewijskracht is zeer laag en kunnen

er geen conclusies getrokken worden over deze tool.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het is in het voordeel van de patiënt dat sepsis vroegtijdig wordt herkend. Met de aanbeveling die we nu doen, zal er van de zorgverleners mogelijk een kleine extra inzet gevraagd worden wat betreft het meten van de vitale parameters. Dit zal echter de behandeling en de uitkomst overleving ten goede komen.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing, niet geheel duidelijk wat de extra kosten zullen zijn en of deze er überhaupt zullen zijn.

Haalbaarheid en implementatie

Een belemmering voor de implementatie van zowel de SOFA-score als de PIRO is het feit dat hier laboratoriumbepalingen voor zijn vereist. Bij de andere scores gaat het veelal om vitale parameters, welke bij elke patiënt worden gemeten. Er zullen dus geen bijkomende kosten zijn.

De MEWS/NEWS is al geïmplementeerd in het kader van het VMS-veiligheidsprogramma "Vitaal bedreigde patiënt" in het monitoren van patiënten op verpleegafdelingen in de ziekenhuizen in Nederland. Daarom is ervoor gekozen deze score aan te bevelen in de vroegtijdige herkenning van sepsis. De SIRS-criteria lijken niet significant beter dan de MEWS/NEWS in studies tot nu toe. De SIRS-criteria zijn recentelijk verworpen en het zou voor verwarring kunnen zorgen bij zorgverleners over de vroege herkenning van sepsis als dit opnieuw aanbevolen wordt.

De MEWS/NEWS is een score die gebruikt wordt om verandering in de trend van vitale parameters te objectiveren. Daarom is tevens gezocht naar literatuur om een eventuele frequentie van MEWS/NEWS aan te bevelen. In de literatuur werd geen wetenschappelijk bewijs voor een bepaalde frequentie gevonden. Wel werd een studie gevonden waaruit mogelijk blijkt dat een gestandaardiseerde meting tot meer compliantie leidt dan meting op indicatie (Ludikhuijze, 2014).

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Voor een goede behandeling en een betere prognose is het essentieel sepsis vroegtijdig te herkennen. Hierbij is gekeken naar een score met een hoge sensitiviteit en een haalbare implementatie. Gezien de SIRS-criteria recentelijk zijn verworpen, zou dit tot verwarring kunnen leiden. De MEWS/NEWS zijn al op verpleegafdelingen in de ziekenhuizen geïmplementeerd. Bovendien zijn MEWS/NEWS-criteria ook te gebruiken op ieder afdeling in een ziekenhuis. Deze kennis in acht nemend is de volgende aanbeveling opgesteld door de werkgroep. Het gebruik van de SIRS-criteria wordt dus niet per se afgeraden, maar vormt geen onderdeel van de screening op en diagnose van sepsis.

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De werkgroep gaat uit van twee verschillende presentaties van sepsis. De eerste is de patiënt met een verdenking op een infectie, waarbij de vitale parameters bedreigd zijn. De tweede is de patiënt met vitaal bedreigde parameters, waarbij sprake zou kunnen zijn van een infectie. Hiervoor is een aparte aanbeveling

opgesteld.

Omdat het gaat om een score die verandering in vitale parameters objectiveert wordt ook een aanbeveling gedaan omtrent frequentie van meting. Er is geen literatuur gevonden voor één gestandaardiseerde meting, vandaar dat de werkgroep komt tot de volgende aanbeveling.

Aanbeveling-3

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Met de komst van de sepsis-3 richtlijn is er tevens een nieuwe definitie van sepsis. In de SSC-richtlijn (Rhodes, 2017) wordt de qSOFA-score aanbevolen als instrument in de vroege herkenning van sepsis. Uit de literatuur blijkt echter dat de qSOFA-score een lagere sensitiviteit heeft dan de MEWS/NEWS, waardoor patiënten met sepsis gemist kunnen worden als men de qSOFA gebruikt in de vroege herkenning van sepsis. De werkgroep heeft daarom de volgende negatieve aanbeveling opgesteld.

Onderbouwing

Achtergrond

Om op tijd met de juiste behandeling te starten is het van belang dat sepsis vroeg herkend wordt, zowel op de SEH als op de verpleegafdelingen in het ziekenhuis. De patiënt die al op de IC ligt, valt hierbuiten.

Met de komst van de Sepsis-3 richtlijn vervallen de huidige SIRS-criteria en wordt er gezocht naar een nieuwe screeningsmethode (Singer, 2016). In deze module wordt getracht een aanbeveling te geven welk instrument het best gebruikt kan worden in de screening voor de herkenning van sepsis.

Conclusies

Accuratesse voorspelling mortaliteit: qSOFA-score versus SIRS-criteria

Laag GRADE	<p>Er lijkt geen verschil te zijn tussen het discriminerend vermogen van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) voor de voorspelling van mortaliteit bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p>De sensitiviteit lijkt beter voor de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en de specificiteit lijkt beter bij gebruik van de qSOFA ≥ 2 vergeleken met de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2).</p> <p>De <i>positive likelihood ratio</i> lijkt iets beter voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2), er lijkt geen verschil in de <i>negative likelihood ratio</i> tussen de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2).</p> <p><i>Bronnen: (Song, 2008)</i></p>
-----------------------	--

Accuratesse voorspelling IC-opname: qSOFA-score versus SIRS-criteria

Laag GRADE	<p>Het discriminerend vermogen van de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) zou enigszins beter kunnen zijn dan van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) voor de voorspelling van IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p>De sensitiviteit van de SIRS-criteria lijkt beter vergeleken met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en de specificiteit lijkt beter bij gebruik van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2).</p> <p>Er lijkt geen verschil in de <i>positive likelihood ratio</i> tussen de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2). De <i>negative likelihood ratio</i> lijkt iets beter voor de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2)</p> <p><i>Bronnen: (Song, 2008)</i></p>
-----------------------	--

Accuratesse voorspelling acute orgaandisfunctie: qSOFA-score versus SIRS-criteria

Laag GRADE	<p>Het discriminerend vermogen van de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) lijkt beter dan van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) voor de voorspelling van acute orgaandisfunctie bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p>De sensitiviteit lijkt beter voor de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en de specificiteit lijkt beter bij gebruik van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2).</p> <p>De <i>positive likelihood ratio</i> lijkt iets beter van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) vergeleken met de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2). De <i>negative likelihood ratio</i> lijkt iets beter voor de SIRS ≥ 2 criteria vergeleken met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2).</p> <p><i>Bronnen: (Song, 2008)</i></p>
-----------------------	---

Accuratesse voorspelling mortaliteit: PIRO versus qSOFA-score, SOFA-score, MEWS of NEWS

Zeer laag GRADE	<p>Het is onzeker of het discriminerend vermogen en voorspellende waarde van de PIRO-score beter is dan van de qSOFA-score, SOFA-score, MEWS of NEWS voor de voorspelling van mortaliteit bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p><i>Bronnen: (Quinten, 2017; de Groot, 2017; Yu, 2014; MacDonald, 2014)</i></p>
----------------------------	--

Accuratesse voorspelling IC-opname: PIRO versus qSOFA-score, SOFA-score, MEWS of NEWS

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onzeker of de voorspellende waarde van de PIRO-score beter is dan de qSOFA-score van de voorspelling van IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p>Het is onzeker of het discriminerend vermogen van de PIRO-score beter is dan de qSOFA-score, SOFA-score, NEWS of MEWS voor de voorspelling van IC-opname of klinische verslechtering bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p><i>Bronnen: (Quinten, 2017; De Groot, 2017; Yu, 2014)</i></p>
-------------------------------	---

Accuratesse voorspelling mortaliteit: NEWS versus qSOFA-score of SIRS-criteria

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er lijkt geen verschil in discriminerend vermogen van de NEWS vergeleken met de qSOFA-score of SIRS-criteria voor de voorspelling van mortaliteit bij patiënten met een infectie op de SEH.</p> <p>De sensitiviteit lijkt hoger van de NEWS vergeleken met de qSOFA-score en gelijk aan de SIRS-criteria.</p> <p>De specificiteit lijkt hoger van de NEWS vergeleken met de SIRS-criteria en lager dan de qSOFA-score.</p> <p>Er lijkt geen verschil in de positief en negatief voorspellende waarde tussen de NEWS, qSOFA-score en SIRS-criteria.</p> <p>De <i>positive likelihood ratio</i> lijkt iets beter van de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria en de NEWS. De <i>negative likelihood ratio</i> lijkt iets beter van de NEWS vergeleken met de qSOFA-score en de SIRS-criteria.</p> <p><i>Bronnen: (Goulden, 2018)</i></p>
--------------------------	---

Accuratesse voorspelling mortaliteit: NEWS/MEWS versus qSOFA-score, SOFA-score of SIRS-criteria

Laag GRADE	<p>Het discriminerend vermogen van de NEWS/MEWS-score lijkt mogelijk beter dan van de qSOFA-score, SOFA-score of SIRS-criteria voor de voorspelling van mortaliteit en/of IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC.</p> <p>De sensitiviteit lijkt hoger van de NEWS/MEWS vergeleken met de qSOFA-score en vergelijkbaar met de SIRS-criteria en SOFA-score.</p> <p>De specificiteit lijkt lager bij gebruik van de NEWS/MEWS vergeleken met de qSOFA-score, vergelijkbaar met de SOFA-score en hoger dan de SIRS-criteria.</p> <p>Er lijken geen verschillen te zijn in positief of negatief voorspellende waarde tussen de NEWS en MEWS vergeleken met de qSOFA-score, SOFA-score en SIRS-criteria.</p> <p><i>Bronnen: (Churpek, 2017; Goulden, 2018)</i></p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de review van Song (2018) is de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria (≥ 2 punten verhoging) in het vroeg voorspellen van mortaliteit, IC-opname, acute orgaanfunctie in de niet-IC-setting bij patiënten met een verdenking op een infectie of vastgestelde infectie. Er werden 23 studies geïncludeerd met in totaal 146.551 patiënten; dit varieerde van 151 tot 66.522 patiënten per studie. De prevalentie van mortaliteit varieerde van 2,8% tot 33,0%. De meerderheid van de studies was uitgevoerd in patiënten op de SEH (n=17). De meerderheid van de studies includeerde patiënten met verdenking op infectie (n=17).

Twintig studies gebruikten een qSOFA-score van ≥ 2 als afkappunt, drie studies hanteerden een ander afkappunt, en wel ≥ 1 of ≥ 3 , deze resultaten zijn niet beschreven in de resultaten van deze literatuuranalyse (Song, 2018).

Na het verschijnen van de review van Song (2018) zijn er nog 12 studies gepubliceerd die ook de accuratesse van de qSOFA-score presenteren voor de voorspelling van mortaliteit en/of IC-opname (Goulden, 2018; Boulos, 2017; Sterling, 2017; LeGuen, 2018; Williams, 2017; Umemura, 2017; Shetty, 2017; Moskowitz, 2017; Muller, 2017; Haydar, 2017; Guirgis, 2017; de Groot, 2017). De sensitiviteit en specificiteit van deze studies viel binnen de range van de studies die in Song (2018) zijn opgenomen en zijn niet apart uitgewerkt voor deze literatuuranalyse. Dit staat gerapporteerd in de exclusietabel onder het tabblad Verantwoording.

Churpek (2017) includeerde in een prospectief cohort met retrospectieve data verzameling 53.849 patiënten bij verschillende groepen met verdenking op infectie (ten minste voldoen aan één infectie criterium: 1) positieve kweek, 2) positieve bloedkweek, 3) een positieve kweek + intraveneuze (IV) antibiotica, 4) bloedkweek + IV antibiotica 5) een kweek + IV antibiotica tenminste 4 tot 7 dagen 6) Bloedkweek + IV antibiotica 4 tot 7 dagen). Het mortaliteitspercentage varieerde van 3% tot 9% in de verschillende categorieën met een verdenking op een infectie. De qSOFA-score, SIRS-criteria, NEWS, MEWS en SOFA-

score werden vergeleken op accuratessematen voor de voorspelling van een gecombineerde maat voor mortaliteit en/of IC-opname. De hoogste scores per patiënt tijdens verblijf in het ziekenhuis (niet IC) tot aan verdenking van infectie werden meegenomen in de analyses (Churpek, 2017).

Goulden (2018) includeerde 1818 patiënten in een retrospectieve cohortstudie op de spoedeisende hulp met verdenking op sepsis. De qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) werd vergeleken met de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) en de NEWS (afkappunt ≥ 5) op accuratessematen voor de voorspelling van mortaliteit en IC-opname. De prevalentie van mortaliteit in het ziekenhuis was 15% (n=265) en 3% (n=53) werd opgenomen op de IC.

Quinten (2017) vergeleek de PIRO-score (afkappunt ≥ 12) met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) op de voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit en IC-opname bij patiënten op de SEH met een verdenking of bevestigde infectie en SIRS-criteria ≥ 2 in een prospectieve studie met 193 patiënten. De prevalentie van mortaliteit in het ziekenhuis was 4,1% (n=8) en 10,9% (n=21) werd opgenomen op de IC. De initiële scores tijdens de SEH-opname werden meegenomen in de analyse.

De Groot (2017) vergeleek de PIRO-score (afkappunt ≥ 14) met de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2), de MEWS (afkappunt ≥ 7) en de NEWS (afkappunt ≥ 8) op de voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit en IC-opname bij patiënten op de SEH die werden opgenomen met verdenking op een infectie in een prospectieve studie met 783 oudere patiënten (≥ 70 jaar) en 1497 jongere patiënten (< 70 jaar). Er werd ook een vergelijking gemaakt van de voorspellende waarde en discriminerend vermogen tussen deze beide leeftijdscategorieën.

Yu (2014) vergeleek de PIRO-score met de SOFA-score en de MEWS op de voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit bij patiënten met een bevestigde infectie op niet-IC-verpleegafdelingen in een retrospectieve *nested case-control* studie met 328 cases en 328 gematchte controle cases. Verschillende afkappunten werden onderzocht.

MacDonald (2014) vergeleek de PIRO-score (verschillende afkappunten) met de SOFA-score op de voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit bij patiënten met sepsis op de SEH in een prospectieve studie met 240 patiënten. De slechtste scores tijdens de SEH-opname werden meegenomen in de analyse.

Zie de aanverwant producten voor een overzicht van alle opgenomen scoringsystemen.

Resultaten

qSOFA-score vergeleken met SIRS-criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit

20 studies in de review van Song (2018) rapporteerden over deze uitkomst voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2). In de gepoolde schattingen hadden patiënten met een positieve qSOFA-score en SIRS-criteria een prevalentie van overlijden binnen het ziekenhuis van respectievelijk 12,9% (3.847/29.709) en 5,8% (3.906/67.225) bij patiënten met een verdenking op een infectie of vastgestelde infectie.

In figuur 1 zijn de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit gepresenteerd in een *forest plot*. De gepoolde

sensitiviteit voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) was laag met 0,51 (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,39 tot 0,62), met een hoge heterogeniteit van $I^2=97,6\%$. De oorzaken van heterogeniteit zijn onderzocht en konden deels verklaard worden door het tijdstip waarop de qSOFA-score is afgenomen. De sensitiviteit was statistisch significant ($p<0.01$) hoger wanneer de slechtste qSOFA-scores werden gebruikt vergeleken met afname van de score tijdens het eerste moment van verdenking van infectie (Song, 2018).

De gepoolde specificiteit voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) was redelijk goed met 0,83 (95% BI 0,75 tot 0,89), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,8\%$. De oorzaken van heterogeniteit zijn onderzocht en konden deels verklaard worden door studie locatie, mortaliteit percentage en ernst van de ziekte. De specificiteit was statistisch significant hoger in Amerikaanse studies vergeleken met Europese studies ($p<0,01$). In studies met een mortaliteit van $\geq 10\%$ was de specificiteit statistisch significant lager dan in studies met een lager percentage van de mortaliteit ($p=0,01$). De specificiteit was statistisch significant lager in studies waar enkel patiënten met bevestigde sepsis werden geïncludeerd vergeleken met patiënten met een vermoeden van of een bevestigde infectie ($p<0,01$). De *positive* en *negative likelihood ratio* (LR+ en LR-) voor de qSOFA-score was respectievelijk 3,00 (95% BI 2,39 tot 3,77) en 0,60 (95% BI 0,50 tot 0,7). De LR+ en LR- voor de SIRS-criteria was respectievelijk 1,22 (95% BI 1,06 tot 1,39) en 0,46 (95% BI 0,39-0,56) (Song, 2018).

In 11 studies in de review van Song (2018) werd de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) met de SIRS-criteria ≥ 2 vergeleken voor deze uitkomstmaat. In figuur 2 zijn de resultaten gepresenteerd in een *forest plot*. De gepoolde sensitiviteit voor de SIRS-criteria was redelijk hoog met 0,86 (95% BI 0,79 tot 0,92), met een hoge heterogeniteit van $I^2=98,3\%$. De oorzaken van heterogeniteit voor de SIRS-criteria zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd.

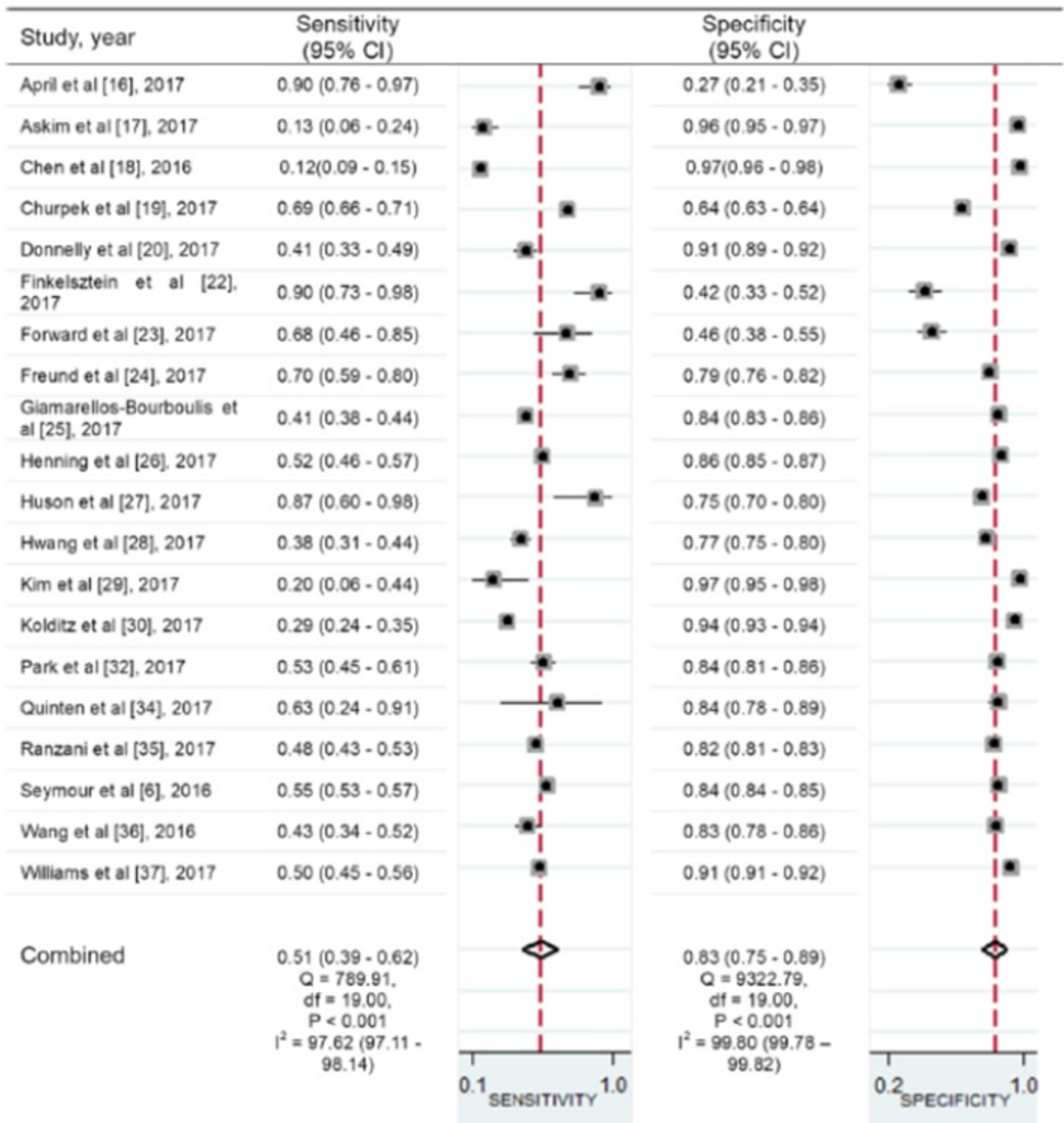
De gepoolde specificiteit voor de SIRS-criteria was laag met 0,29 (95% BI 0,17 tot 0,45), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,9\%$. De oorzaken van heterogeniteit voor de SIRS-criteria zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd (Song, 2018).

In figuur 3 zijn de gepoolde resultaten gepresenteerd in een *summary receiver operating characteristic* (SROC) curve voor beide instrumenten. Dit is een gecombineerde maat, waarbij sensitiviteit wordt afgezet tegen 1-specificiteit en zegt iets over het discriminerend vermogen van een test. De *area under the curve* (AUC) was 0,74 (95% BI 0,70 tot 0,78) voor positieve qSOFA scores en 0,71 (95% BI 0,67 tot 0,75) voor positieve SIRS-criteria. Het verschil tussen beide testen was niet significant voor het discriminerend vermogen ($p=0,82$) (Song, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

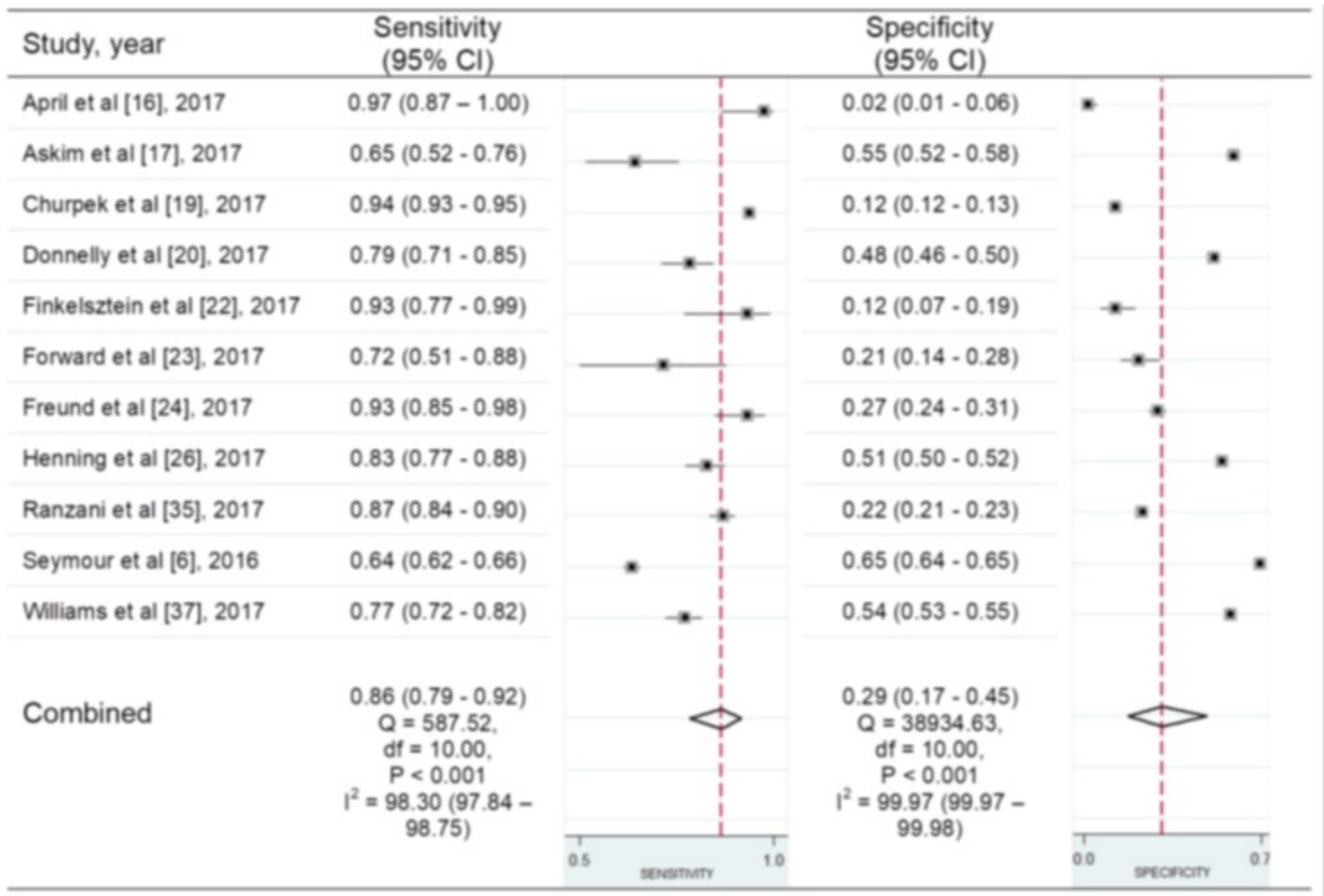
De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen mortaliteit voor de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: meerderheid retrospectieve studie-opzet, onduidelijke blindering tijdens interpretatie van resultaten en uitval van patiënten is onduidelijk gerapporteerd); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie; hoge heterogeniteit en niet alle oorzaken hiervan zijn onderzocht of gepresenteerd). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Figuur 1 Sensitiviteit en specificiteit van de qSOFA voor het voorspellen van mortaliteit bij patiënten met een infectie buiten de IC



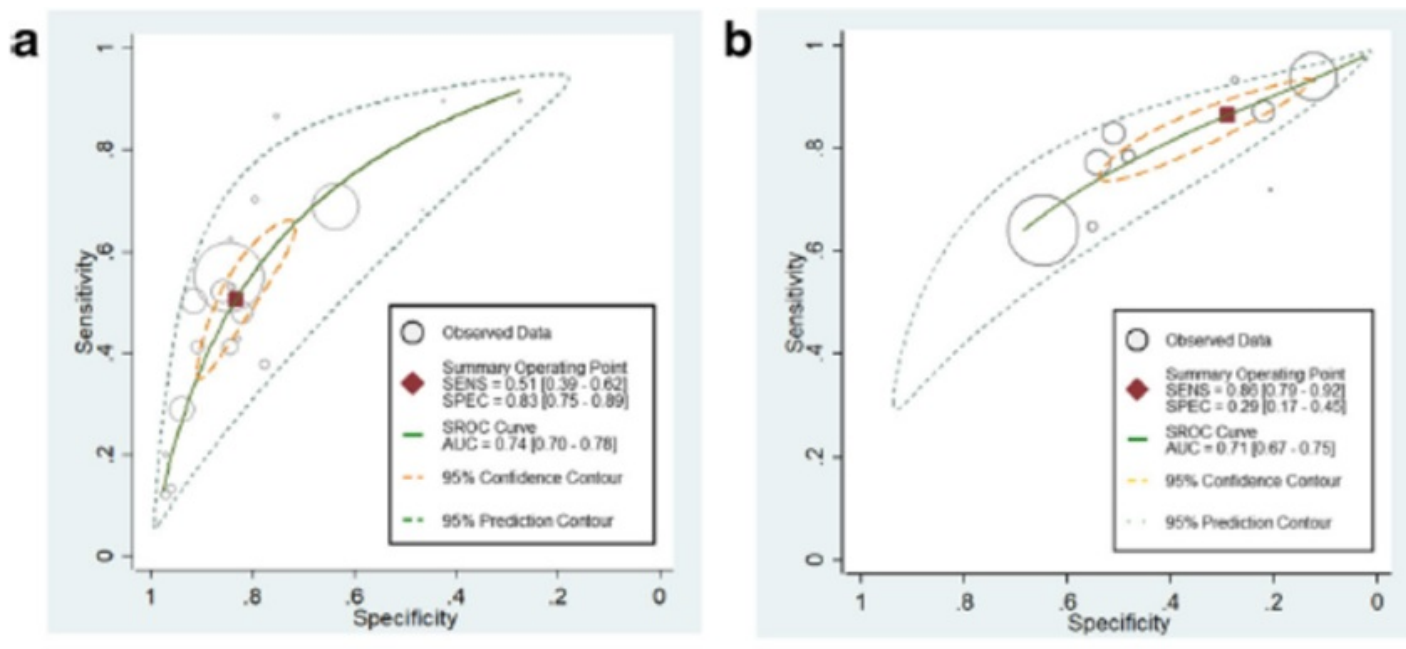
Bron: Song, 2018. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 2 Sensitiviteit en specificiteit van de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van mortaliteit bij patiënten met een infectie buiten de IC



Bron: Song, 2018. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 3 Hiërarchische SROC-curves voor a) qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en b) SIRS-criteria (≥ 2 punten verhoging) voor het voorspellen van mortaliteit bij patiënten met een infectie buiten de IC



Bron: Song, 2018

qSOFA-score vergeleken met SIRS-criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor IC-opname

10 studies in de review van Song (2018) rapporteerden over deze uitkomst voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2). In de gepoolde schattingen hadden patiënten met een positieve score qSOFA en SIRS-criteria (≥ 2 punten verhoging) een prevalentie van IC-opname van respectievelijk 37,0% (5.325/14.384) en 24,3% (6.741/27.759).

In figuur 4 zijn de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit gepresenteerd in een *forest plot*. De gepoolde sensitiviteit voor de qSOFA-score was laag met 0,53 (95% BI 0,52 tot 0,54), met een hoge heterogeniteit van $I^2=98,6\%$. De gepoolde specificiteit voor de qSOFA-score was redelijk met 0,75 (95% BI 0,75 tot 0,76), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,8\%$. De oorzaken van heterogeniteit zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd.

De LR+ en LR- voor de qSOFA-score was respectievelijk 2,24 (95% BI 1,91 tot 2,77) en 0,74 (95% BI 0,67 tot 0,83). De LR+ en LR- voor de SIRS-criteria was respectievelijk 1,11 (95% BI 0,96 tot 2,26) en 0,14 (95% BI 0,13 tot 0,14).

In drie studies in de review van Song (2018) werd de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) met de SIRS-criteria (≥ 2 punten verhoging) vergeleken voor deze uitkomstmaat. In figuur 5 zijn de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit gepresenteerd in een *forest plot*. De gepoolde sensitiviteit voor de SIRS was redelijk hoog met 0,91 (95% BI 0,90 tot 0,92), met een matige heterogeniteit van $I^2=42,7\%$.

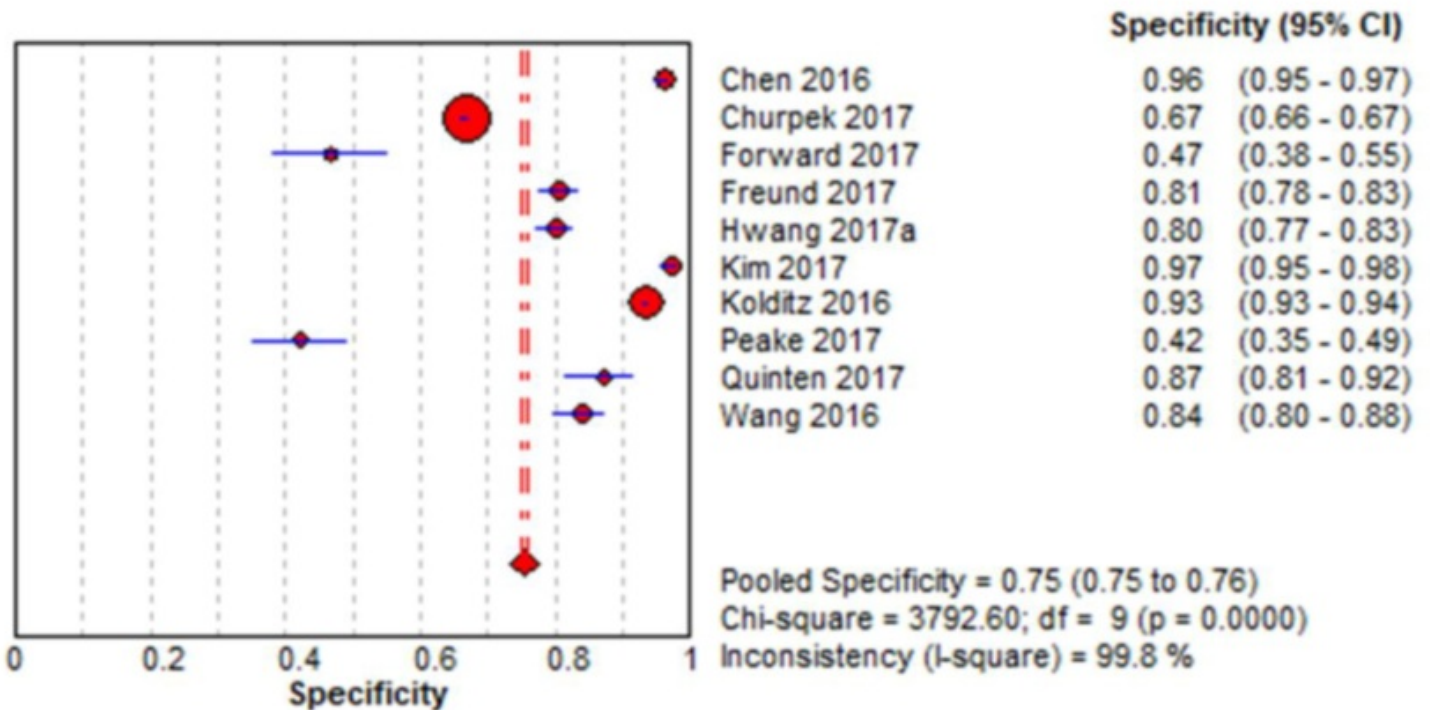
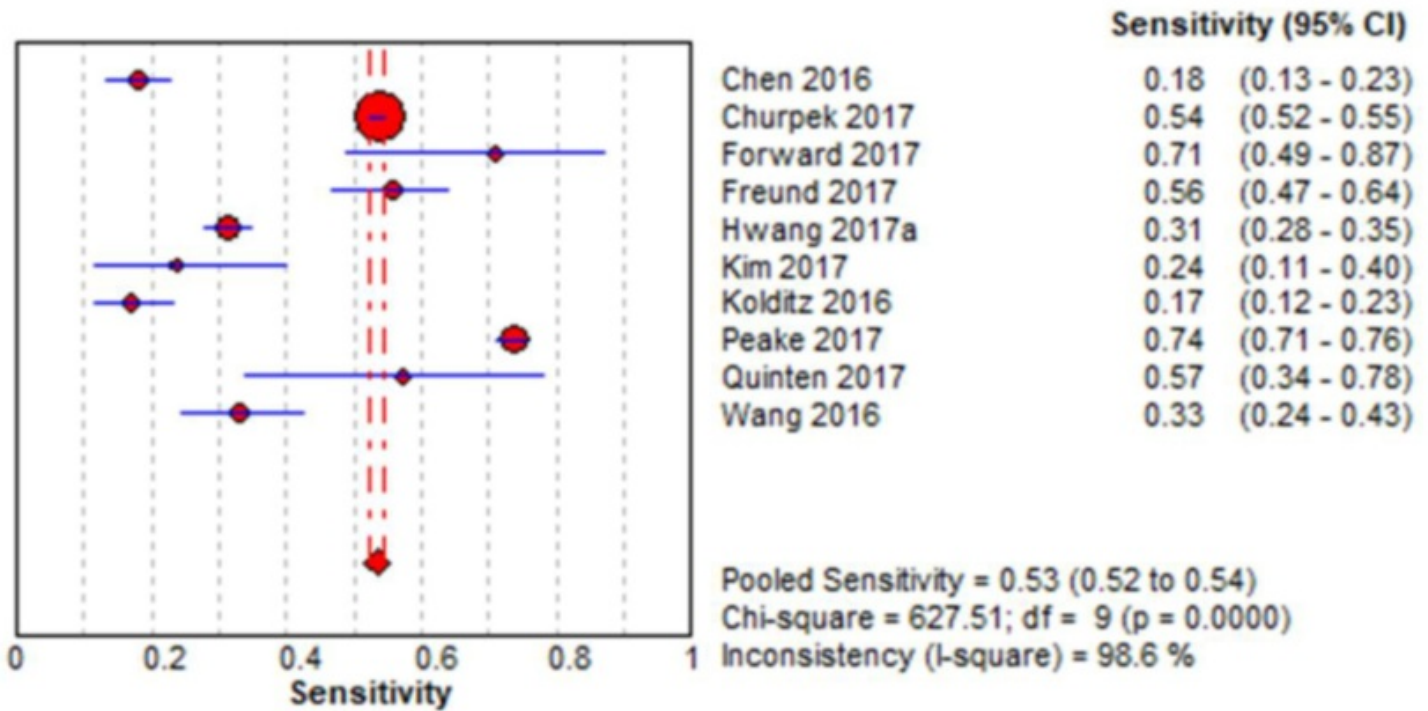
De gepoolde specificiteit voor de SIRS was laag met 0,14 (95% BI 0,13 tot 0,14), met een hoge heterogeniteit van $I^2=98,4\%$. De oorzaken van heterogeniteit voor de SIRS-criteria zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd.

In figuur 6 zijn de gepoolde resultaten gepresenteerd in een SROC-curve voor beide instrumenten. De AUC was 0,63 (95% BI 0,62 tot 0,64) voor positieve qSOFA-scores en 0,78 (95% BI 0,58 tot 0,98) voor positieve SIRS-criteria. De qSOFA-scores lijken een slechter discriminerend vermogen te hebben vergeleken met SIRS-criteria, maar dit verschil was niet significant ($p=0,12$) (Song, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

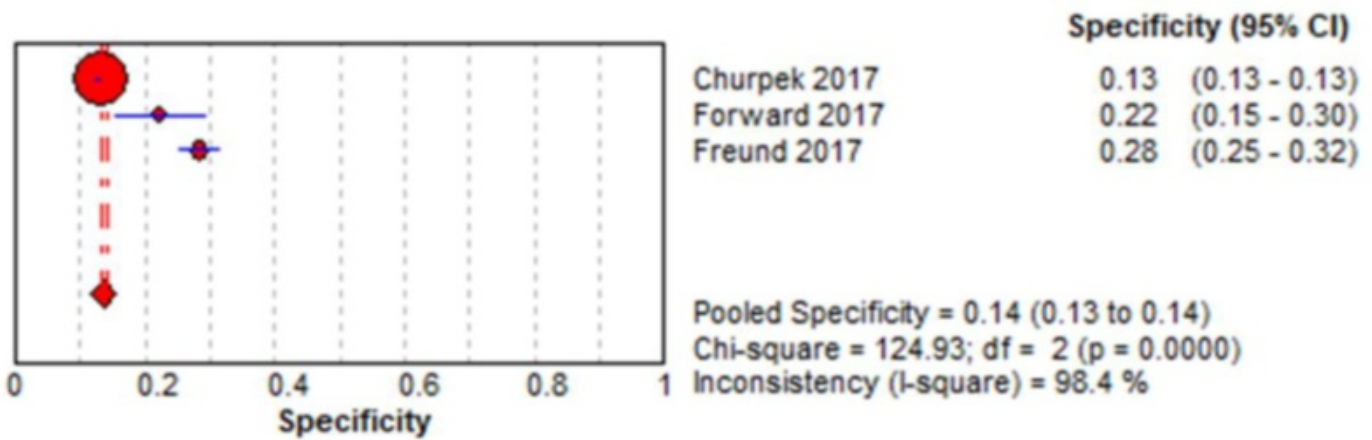
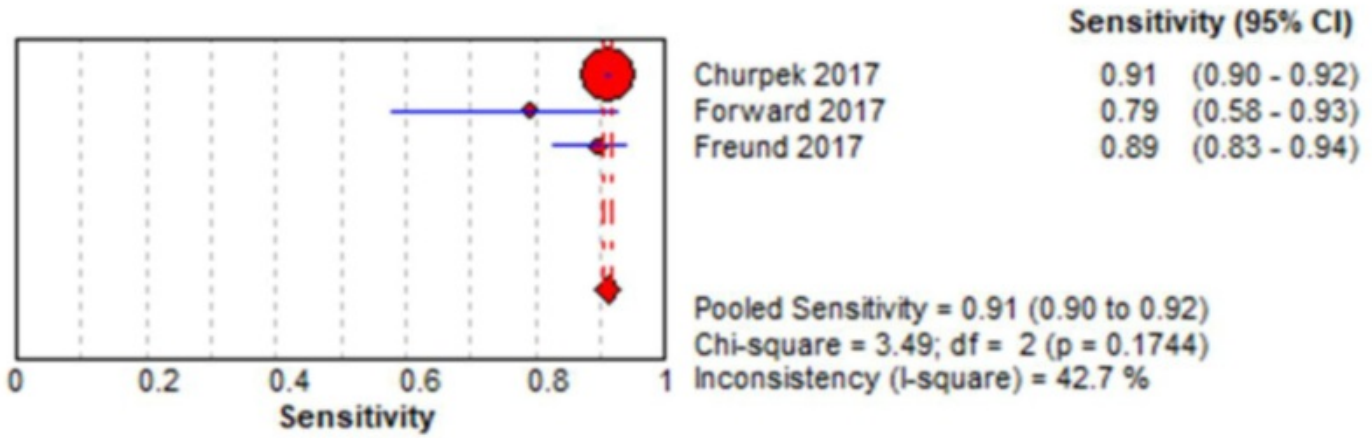
De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor IC-opname voor de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: meerderheid retrospectieve studie-opzet, onduidelijke blindering tijdens interpretatie van resultaten en uitval van patiënten is onduidelijk gerapporteerd); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie; hoge heterogeniteit en niet alle oorzaken hiervan zijn onderzocht of gepresenteerd). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Figuur 4 Sensitiviteit en specificiteit van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC



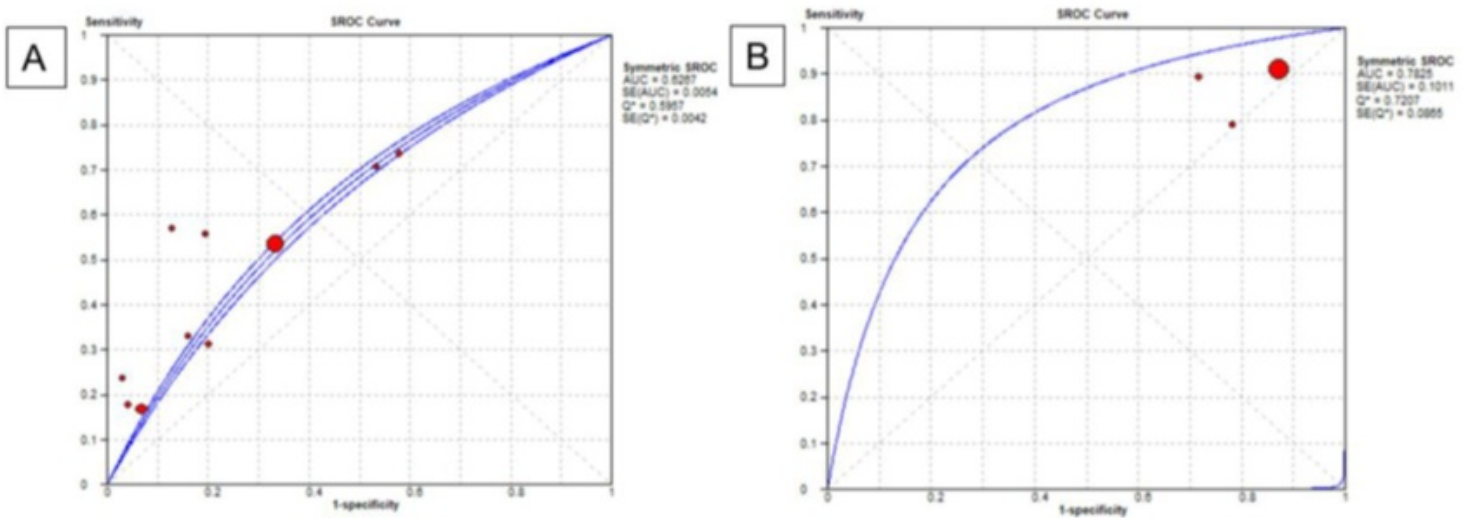
Bron: Song, 2018

Figuur 5 Sensitiviteit en specificiteit van de SIRS-criteria (≥ 2 punten verhoging) criteria voor het voorspellen van IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC



Bron: Song, 2018

Figuur 6 SROC-curves voor a) qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en b) SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC



Bron: Song, 2018***qSOFA vergeleken met SIRS-criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor acute orgaandisfunctie***

9 studies met 10 datasets in de review van Song (2018) rapporteerden over deze uitkomst voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2). In de gepoolde schattingen hadden patiënten met een positieve qSOFA-score en SIRS-criteria een prevalentie van acute orgaandisfunctie van respectievelijk 82,8% (2.433/2.936) en 36,2% (1.830/5.047).

In figuur 7 zijn de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit gepresenteerd in een *forest plot*. De gepoolde sensitiviteit voor de qSOFA-score was laag met 0,47 (95% BI 0,28 tot 0,66), met een hoge heterogeniteit van $I^2=98,6\%$. De gepoolde specificiteit voor de qSOFA-score was hoog met 0,93 (95% BI 0,88 tot 0,97), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,0\%$. De oorzaken van heterogeniteit zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd.

De LR+ en LR- voor de qSOFA-score was respectievelijk 7,13 (95% BI 4,42 tot 11,49) en 0,57 (95% BI 0,40 tot 0,81). De LR+ en LR- voor de SIRS-criteria was respectievelijk 1,64 (95% BI 1,19 tot 2,26) en 0,34 (95% BI 0,24 tot 0,47).

In vier studies in de review van Song (2018) werd de qSOFA-score met de SIRS-criteria vergeleken voor deze uitkomstmaat. In figuur 8 zijn de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit gepresenteerd in een *forest plot*. De gepoolde sensitiviteit voor de SIRS-criteria was redelijk hoog met 0,83 (95% BI 0,71 tot 0,91), met een hoge heterogeniteit van $I^2=92\%$.

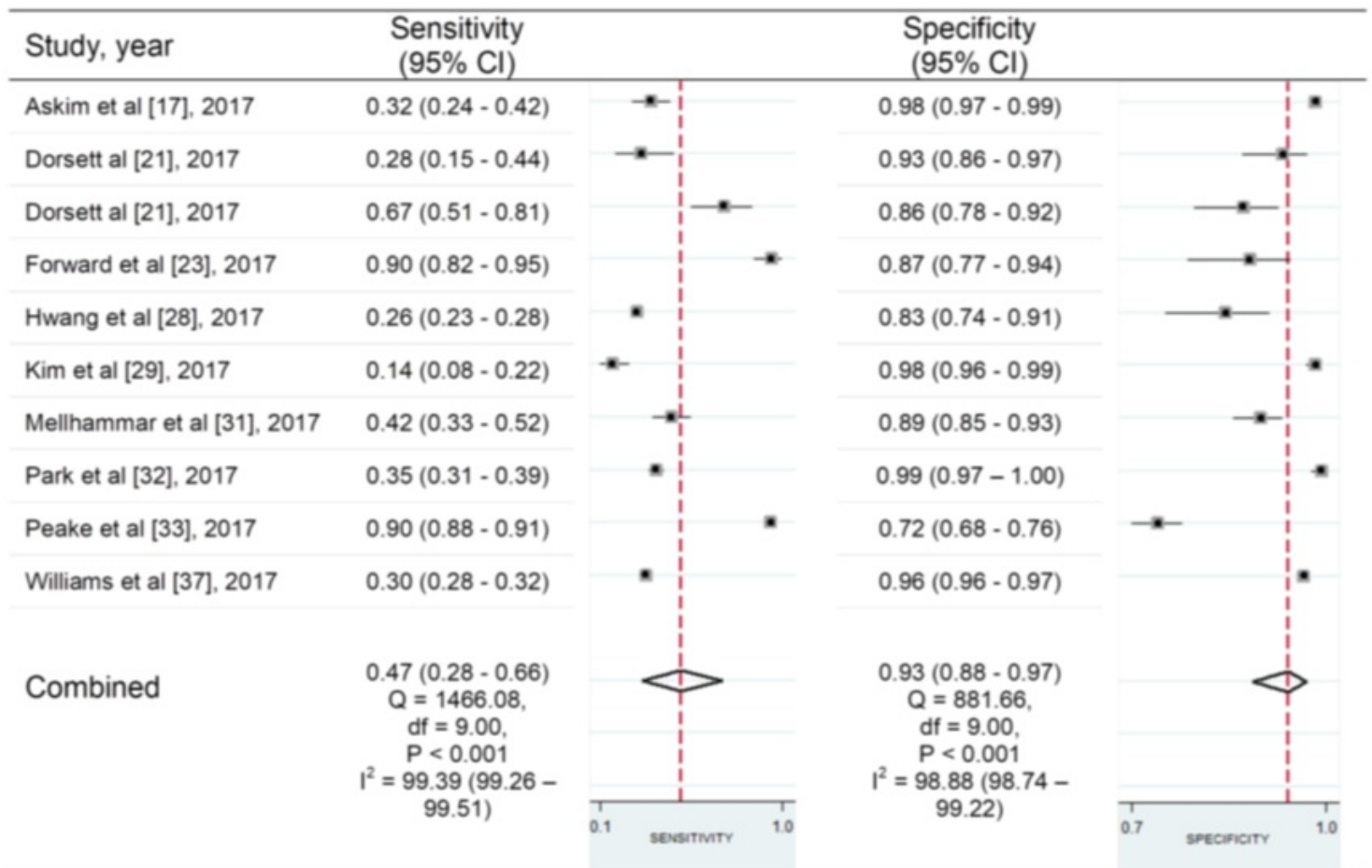
De gepoolde specificiteit voor de SIRS-criteria was redelijk laag met 0,49 (95% BI 0,29 tot 0,69), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,0\%$. De oorzaken van heterogeniteit voor de SIRS-criteria zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd.

In figuur 9 zijn de gepoolde resultaten gepresenteerd in een SROC-curve voor beide instrumenten. De AUC was 0,86 (95% BI 0,83 tot 0,89) voor positieve qSOFA-scores en 0,76 (95% BI 0,73 tot 0,80) voor positieve SIRS-criteria. De qSOFA-scores hebben een statistisch significant beter discriminerend vermogen vergeleken met de SIRS-criteria ($p<0,001$). (Song, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

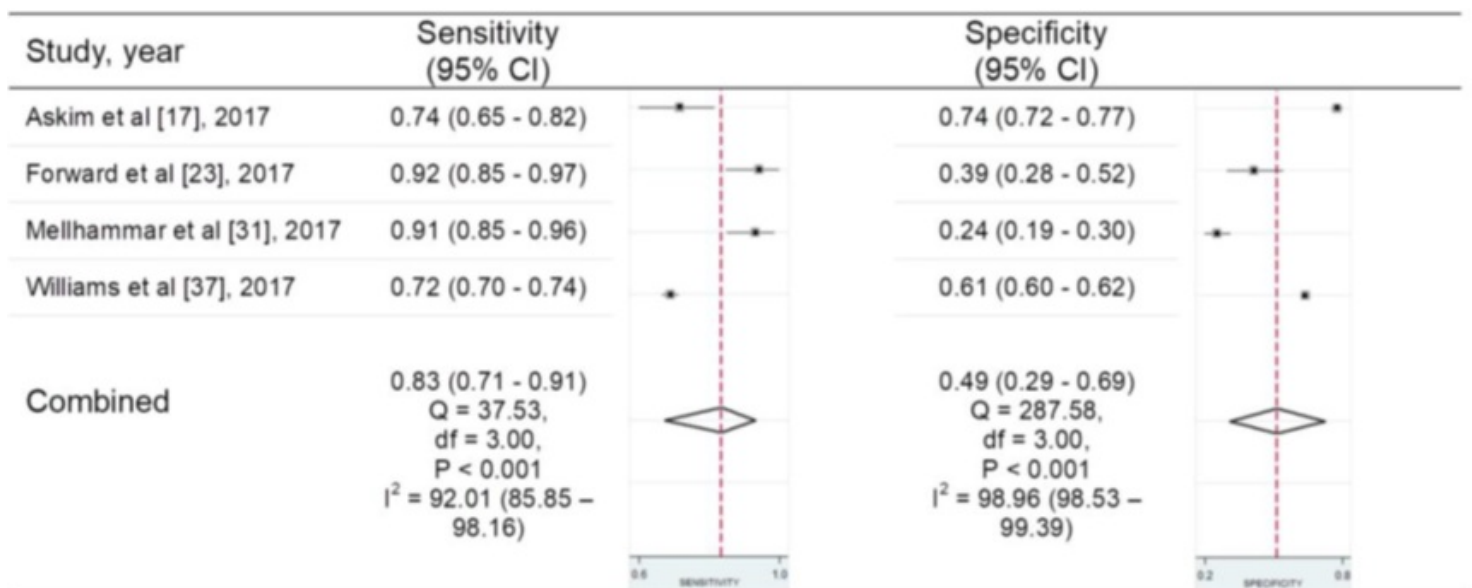
De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen van acute orgaandisfunctie voor de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: meerderheid retrospectieve studie-opzet, onduidelijke blinding tijdens interpretatie van resultaten en uitval van patiënten is onduidelijk gerapporteerd); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie; hoge heterogeniteit en niet alle oorzaken hiervan zijn onderzocht of gepresenteerd). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Figuur 7 Sensitiviteit en specificiteit van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van acute orgaandisfunctie bij patiënten met een infectie buiten de IC



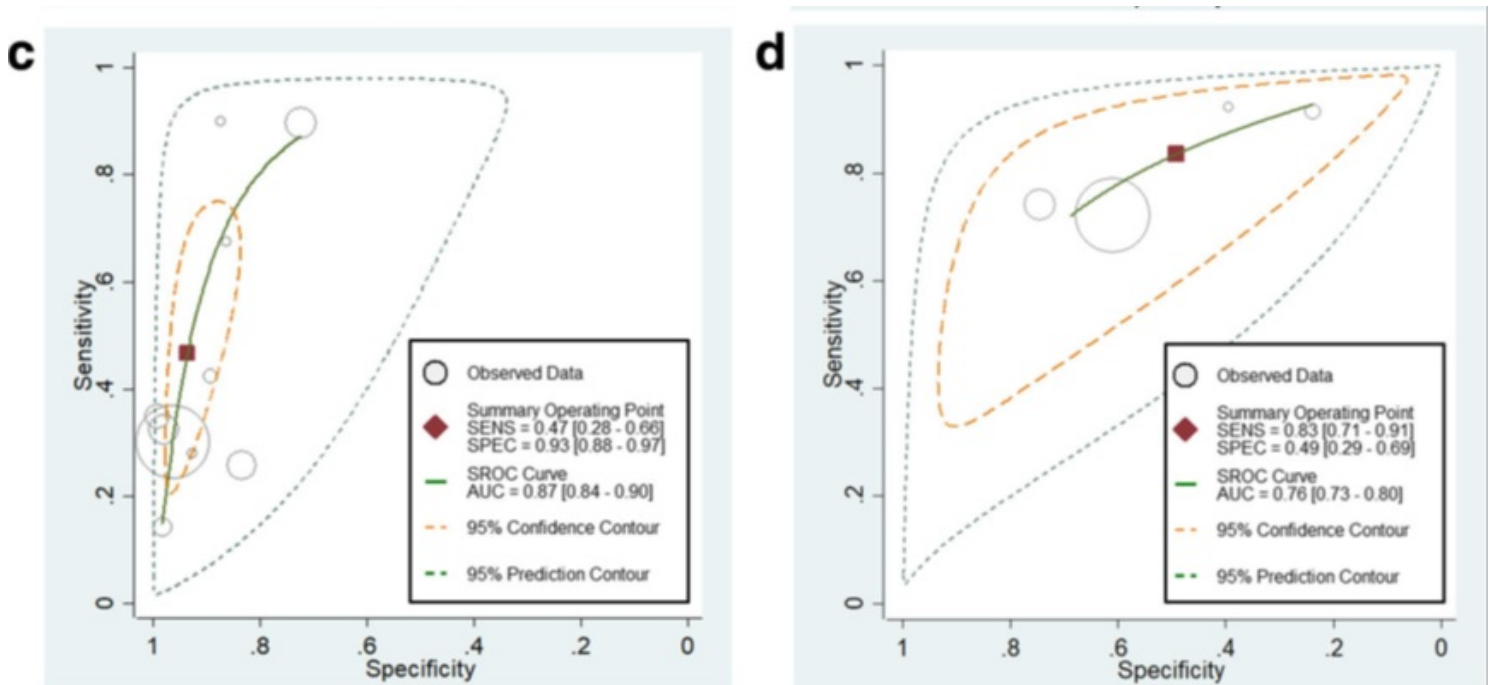
Bron: Song, 2018

Figuur 8 Sensitiviteit en specificiteit van de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) criteria voor het voorspellen van acute orgaanfunctie bij patiënten met een infectie buiten de IC



Bron: Song, 2018

Figuur 9 Hiërarchische SROC-curves voor c) qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en d) SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van acute organdisfunctie bij patiënten met een infectie buiten de IC



Bron: Song, 2018

PIRO vergeleken met andere relevante criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit

Vier studies rapporteerden over de accuratesse van de PIRO-score vergeleken met een andere relevante score voor de voorspellende waarde voor mortaliteit (Quinten, 2017; de Groot, 2017; Yu, 2014; MacDonald, 2014).

De sensitiviteit voor de voorspelling van mortaliteit in het ziekenhuis voor de PIRO (≥ 12 of ≥ 14) varieerde tussen de 55% tot 75% (Quinten, 2017; de Groot, 2017). In de studie van de Groot (2017) was de sensitiviteit statistisch significant hoger in de subgroep onder de 70 jaar (PIRO ≥ 9) vergeleken met de groep gelijk of boven de 70 jaar (PIRO ≥ 16).

De specificiteit voor de voorspelling van mortaliteit in het ziekenhuis voor de PIRO (≥ 12 of ≥ 14) varieerde tussen de 76,8% tot 77%. In de studie van de Groot (2017) was de specificiteit statistisch significant lager in de subgroep onder de 70 jaar (PIRO ≥ 9) vergeleken met de groep gelijk of boven de 70 jaar (PIRO ≥ 16) (Quinten, 2017; de Groot, 2017).

In de studie van de Groot was de positief voorspellende waarde (PVW) voor de PIRO-score 0,12 (0,11 tot 0,14) en de negatief voorspellende waarde (NVW) 0,96 (0,95 tot 0,97), dit was niet verschillend voor de verschillende leeftijdscategorieën (de Groot, 2017). In de studie van Quinten (2017) was de LR+ en LR- 4,0 en 0,4 respectievelijk.

De AUC voor het discriminerend vermogen van de PIRO voor mortaliteit in het ziekenhuis varieerde tussen de 0.73 en 0.87. In de studie van de Groot, 2017 was de AUC statistisch significant hoger in de subgroep onder de 70 jaar (PIRO ≥ 9) vergeleken met de groep gelijk of boven de 70 jaar (PIRO ≥ 16) (Quinten, 2017; de

Groot, 2017; Yu, 2014; MacDonald, 2014).

PIRO versus qSOFA-score

In de studies van Quinten (2017) en de Groot (2017) werd de PIRO-score vergeleken met de qSOFA-score. De sensitiviteit was statistisch significant lager voor de qSOFA-score vergeleken met de PIRO, en de specificiteit was statistisch significant hoger. Dit verschil is kleiner in een subgroep boven de 70 jaar.

In de studie van de Groot (2017), verschilde de PVW en NVW niet significant van de PIRO-score (de Groot, 2017). In de studie van Quinten (2017), was de LR+ hoger voor de qSOFA-score vergeleken met de PIRO, en de LR- was nagenoeg gelijk, er werden geen spreidingsmaten gepresenteerd.

Het verschil in AUC is in de studie van Quinten (2017) niet statistisch significant en in de studie van de Groot (2017) is de AUC significant groter voor de PIRO vergeleken met de qSOFA-score.

PIRO versus MEWS

In de studies van de Groot (2017) en Yu (2014) werd de PIRO-score vergeleken met de MEWS (afkappunt ≥ 7). De sensitiviteit was statistisch significant lager voor de MEWS vergeleken met de PIRO, en de specificiteit was gelijk. Dit verschil is kleiner in een subgroep boven de 70 jaar. In de groep < 70 werd een ander afkappunt gehanteerd voor de MEWS, namelijk ≥ 5 .

In de studie van de Groot (2017) verschilden de PVW en NVW niet significant van de PIRO-score.

Het verschil in AUC is in de studie van Yu (2014) niet statistisch significant en in de studie van de Groot (2017) is de AUC, het discriminerend vermogen significant groter voor de PIRO vergeleken met de MEWS (de Groot, 2017; Yu, 2014).

PIRO versus NEWS

In de studie van de Groot (2017) werd de PIRO-score vergeleken met de NEWS (afkappunt ≥ 8). De sensitiviteit was statistisch significant hoger voor de NEWS vergeleken met de PIRO, en de specificiteit was statistisch significant lager. Dit verschil is kleiner in een subgroep boven de 70 jaar.

De positief en negatief voorspellende waarde verschilde statistisch niet significant van de PIRO-score. Het discriminerend vermogen was significant groter voor de PIRO vergeleken met de NEWS (de Groot, 2017).

PIRO versus SOFA-score

In de studie van MacDonald (2014) en Yu (2014) werd de PIRO-score vergeleken met de SOFA-score. De AUC, het discriminerend vermogen was significant groter voor de PIRO vergeleken met de SOFA-score in de studie van MacDonald (2014), dit verschil was niet aanwezig in de studie van Yu (2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit voor de PIRO-score vergeleken met andere relevante scores is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: patiënt selectie, onduidelijke blindering tijdens interpretatie van

resultaten en uitval van patiënten is onduidelijk gerapporteerd) en het geringe aantal events (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

PIRO vergeleken met andere relevante criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor IC-opname of andere vorm van klinische verslechtering

In de studie van Quinten (2017) was de sensitiviteit voor de voorspelling van IC-opname redelijk laag met 57,1% voor de PIRO (≥ 14) en 57,1% voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2). De specificiteit was beter met 89,0% voor de PIRO (≥ 12) en 87,2% voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2). Er werden geen spreidingsmaten of p-waarden gepresenteerd.

De LR+ was hoger voor de PIRO-score vergeleken met de qSOFA-score, en de LR- was gelijk, er werden geen spreidingsmaten gepresenteerd.

De AUC was voor het discriminerend vermogen voor IC-opname 0,75 (0,63 tot 0,88) voor de PIRO, en 0,81 (0,72 tot 0,90) voor de qSOFA-score (Quinten, 2017).

In de studie van de Groot (2017) was er geen verschil tussen de AUC voor het discriminerend vermogen voor IC-opname, beide 0,72 tussen de PIRO en qSOFA-score. De AUC voor de MEWS en NEWS was niet significant anders, namelijk 0,71 en 0,75.

Yu (2014) definieerde ook als eindpunt van klinisch verslechtering IC-opname, IC-transfer, kritische zorg consult voor IC-transfer, SIT-team evaluatie, of mortaliteit binnen het ziekenhuis. De AUC voor het discriminerend vermogen voor een dergelijke klinische verslechtering was in de eerste 0 tot 12 uur het hoogst voor de SOFA-score met 0,78, daarna de PIRO met 0,78 en dan de MEWS met 0,73, ze verschilden niet significant van elkaar.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor IC-opname voor de PIRO-score vergeleken met andere relevante criteria is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: patiënt selectie, onduidelijke blindering tijdens interpretatie van resultaten en uitval van patiënten is onduidelijk gerapporteerd) en het geringe aantal events (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

NEWS vergeleken met andere relevante criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit en IC opname

Eén studie rapporteerde over de accuratesse van de NEWS-score vergeleken met andere relevante score voor de voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit (Goulden, 2018).

In de studie van Goulden (2018) was de sensitiviteit voor de NEWS (afkappunt ≥ 5) 74% (95% BI 68 tot 79), dit was vergelijkbaar met de SIRS-criteria en significant hoger dan de qSOFA-score. De specificiteit was voor de NEWS (afkappunt ≥ 5) 43% (95% BI 41 tot 46), dit was significant hoger dan voor de SIRS-criteria, maar significant lager dan voor de qSOFA-score. De negatief voorspellende waarde verschilden niet tussen qSOFA-score, SIRS-criteria en NEWS, deze varieerde tussen de 86% tot 91%. De AUC, het discriminerend vermogen

voor mortaliteit was voor de NEWS 0,65 (95% BI 0,61 tot 0,68), vergelijkbaar met de qSOFA-score en significant beter dan de SIRS-criteria. Resultaten waren vergelijkbaar voor de voorspelling van IC-opname (Goulden, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor mortaliteit of IC-opname voor de NEWS vergeleken met qSOFA-score en SIRS-criteria is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk-of-bias: patiëntselectie, onduidelijke blindering tijdens interpretatie van resultaten) en het geringe aantal events (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

MEWS/NEWS vergeleken met andere relevante criteria: voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor de gecombineerde maat mortaliteit en/of IC-opname

Drie studies rapporteerden over de accuratesse van de MEWS- of NEWS-score vergeleken met andere relevante score voor de voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor de gecombineerde maat mortaliteit en/of IC-opname (Churpek, 2017; Yu, 2017; Goulden, 2018). De vergelijking van de PIRO met de MEWS is hierboven al beschreven. (Yu, 2014) De resultaten van Goulden (2018) waren vergelijkbaar voor de samengestelde maat zoals hierboven beschreven.

In de studie van Churpek (2017) was de sensitiviteit het laagst voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) met 8%, gevolgd door de NEWS (afkappunt ≥ 5) met 63%, de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) met 66%, de SOFA-score (afkappunt ≥ 1) met 68% en de MEWS (afkappunt ≥ 3) met 69%.

De specificiteit was het laagst voor de SOFA-score (afkappunt ≥ 1) met 45%, gevolgd door de SIRS-criteria (≥ 2) criteria met 50%, de MEWS (afkappunt ≥ 3) met 57%, de NEWS afkappunt (≥ 5) met 64% en de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) met 92%.

De positief voorspellende waarde was het laagst voor de SOFA-score (afkappunt ≥ 1) en SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) met 15%, gevolgd door de MEWS (afkappunt ≥ 3) met 18%, de NEWS (afkappunt ≥ 5) met 19% en de qSOFA-score met 25%.

De negatief voorspellende waarde was het laagst voor de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) met 89%, gevolgd door de SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) en SOFA-score (afkappunt ≥ 1) met 91%, en de MEWS (afkappunt ≥ 3) en NEWS (afkappunt ≥ 5) met 91%.

De mediane AUC, het discriminerend vermogen was het laagst voor de SIRS met 0,60, gevolgd door de SOFA-score met 0,62, de qSOFA-score met 0,65, MEWS met 0,67 en NEWS met 0,71.

Er werden geen spreidingsmaten of p-waardes gepresenteerd (Churpek, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor de gecombineerde maat mortaliteit en/of IC-opname voor de NEWS/MEWS-score vergeleken met andere

relevante scores is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk-of-bias: patiëntselectie, onduidelijke blinding tijdens interpretatie van resultaten). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Is er een instrument waarmee (verslechtering van patiënten met) sepsis beter herkend of voorspeld kan worden dan met de SIRS-criteria op de SEH en de verpleegafdelingen?

P: patiënten van 18 jaar en ouder met verdenking sepsis zowel op de SEH als op de verpleegafdelingen in het ziekenhuis;

I: quick sepsis related organ failure assessment (qSOFA) score, early warning score (EWS), national early warning score (NEWS), modified early warning score (MEWS), predisposition, infection (or insult), response and organ dysfunction (PIRO);

C: systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria, sepsis related organ failure assessment (SOFA) score of vergelijking met andere bovengenoemde test;

O: Voorspellende waarde en discriminerend vermogen mortaliteit, IC-opname, acute orgaanfunctie; tijd tot behandeling; *door-to-needle time*; functionele uitkomst.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de voorspellende waarde (met name sensitiviteit) en discriminerend vermogen voor mortaliteit en/of IC-opname een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 19 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar de verschillende instrumenten voor de herkenning van sepsis bij volwassen patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 731 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, gerandomiseerde trials of vergelijkend observationele studies waar twee of meerdere relevante instrumenten (qSOFA-score, SOFA-score, SIRS-criteria, NEWS, MEWS, PIRO) met elkaar werden vergeleken op de hierboven genoemde uitkomstmaten bij patiënten met verdenking van een infectie in een niet-IC-setting. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 65 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 58 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 7 studies definitief geselecteerd (Song, 2018; Churpek, 2017; Goulden, 2018; Quinten, 2017; de Groot, 2017; Yu, 2014; MacDonald, 2014).

Zeven studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 26-03-2020

Laatst geautoriseerd : 26-03-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Churpek MM, Snyder A, Sokol S, Pettit NN, Edelson DP. Investigating the Impact of Different Suspicion of Infection Criteria on the Accuracy of Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores. *Crit Care Med.* 2017 Nov;45(11):1805-1812. doi: 10.1097/CCM.0000000000002648.
- Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, Martina R, Nsutebu E. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J.* 2018 Feb 21. pii:emermed-2017-207120. doi: 10.1136/emermed-2017-207120. (Epub ahead of print)
- de Groot B, Stolwijk F, Warmerdam M, Lucke JA, Singh GK, Abbas M, Mooijaart SP, Ansems A, Esteve Cuevas L, Rijpsma D. The most commonly used disease severity scores are inappropriate for risk stratification of older emergency department sepsis patients: an observational multi-centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017 Sep 11;25(1):91. doi: 10.1186/s13049-017-0436-3.
- Macdonald SP, Arendts G, Fatovich DM, Brown SG. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med.* 2014 Nov;21(11):1257-63. doi: 10.1111/acem.12515.
- Quinten VM, van Meurs M, Wolffensperger AE, Ter Maaten JC, Ligtenberg JJM. Sepsis patients in the emergency department: stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? *Eur J Emerg Med.* 2017 May 8. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000460. (Epub ahead of print)
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., . . . Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43(3), 304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018 Feb 6;22(1):28. doi: 10.1186/s13054-018-1952-x.

Rol van biomarkers bij verdenking sepsis

Uitgangsvraag

Welke biomarkers dienen bij verdenking sepsis te worden bepaald om een infectie meer of minder waarschijnlijk te maken?

Aanbeveling

Gebruik CRP bij verdenking sepsis om een infectie meer of minder waarschijnlijk te maken. Presepsin, IL-6 en/of procalcitonine hebben geen meerwaarde, mede gezien de hogere kosten voor het bepalen van deze biomarkers.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Biomarkers zijn ondersteunende diagnostische parameters bij de diagnose van infecties, die voorwaardelijk zijn voor de diagnose van sepsis. De uitslag van een biomarkertest dient daarom altijd in combinatie met de kliniek te worden geïnterpreteerd om sepsis vast te stellen. Een biomarker met hoge sensitiviteit en specificiteit heeft een toegevoegde waarde om een infectie meer of minder waarschijnlijk te maken bij patiënten verdacht voor sepsis.

Een lage sensitiviteit kan leiden tot onderbehandeling, terwijl een lage specificiteit kan leiden tot overbehandeling.

Sensitiviteit is daarom bij de diagnostiek van sepsis als kritieke uitgangmaat gekozen omdat bij sepsis een hoge sensitiviteit belangrijk is om patiënten met ernstige infecties te identificeren. De specificiteit is hierbij van ondergeschikt belang.

Bij geen van de biomarkers was de sensitiviteit significant hoger in vergelijking met CRP. De gepoolde sensitiviteit was gemiddeld 0,84 voor presepsin, 0,78 voor procalcitonine en 0,68 voor IL-6. Voor CRP was deze 0,77.

Er is mogelijk een klein verschil in het discriminerend vermogen tussen IL-6 en CRP en tussen procalcitonine en CRP (AUC CRP 0,71; procalcitonine 0,78 tot 0,86 en IL-6 0,80). Omdat de gepoolde specificiteit van procalcitonine en IL-6 niet significant beter lijkt in vergelijking met CRP is dit verschil in discriminerend vermogen als niet relevant beschouwd.

De bewijskracht voor de gevonden minimale verschillen in sensitiviteit, specificiteit en discriminerende vermogen tussen de verschillende biomarkers is laag vanwege ontbreken van een optimale referentietest voor het vaststellen van infecties bij verdenking sepsis en grote heterogeniteit in domein, (uitvoering van) index en referentietesten en uitkomsten van de geïncludeerde studies.

Er is geen literatuuronderzoek verricht naar de diagnostische sensitiviteit en specificiteit van een combinatie van biomarkers. Mogelijk dat dit wel leidt tot een accurate methode om infecties bij verdenking sepsis te identificeren in vergelijking tot de huidige praktijk.

Deze richtlijn heeft alleen gekeken naar de betrouwbaarheid van biomarkers om infecties bij verdenking sepsis te diagnosticeren (sensitiviteit, specificiteit en AUC). De klinische relevantie is niet nader onderzocht. Goede studies en meta-analyses zijn nodig om de impact te onderzoeken van de toevoeging van biomarkers aan de routine diagnostiek op mortaliteit, morbiditeit, opname duur en antibioticagebruik bij patiënten met een verdenking op sepsis.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Toevoegen van biomarkers aan de routine diagnostiek is alleen zinvol voor de patiënt als daardoor de herkenning van infecties bij verdenking sepsis verbetert en leidt tot een betere patiëntuitkomst door minder onder- of overbehandeling.

De belastbaarheid voor het bepalen van biomarkers voor de patiënt is klein. In de routine zorg wordt al materiaal afgenomen wat geschikt is om biomarkers uit te bepalen.

Kosten (middelenbeslag)

Toevoegen van biomarkers aan de routine diagnostiek is alleen zinvol als daardoor herkenning van sepsis verbetert en leidt tot een betere patiënt uitkomst en tegelijk kosteneffectief is. Op maatschappelijk niveau kan een goed diagnosticum voor infecties bij verdenking sepsis leiden tot minder antibioticagebruik, doordat patiënten met SIRS, maar zonder bacteriële infectie, niet onnodig antibiotica krijgen. Hierdoor zal het antibioticagebruik dalen, met een gunstig effect op de ontwikkeling op antibioticaresistentie op populatieniveau. Daarnaast kan verbeterde herkenning van infecties bij verdenking sepsis leiden tot minder onder- en overbehandeling, met als gevolg minder kosten. Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing dat een van de onderzochte biomarkers een betere betrouwbaarheid heeft dan de anderen of dan CRP in het verbeteren van de diagnostiek bij sepsis. Daarnaast is het NZA-tarief (peildatum 2019) voor CRP aanzienlijk lager dan het tarief voor procalcitonine en IL-6.

Haalbaarheid en implementatie

In het kader van het terugdringen van onnodige zorg is het belangrijk geen nieuwe diagnostiek te introduceren als deze niet kosteneffectief is. Op dit moment is er geen bewijs dat een van de onderzochte biomarkers superieur is voor het vaststellen van infectie bij patiënten met verdenking sepsis.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Een goede biomarker voor het diagnosticeren van infecties bij verdenking sepsis heeft meerwaarde om onder- en overbehandeling te voorkomen en daardoor de patiëntuitkomsten te verbeteren. Overbehandeling bij sepsis kan daarnaast leiden tot onnodig antibioticagebruik en op termijn, toename van antibioticaresistentie op populatieniveau. De onderzochte biomarkers (procalcitonine, IL-6 en presepsin) hadden in de onderzochte populatie alle drie geen hogere sensitiviteit en specificiteit dan CRP. Wel is er mogelijk een klein, niet klinisch relevant verschil in onderscheidend vermogen ten gunste van procalcitonine ten opzichte van CRP. CRP is momenteel de biomarker die doorgaans onderdeel uitmaakt van de routine

diagnostiek bij (verdenking) sepsis. Wetenschappelijk bewijs ten aanzien van de diagnostische accuraatheid van een combinatie van biomarkers ontbreekt. Vanwege bovenstaande argumenten heeft de werkgroep de volgende aanbeveling opgesteld.

Onderbouwing

Achtergrond

Snelle en adequate behandeling van ernstige infecties met ondersteunende maatregelen en antibiotica is geassocieerd met significant verminderde morbiditeit en mortaliteit (Seymour, 2017; Sherwin, 2017; Liu, 2017). Vroegtijdige herkenning van een infectie bij patiënten met verdenking sepsis is hierbij essentieel. Aan de andere kant is het onwenselijk om patiënten zonder infectie of met een virale infectie onnodig antibiotica te geven of bloot te stellen aan (te) agressieve diagnostiek en behandeling. Goede diagnostische markers zijn daarom belangrijk om de clinicus te ondersteunen in het onderscheiden van patiënten met een systemische inflammatoire respons op basis van een infectie en op basis van andere oorzaken. De diagnostische waarde van de huidig gebruikte parameters zoals C-reactief proteïne (CRP) en leukocyten is te laag om een betrouwbaar onderscheid te maken tussen een infectieuze en niet-infectieuze inflammatoire respons, laat staan tussen een bacteriële en niet-bacteriële infectie. Inmiddels zijn er verscheidene andere biomarkers beschikbaar. Voor deze uitgangsvraag zijn biomarkers geïncludeerd waarover meerdere studies met een groot aantal deelnemers en minimaal één meta-analyse gepubliceerd zijn en waarbij er enig wetenschappelijk bewijs (Liu, 2016) is dat deze biomarkers een hogere specificiteit hebben voor bacteriële infecties (procalcitonine, presepsin en interleukine-6 (IL-6)). Momenteel wordt procalcitonine op meerdere plaatsen in Nederland incidenteel gebruikt om de antibioticaduur te verkorten. Vanwege kostenaspect wordt deze diagnostiek echter niet routinematig gebruikt. Doel van deze uitgangsvraag is onderzoeken of routinematig gebruik van andere biomarkers dan CRP leidt tot een beter onderscheid tussen infectie en geen infectie, met als resultaat een vroegtijdige herkenning van sepsis.

Conclusies

1. Presepsin versus Procalcitonine

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in diagnostische accuratesse tussen presepsin en procalcitonine voor het vaststellen van infectie bij patiënten met SIRS. Er is mogelijk een hogere sensitiviteit en lagere specificiteit met presepsin vergeleken met procalcitonine voor de diagnose infectie bij IC-patiënten met verdenking sepsis. <i>Bronnen: (Wu, 2017)</i>
-----------------------	--

2. Presepsin versus CRP

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in diagnostische accuratesse tussen presepsin en CRP voor het vaststellen van infecties bij patiënten met verdenking sepsis. <i>Bronnen: (Wu, 2017)</i>
-----------------------	---

3. Procalcitonine versus CRP

Laag GRADE	<p>Er lijkt een klein, mogelijk niet klinisch relevant verschil in discriminerend vermogen in het voordeel van procalcitonine vergeleken met CRP voor het vaststellen van infectie bij patiënten met verdenking sepsis. Er lijkt geen verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen procalcitonin en CRP.</p> <p><i>Bronnen: (Wu, 2017; Ma, 2016; Uzzan, 2006; Bauer, 2016; Magrini, 2014; Ljungstrom, 2017; Enguix-Armada, 2016; Ali, 2016; Amer, 2016; Xiao, 2015; Miglietta, 2015; Tian, 2014; Nakajima, 2014; Li, 2014; Kim, 2014; Garnacho-Montero, 2014; Feng, 2012; Uusitalo-Seppala, 2011; Shaaban, 2010))</i></p>
-----------------------	--

4. IL-6 versus CRP

Laag GRADE	<p>Er lijkt een klein, mogelijk niet klinisch relevant verschil in diagnostische accuratesse voor het vaststellen van infecties bij patiënten met verdenking sepsis in het voordeel van IL-6 vergeleken met CRP.</p> <p><i>Bronnen: (Ma, 2016)</i></p>
-----------------------	--

5. IL-6 versus Procalcitonin

Laag GRADE	<p>Er lijkt geen verschil in diagnostische accuratesse tussen IL-6 en procalcitonine voor het vaststellen van infectie bij patiënten met verdenking sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Ma, 2016)</i></p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische literatuur review en meta-analyse van Wu (2017) onderzoekt de diagnostische waarde van de biomarker presepsin voor sepsis in volwassen patiënten met SIRS. In deze meta-analyse zijn 18 studies, gepubliceerd voor januari 2017, geïnccludeerd, met in totaal 3470 patiënten. Alle studies hebben een case-control opzet, waarvan er zeventien studies prospectief en één studie retrospectief waren. Het gebruik van een case-control opzet in diagnostische studies en het includeren van dergelijke studies in diagnostische meta-analyses leidt haast onvermijdelijk tot overschatting van de diagnostische accuratesse. In alle studies werd de diagnostische accuratesse van presepsin onderzocht, dit werd in dertien studies vergeleken met procalcitonine en in zeven studies met CRP. De referentietest was de sepsis ACCP/SCCM 1991 definitie, SSIDCM-definitie, bloedkweken, sepsis 3.0 definitie of de American Burn Association sepsis definitie. Van alle patiënten in de meta-analyse, was 55% van de patiënten opgenomen op de spoedeisende hulp (SEH), 23% op de Intensive Care (IC) en 23% op de SEH én de IC. De samenstelling van de controlegroepen (totaal 1338 patiënten) verschilde per studie: in totaal had 71% van de controle patiënten een niet-infectieuze SIRS en bestond 29% uit gezonde vrijwilligers. De totale proportie van patiënten met sepsis was 61%, dit varieerde

tussen de 16% en 93%. De optimale afkapwaarde van presepsin werd met de Youden index geschat op 600-650 pg/ml aan de hand van de maximale effectiviteit van de biomarker gebaseerd op de sensitiviteit en specificiteit (Wu, 2017).

De systematische literatuur review en meta-analyse van Ma (2016) onderzoekt de diagnostische waarde van de biomarker IL-6 voor sepsis in volwassen patiënten met SIRS. In deze meta-analyse zijn 20 artikelen, met daarin 22 studies, geïnccludeerd, gepubliceerd voor januari 2016. In totaal zijn er 2680 patiënten geïnccludeerd met een verdenking op ernstige infectie, waarvan 1448 met sepsis en 1231 met niet-infectieuze SIRS. Van de 20 artikelen hadden achttien een prospectief cohort en twee een retrospectiefcohort opzet. In alle 22 studies werd de diagnostische accuratesse van IL-6 onderzocht (cut-off range 18 tot 423.5 pg/ml). Dit werd in 21 studies vergeleken met procalcitonine en in veertien studies met CRP. De referentietest voor sepsis was een bloedkweek en/of klinische beoordeling door de behandelend arts. In zeven studies waren patiënten opgenomen op de SEH, in zeven studies waren patiënten opgenomen op de IC, in vijf studies op de chirurgische IC, één op de verpleegafdeling en twee studies was de setting niet gerapporteerd. De gemiddelde prevalentie van sepsis was 57%, dit varieerde tussen de 16% en 80% (Ma, 2016).

De systematische literatuur review en meta-analyse van Uzzan (2006) onderzoekt de diagnostische waarde van procalcitonine voor sepsis, enkel of in vergelijking met CRP. Een literatuursearch is verricht voor studies gepubliceerd tot oktober 2014. Er zijn 33 losse studies opgenomen waarvan 25 met geschikte data over procalcitonine (2966 patiënten) en 15 studies over CRP (1374 patiënten). Alle studies hebben een case-control opzet, op één na zijn het allen prospectieve studies. Alle studies waren verricht bij patiënten op de IC. In totaal waren er 1.825 septische cases en 1.524 niet-septische niet-SIRS-controles. De referentietest voor sepsis in de verschillende studies is onduidelijk. De optimale cut-off bepaald met de ROC-curve viel voor procalcitonine tussen de 0,5 en 6 ng/ml, en voor CRP tussen de 39 en 180 mg/L. De prevalentie van sepsis was 54%. Data zijn niet gepoold.

Een aantal losse geïnccludeerde studies (Bauer, 2016; Magrini, 2014; Ljungstrom, 2017; Enguix-Armada, 2016; Ali, 2016; Amer, 2016; Xiao, 2015; Miglietta, 2015; Tian, 2014; Nakajima, 2014; Li, 2014; Kim, 2014; Garnacho-Montero, 2014; Feng, 2012; Uusitalo-Seppala, 2011; Shaaban, 2010) die met name de vergelijking CRP en procalcitonine beschrijven zijn niet gedetailleerd beschreven voor deze literatuursamenvatting. Voor deze literatuursamenvatting kon data niet gepoold worden, vanwege de grote heterogeniteit in studie opzet en uitkomsten. Deze studies zijn niet los beschreven of opgenomen in de evidencetabellen, omdat de resultaten van de beschreven meta-analyses en de conclusies naar alle waarschijnlijkheid niet veranderen door deze studies. Bovendien was, in veel van de recentere studies, de vergelijking tussen CRP en procalcitonine niet de hoofdvraag, maar werden nieuwe of samengestelde biomarkers vergeleken met CRP en procalcitonine.

Resultaten

*1. Diagnostische accuratesse van **presepsin versus procalcitonine***

In de meta-analyse van Wu (2017) was de gepoolde sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose infectie bij verdenking sepsis door presepsin 0,84 (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,80 tot 0,87) en 0,76 (95% BI 0,67 tot 0,82), respectievelijk. Dit was berekend voor alle achttien geïnccludeerde studies. De Area Under the

Summary ROC-curve (SROC) was voor presepsin 0,88 (95% BI 0,85 tot 0,90). De SROC is een manier om diagnostische data te poolen in een meta-analyse. De *positive* en *negative likelihood ratio* (LR+ en LR-) was 3,4 (95% BI 2,5 tot 4,6) en 0,22 (95% BI 0,17 tot 0,27), respectievelijk.

Er was aanzienlijke heterogeniteit aanwezig in de gepoolde resultaten. De oorzaken van heterogeniteit werd onderzocht en voor sensitiviteit werd dit deels verklaard door studies uitgevoerd in Azië, patiënten op de ICU, compleet bloedonderzoek, steekproefgrootte, prevalentie van sepsis, afkapwaardes en voor specificiteit door patiënten op de ICU, prevalentie van sepsis en afkapwaardes.

Dit gepoolde sensitiviteit en specificiteit verschilde niet significant van procalcitonine in dertien studies, met 0,78 (95% BI 0,72 tot 0,83) en 0,79 (95% BI 0,73 tot 0,85), respectievelijk. De AUC SROC was voor procalcitonine 0,86 (95% BI 0,82 tot 0,88).

In een subgroup-analyse met vijf studies met enkel IC-patiënten was er wel een verschil: de gepoolde sensitiviteit was significant hoger voor presepsin vergeleken met procalcitonine (0,88, 95% BI 0,82 tot 0,92 versus 0,75, 95% BI 0,68 tot 0,81), en de specificiteit was significant lager voor presepsin vergeleken met procalcitonine (0,58, 95% BI 0,42 tot 0,73 versus 0,75, 95% BI 0,65 tot 0,83) (Wu, 2017).

Er zijn meerdere studies verschenen na de review van Wu (2017) die voldoen aan de inclusiecriteria. Er is voor gekozen om de review van Wu (2017) niet verder aan te vullen omdat de diagnostische accuratesse resultaten van de recentere studies binnen de ranges liggen van de resultaten van de review van Wu (2017). In de exclusietabel onder het tabblad Verantwoording is dit aangegeven. In 2019 wordt de eerste van drie Cochrane systematische literatuur reviews verwacht over de diagnose infectie bij verdenking sepsis door CRP, procalcitonine en presepsin (protocol Onyenekwu, 2017). In deze review worden de vergelijkingen tussen deze drie testen uitgebreider vergeleken dan in deze literatuursamenvatting.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor diagnostische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse presepsin versus procalcitonine is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: case-control studieopzet; afkapwaardes voor test niet vooraf gespecificeerd; geen optimale referentietest) en inconsistentie van het domein, de uitvoering van de index- en referentietesten en de resultaten (hoge heterogeniteit). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2. Diagnostische accuratesse van presepsin versus CRP

Hierboven staat de gepoolde sensitiviteit, specificiteit, AUC, LR+ en LR- voor presepsin uit de meta-analyse van Wu (2017), beschreven. De gepoolde sensitiviteit en specificiteit verschilde niet significant van CRP in 7 studies, met, 0,77 (95% BI 0,53 tot 0,91) en 0,79 (95% BI 0,62 tot 0,89). De AUC SROC was voor CRP 0,85 (95% BI 0,82 tot 0,88) (Wu, 2017).

Enkele studies zijn verschenen na de meta-analyse van Wu (2017) in IC-patiënten. Ali (2016) beschreef een significant hogere sensitiviteit voor presepsin vergeleken met CRP in een case-control studie. Voor specificiteit, LR+, LR- en AUC was er geen verschil tussen beide testen (Ali, 2016). In de studie van Enguix-

Armada (2016) werden geen significante verschillen gevonden tussen beide testen (Enguix-Armada, 2016). Amer (2016) beschrijft een AUC van 0,905 voor presepsin, vergeleken met 0,846 voor CRP. Omdat er geen spreidingsmaten zijn gepresenteerd, is het onduidelijk of dit een significant verschil is (Amer, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor diagnostische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse presepsin versus CRP is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias: case-control studieopzet; afkapwaarden voor test niet vooraf gespecificeerd; geen optimale referentietest) en inconsistentie van het domein, de uitvoering van de index- en referentietesten en de resultaten (hoge heterogeniteit). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

3. Diagnostische accuratesse van procalcitonine versus CRP

Voor deze vergelijking is geen recente meta-analyse beschikbaar die direct beide testen met elkaar vergelijkt.

In de meta-analyse van Uzzan (2006) is de vergelijking gemaakt tussen CRP en procalcitonine, maar deze is al gedateerd, hierna zijn veel nieuwe studies verschenen. De summary receiver operating curve (SROC) was significant beter voor procalcitonine met 0,78 dan voor CRP met 0,71 ($p=0.02$) in de vijftien studies waarbij beide testen konden worden vergeleken. De sensitiviteit voor procalcitonine in 25 studies viel in de range tussen 0,42 en 1,00, en specificiteit tussen de 0,48 tot 1,00. De sensitiviteit en specificiteit voor CRP in vijftien studies viel in de range tussen respectievelijk 0,35 en 1,00 en 0,18 en 0,85. Gepoolde sensitiviteit en specificiteit is niet berekend in deze meta-analyse (Uzzan, 2006).

In de meta-analyses van Wu (2017) en Ma (2016) zijn beide testen ook meegenomen en afgezet tegen presepsin en IL-6. Gepoolde accuratesse data is wel bruikbaar uit deze studies.

In de meta-analyse van Wu (2017) is een gepoolde sensitiviteit en specificiteit gevonden voor procalcitonine in 13 studies, met respectievelijk 0,78 (95% BI 0,72 tot 0,83) (range 0,58 tot 0,86) en 0,79 (95% BI 0,73 tot 0,85) (range 0,59 tot 0,97). De gepoolde sensitiviteit en specificiteit verschilde niet significant van CRP in 7 studies, met, 0,77 (95% BI 0,53 tot 0,91) en 0,79. De SROC werd berekend en de AUC voor procalcitonine was 0,86, niet significant beter dan voor CRP met 0,85 (Wu, 2017).

In de meta-analyse van Ma (2016) is een gepoolde sensitiviteit en specificiteit gevonden voor procalcitonine in 21 studies, met respectievelijk 0,78 (95% BI 0,75 tot 0,80) (range 0,47 tot 0,97) en 0,67 (95% BI 0,64 tot 0,70) (range 0,55 tot 0,93). Dit kon niet berekend worden voor CRP vanwege een significant *threshold effect*. Dit betekent dat er zoveel variatie is dat een gepoolde effectschatter van enkel sensitiviteit of specificiteit beter niet gepresenteerd kan worden omdat het de heterogeniteit niet goed weergeeft, enkel een SROC. De SROC werd berekend en de AUC voor procalcitonine was 0,83, significant beter dan voor CRP met 0,71, $p<0,001$ (Ma, 2016).

In de losse geïncludeerde studies (Bauer, 2016; Magrini, 2014; Ljungstrom, 2017; Enguix-Armada, 2016; Ali, 2016; Amer, 2016; Xiao, 2015; Miglietta, 2015; Tian, 2014; Nakajima, 2014; Li, 2014; Kim, 2014; Garnacho-Montero, 2014; Feng, 2012; Uusitalo-Seppala, 2011; Shaaban, 2010) varieerde de sensitiviteit en specificiteit van procalcitonine en CRP veel, met brede betrouwbaarheidsintervallen. Dit geldt ook voor de gevonden

AUC, deze lijkt iets beter voor procalcitonine dan voor CRP in de meerderheid van de studies. Dit valt grotendeels binnen de ranges die Wu (2017), Ma (2016) en Uzzan (2006) beschreven. De setting (meerderheid ICU), cut-off waardes van de index-testen, prevalentie van sepsis en gebruikte referentietest (onder andere sepsis definitie) varieerde veel tussen de studies, wat zorgt voor zeer hoge heterogeniteit van de resultaten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor diagnostische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse procalcitonine versus CRP is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: case-control studieopzet; afkapwaardes voor test niet vooraf gespecificeerd; geen optimale referentietest) en inconsistentie van de resultaten (hoge heterogeniteit). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

4. Diagnostische accuratesse van IL-6 versus CRP

In de meta-analyse van Ma (2016) was de gepoolde sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose infectie bij verdenking sepsis door IL-6 0,68 (95% BI 0,65 tot 0,70) en 0,73 (95% BI 0,71 tot 0,76), respectievelijk. De Area Under the SROC-curve was 0,80. De LR+ en LR- was respectievelijk 2,46 (95% BI 1,96 tot 3,08) en 0,42 (95% BI 0,33 tot 0,53). Er was aanzienlijke heterogeniteit aanwezig in de gepoolde resultaten. De oorzaken van heterogeniteit werd onderzocht en dit werd deels verklaard door opname categorie, setting en referentiestandaard.

Voor CRP is geen gepoolde sensitiviteit en specificiteit berekend omdat er een significant *threshold effect* aanwezig was. De Area Under the SROC curve was 0,71, significant lager dan voor IL-6 (Ma, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor diagnostische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse IL-6 versus CRP is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen optimale referentietest) en inconsistentie van de resultaten (hoge heterogeniteit). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

5. Diagnostische accuratesse van IL-6 versus procalcitonine

Hierboven staat de gepoolde sensitiviteit, specificiteit, AUC, PVW en NVW voor IL-6 uit de meta-analyse van Ma (2016) beschreven. De gepoolde sensitiviteit en specificiteit, PLR en NLR verschilde niet significant van procalcitonine, met 0,78 (95% BI 0,75 tot 0,80), 0,67 (95% BI 0,64 tot 0,70), 2,68 (95% BI 2,18 tot 3,28) en 0,27 (95% BI 0,20 tot 0,36). Ook de Area Under the SROC curve was met 0,83 niet significant verschillend van IL-6 (Ma, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor diagnostische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse IL-6 versus procalcitonine is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen optimale referentietest) en heterogeniteit. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de toegevoegde diagnostische waarde van procalcitonine, presepsin en IL-6 voor het meer of minder waarschijnlijk maken van een infectie in vergelijking met de huidige standaard zorg (CRP-bepaling) bij patiënten in het ziekenhuis met een verdenking op sepsis?

P: patiënten van 18 jaar en ouder met verdenking op een ernstige infectie of sepsis in het ziekenhuis;

I: procalcitonine, presepsin of IL-6;

C: standaard zorg zonder biomarker bepaling of alleen CRP bepaling als onderdeel van standard care of in vergelijking met aan andere biomarker bepaling (procalcitonine, presepsin en IL-6);

R: sepsis conform de dan geldende definities;

O: diagnostische accuratesse: sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV en AUC (ROC-curve) voor vaststellen van infecties bij patiënten met verdenking sepsis.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en specificiteit en AUC voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 1 februari 2018 met relevante zoektermen gezocht naar de systematische reviews, RCT's en vergelijkende of diagnostische studies. Er werd gezocht naar Engelstalige artikelen gepubliceerd na 2000 over de diagnostische accuratesse van de hierboven beschreven indextesten bij sepsispatiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 502 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: diagnostische accuratesse data voor sepsis (niet prognostisch) en (voor de losse studies) vergelijking tussen twee relevante testen zoals in de PICO beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 154 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 135 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 19 studies definitief geselecteerd.

19 studies zijn (deels) opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 26-03-2020

Laatst geautoriseerd : 26-03-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0129450. doi: 10.1371/journal.pone.0129450. eCollection 2015. Review.
- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, Escobar GJ. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):856-863. doi: 10.1164/rccm.201609-1848OC.
- Ma L, Zhang H, Yin YL, Guo WZ, Ma YQ, Wang YB, Shu C, Dong LQ. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine*. 2016 Dec;88:126-135. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.033. Epub 2016 Sep 4. Review.
- Onyenekwu CP, Okwundu CI, Ochodo EA, Procalcitonin, C-reactive protein, and presepsin for the diagnosis of sepsis in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 4; DOI: 10.1002/14651858.CD012627
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058. Epub 2017 May 21.
- Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? *J Emerg Med*. 2017 Oct;53(4):588-595. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.12.009. Epub 2017 Sep 12. Review.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1996-2003. Review.
- Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, Li CH, Blaney GN 3rd, Liu ZY, Chen KF. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Sep 6;7(1):91. doi: 10.1186/s13613-017-0316-z.

Zuurstoediening bij sepsis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale modus van zuurstoediening of (niet-invasieve dan wel invasieve) beademing bij respiratoire insufficiëntie bij patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Start zo snel mogelijk zuurstoediening/beademing bij respiratoire insufficiëntie bij (dreigende) sepsispatiënten.

Weeg de voor- en nadelen van de volgende opties op basis van patiëntkenmerken:

- High-flow nasal canula oxygen.
- Conventionele zuurstoftherapie.
- Niet-invasieve beademing.

Maak duidelijke afspraken (intensivist betrekken) binnen een ziekenhuisinstelling over de bewaking en opvang van patiënten met een dreigende sepsis, niet opgenomen op de IC die behandeld worden met high-flow nasal canula oxygen therapie of niet-invasieve beademing.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Het gebruik van niet-invasieve beademingstechnieken bij respiratoire insufficiëntie is in veel ziekenhuizen een gebruikelijke therapie, niet alleen voorbehouden aan IC of medium/high care-afdelingen.

Het tijdig starten van adequate zuurstoftherapie is een logische interventie om achteruitgang zowel klinisch als ventilatoir te voorkomen.

Respiratoire insufficiëntie is een symptoom bij meerdere acute ziektebeelden, niet alleen bij sepsis. Dit is ook duidelijk terug te vinden in de patiëntenpopulaties van de geïncludeerde studies. De verschillende studies hebben een klein aantal sepsispatiënten; het percentage patiënten met een pneumonie ligt hoger. De studie van Lemiale (2015) onderzocht alleen immuungecompromitteerde patiënten met respiratoir falen. De plaats van behandeling is in de geïncludeerde studies op een IC (Frat, 2015; Lemiale, 2015; Azevedo, 2015) of een SEH-setting (Jones, 2015; Bell, 2015; Doshi, 2018). Geen van de studies heeft gekeken naar de veiligheid of effectiviteit van het toepassen van niet-invasieve beademingsmodaliteiten in een andere setting (bijvoorbeeld een acute opname afdeling).

De verschillen tussen HFNO en conventionele zuurstoftherapie of niet-invasieve beademing in intubatie, mortaliteit en duur van IC-opname zijn niet significant. Mogelijk dat HFNO wel een voorkeur heeft vanuit het oogpunt van patiëntcomfort, echter dit is niet systematisch onderzocht in geïncludeerde studies. Verdere

voordelen van HFNO zijn het gebruik van bevochtigde lucht en het generen van enige *positive endexpiratory pressure* (PEEP).

Het goed kunnen monitoren van patiënten met een respiratoire insufficiënte op basis van een (dreigende) sepsis of een ander acuut ziektebeeld buiten een IC-setting is van groot belang om tijdig falen van de behandeling te kunnen herkennen. Hiervoor zijn goede afspraken nodig tussen de verschillende betrokken poortspecialismes, spoedafdelingen en IC-afdelingen, in het bijzonder de intensivist.

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het gebruik van HFNO heeft geen significante voordelen ten opzichte van conventionele zuurstoftherapie of niet-invasieve beademing ten aanzien van falen van de behandeling of mortaliteit. Praktische overwegingen, patiëntkenmerken en lokale expertise dienen leidend te zijn in de keuze van zuurstoftoediening. Aangezien de patiëntkenmerken veel omvattend kunnen zijn, heeft de werkgroep ervoor gekozen in het algemeen te spreken van patiëntkenmerken in plaats van een lijst van relevante patiëntkenmerken te geven.

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Voor het behandelen van patiënten met een (dreigende) sepsis buiten een IC-setting met HFNO-therapie of niet-invasieve beademing is het nodig dat duidelijke afspraken bestaan binnen de ziekenhuisinstelling over de vorm en invulling van de monitoring van de patiënt. Zie ook de Kwaliteitsstandaard Intensive Care. De werkgroep acht het belangrijk dat bij het opstellen van afspraken met betrekking tot HFNO-therapie of niet-invasieve beademing op andere afdelingen dan een IC de intensivist betrokken is.

Onderbouwing

Achtergrond

Zuurstoftoediening bij patiënten met (pneumo)sepsis kan op diverse afdelingen via diverse routes. Methoden kunnen worden ingedeeld van low flow low-oxygen naar high flow high-oxygen. Naast het klassieke zuurstofbrilletje en non-rebreathing maskers wordt op diverse niet IC-afdelingen in toenemende mate high flow nasal canula oxygen (HFNO)-therapie toegepast. Deze werkwijze roept een aantal hulpvragen op:

- Is deze methode beter dan de al bestaande methoden?
- Is deze methode non-inferieur aan niet-invasieve beademing en invasieve beademing?
- En welke effecten, bijvoorbeeld uitstel van intuberen heeft deze beademingsvorm bij kritiek zieke ((pneumo)sepsis) patiënten?

Conclusies

Conversie naar intubatie: HFNO-zuurstoftoediening versus conventionele zuurstoftherapie

Zeer laag GRADE	<p>Het is onzeker of er een verschil is in de conversie naar intubatie bij volwassen patiënten die HFNO-zuurstoftoediening krijgen vergeleken met conventionele zuurstoftherapie.</p> <p><i>Bronnen: (Zhoa, 2017)</i></p>
----------------------------	---

Conversie naar intubatie: HFNO-zuurstoftoediening versus niet-invasieve beademing

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in de conversie naar intubatie bij volwassen patiënten die HFNO-zuurstoftoediening krijgen vergeleken met niet-invasieve beademing. <i>Bronnen: (Zhoa, 2017; Lin, 2017; Doshi, 2018)</i>
-------------------------------------	--

Mortaliteit: HFNO-zuurstoftoediening versus conventionele zuurstoftherapie

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in mortaliteit bij volwassen patiënten die HFNO-zuurstoftoediening krijgen vergeleken met conventionele zuurstoftherapie. <i>Bronnen: (Corley, 2017, Zhao, 2017)</i>
-------------------------------------	--

Mortaliteit: HFNO-zuurstoftoediening versus niet-invasieve beademing

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in mortaliteit bij volwassen patiënten die HFNO-zuurstoftoediening krijgen vergeleken met niet-invasieve beademing. <i>Bronnen: (Corley, 2017, Zhao, 2017)</i>
-------------------------------------	--

Verblijfsduur IC: HFNO-zuurstoftoediening versus conventionele zuurstoftherapie

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in verblijfsduur op de IC bij volwassen patiënten die HFNO-zuurstoftoediening krijgen vergeleken met conventionele zuurstoftherapie. <i>Bronnen: (Corley, 2017; Ou, 2017)</i>
-------------------------------------	---

Verblijfsduur IC: HFNO-zuurstoftoediening versus niet-invasieve beademing.

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in verblijfsduur op de IC bij volwassen patiënten die HFNO-zuurstoftoediening krijgen vergeleken met niet-invasieve beademing. <i>Bronnen: (Doshi, 2018)</i>
-------------------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De data van zes RCT's uit drie systematische literatuurreviews is samengevoegd (Zhao, 2017; Corley, 2017; Lin, 2017) en geüpdatet met één nieuwe RCT (Doshi, 2018).

Patiënten met een post-extubation respiratoir falen (Hernandez 2016a; Hernandez, 2016b; Maggiore, 2014; Parke, 2013; Stephan, 2015), een zeer afwijkende patiëntenpopulatie (Corley, 2015) en patiënten waarbij HFNO-therapie slechts gebruikt werd ter overbrugging van een bronchoscopische ingreep (Simon, 2014) werden geëxcludeerd.

In tabel 1 staan alle zeven geïnccludeerde studies met de belangrijkste karakteristieken over setting, patiëntenpopulatie en de gebruikte vergelijkende zuurstoftherapie samengevat. De redenen voor zuurstoftoediening kunnen verschillen zoals aangegeven in tabel 1. In de studies had slechts een deel sepsis; resultaten voor deze subgroep zijn niet apart gepresenteerd. De resultaten zijn apart gepresenteerd en geanalyseerd voor conventionele zuurstoftherapie en niet-invasieve beademing.

In de systematische Cochraneliteratuurreview van Corley (2017) is gezocht tot en met maart 2016. Er werden elf RCT's geïnccludeerd waarbij HFNO-therapie werd vergeleken met niet-invasieve beademing voor volwassenen met acuut respiratoir falen op de IC. De uitkomstmaten mortaliteit en verblijfsduur op de IC waren relevant voor deze uitgangsvraag. De primaire uitkomst in de Cochrane review behandelingsfalen (geïndiceerd door de noodzaak voor *noninvasive positive pressure ventilation* (NIPPV) of invasieve ventilatie) voldoet niet aan onze intubatie uitkomstmaat. Van de elf studies in de Cochrane studie excluderen wij vier studies omdat dit cross-over RCT's zijn en er blijven drie studies over die rapporteren over de twee relevante uitkomstmaten in de juiste populatie (Corley, 2017).

In de systematisch review van Zhao (2017) is gezocht tot en met oktober 2016. Er werden elf RCT's geïnccludeerd met in totaal 3459 patiënten. HFNO-therapie (n=1681) werd vergeleken met conventionele zuurstoftherapie (in acht studies) of niet-invasieve beademing (in twee studies) of beide (in één studie) bij volwassenen met respiratoir falen op zowel de SEH als IC. Er werden zeven studies geëxcludeerd, en er bleven vier studies over in de juiste populatie met de uitkomstmaten intubatie en mortaliteit waren relevant voor deze uitgangsvraag (Zhao, 2017).

In de systematisch review van Lin (2017) is gezocht tot en met september 2016. Er werden acht RCT's geïnccludeerd met in totaal 1818 patiënten. HFNO-therapie werd vergeleken met conventionele zuurstoftherapie (in vier studies) of niet-invasieve beademing (in twee studies) of beide (in één studie) bij volwassenen met respiratoir falen op zowel de SEH als IC. De uitkomstmaten intubatie en mortaliteit waren relevant voor deze uitgangsvraag. Eén studie werd niet meegenomen omdat dit een cross-over RCT's was en twee studies werden geëxcludeerd vanwege een post-extubatie populatie (Lin, 2017).

De drie systematische literatuur reviews overlappen gedeeltelijk in uitkomstmaten, inclusiecriteria en studies, daarom zijn deze allen meegenomen in de literatuuranalyse. Eén recente RCT, Doshi (2018) wordt toegevoegd aan de literatuuranalyse en meta-analyse.

Doshi (2018) beschrijft een RCT met 204 patiënten die zich presenteerden op de SEH met respiratoir falen met de noodzaak voor niet-invasieve beademing met positieve druk. HFCN-zuurstoftoediening (n=104) werd vergeleken met niet-invasieve beademing met positieve druk (n=100). De primaire uitkomstmaat was therapiefalen na 72 uur, waarbij cross-over naar de alternatieve therapie was toegestaan. De secundaire en relevante uitkomstmaten voor onze uitgangsvraag was intubatie binnen 72 uur na opname en verblijfsduur op de IC. In de HFNO-groep waren er 15 (14%) patiënten met een ontslagdiagnose sepsis en 20 (20%) in de niet-invasieve beademing met positieve druk groep.

Tabel 1 Karakteristieken geïnccludeerde RCT's met HFNO

Auteur, jaartal	Vergelijkende zuurstoftoediening	Setting	Patiëntengroep	Sepsis N(%) ¹	Pneumonia N(%) ²
Bell, 2015	COT (Facemask/nasal prongs)	ED	Acute undifferentiated shortness of breath	Not reported	Not reported
Frat, 2015	1. COT (facemask) 2.NIV (facemask with PEEP)	ICU	Acute hypoxaemic respiratory failure (without hypercapnia)	HFNC: 4 (4) COT: 5 (5) NIV: 7 (6)	HFNC:77 (72) COT:61 (65) NIV:79 (72)
Jones, 2015	COT (Facemask/nasal prongs)	ED	Hypoxia and tachypnea	Not reported	HFNC:34 (21) COT: 38 (28)
Lemiale, 2015	COT (facemask)	ICU	Immunocompromised patients with acute hypoxaemic respiratory failure	HFNC: 25 (48) COT: 25 (52)	HFNC: 5 (10) COT: 2 (4)
Azevedo, 2015	NIPPV	ICU	Acute hypoxemic respiratory failure	HFNC: 5 (36) COT: 5 (31)	HFNC: 2 (14) COT: 0 (0)
Doshi, 2018	NIPPV	ED	Acute respiratory failure requiring escalation to noninvasive positive-pressure ventilation	HFNC: 15 (14) NIPPV: 20 (20) (discharge diagnosis pneumonia or sepsis)	
Parke, 2011	NIV (high-flow face mask with humidifier)	ICU	Mild to moderate acute hypoxaemic respiratory failure	Not reported	Not reported

BiPAP=bilevel positive airway pressure; COT=Conventional Oxygen Therapy; ED: Emergency Department; HFNC=High-flow nasal cannulae; ICU=Intensive Care Unit; NIPPV=Non-invasive positive-pressure ventilation; NIV=Non-invasive ventilation; PEEP=positive end-expiratory pressure

¹ Sepsis gerapporteerd als (ontslag)diagnose

² Pneumonia als reden voor zuurstoftoediening of initiële diagnose. De gepresenteerde cijfers excluseren ventilator-acquired pneumonia of nosocomial pneumonia.

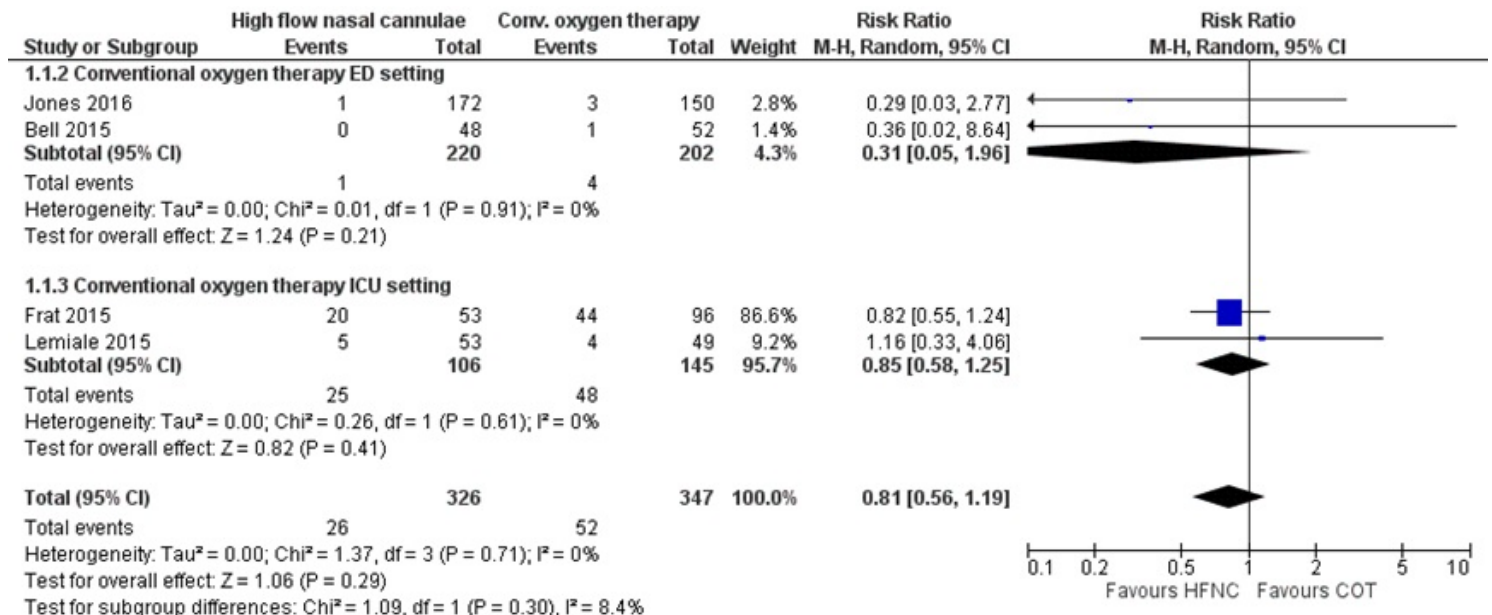
Resultaten

Conversie naar intubatie

Vier studies rapporteerden over de conversie naar intubatie waarbij HFNO-zuurstoftoediening werd vergeleken met conventionele zuurstoftherapie. 26 van de 326 patiënten in de HFNO moesten worden geïntubeerd en 52 van de 347 patiënten in de conventionele zuurstoftherapie groep. In figuur 1 zijn de resultaten gepresenteerd, met een niet-significante relevante risk ratio (RR) van 0,81 (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,56 tot 1,19) in het voordeel van HFNO. Patiënten met HFNO-

zuurstoftoediening hadden gemiddeld 19% lagere kans op conversie naar intubatie dan patiënten die conventionele zuurstoftherapie kregen. Het absolute risicoverschil is 2,8% (6,6% minder tot 2,8% meer) minder conversie naar intubatie.

Figuur 1 Uitkomstmaat intubatie vergelijking HFNO versus conventionele zuurstoftherapie



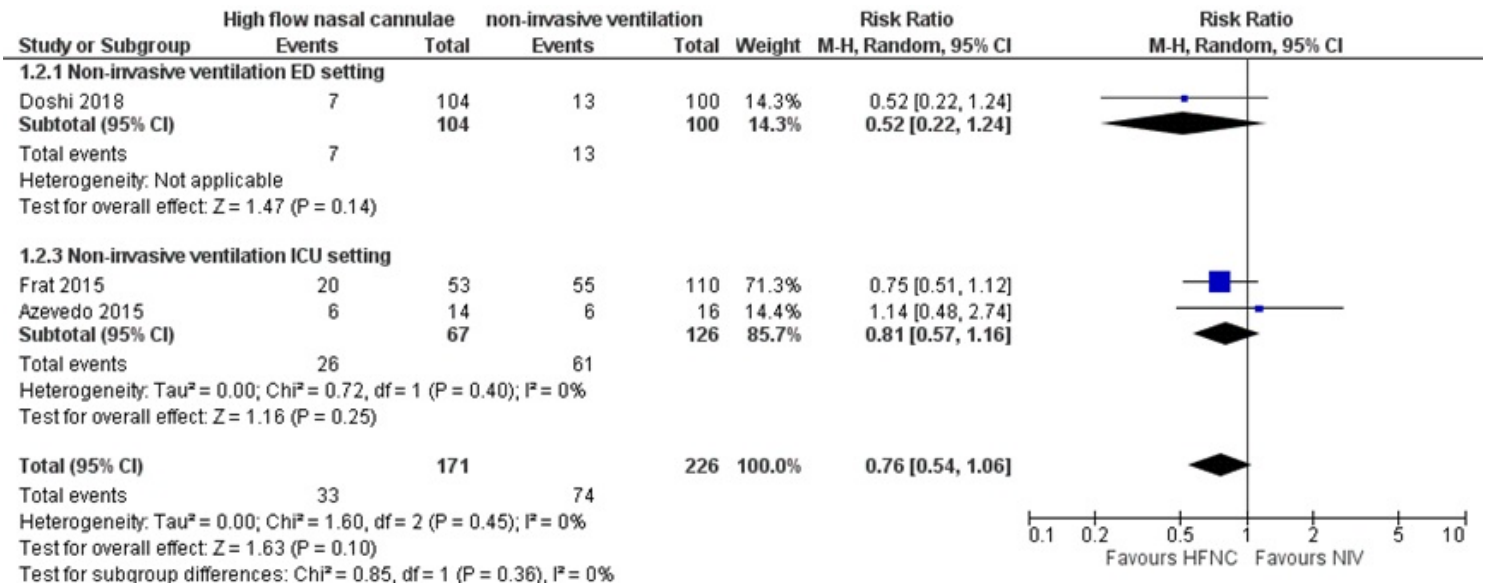
Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Drie studies rapporteerden over de conversie naar intubatie waarbij HFNO-zuurstoftoediening werd vergeleken met niet-invasieve beademing. 33 van de 171 patiënten in de HFNO moest worden geïntubeerd en 74 van de 226 patiënten in de niet-invasieve beademing groep. In figuur 2 zijn de resultaten gepresenteerd, met een niet-significante risk ratio (RR) van 0,76 (95% BI 0,54 tot 1,06). Patiënten met HFNO-zuurstoftoediening hadden gemiddeld 24% lagere kans op conversie naar intubatie dan patiënten die niet-invasieve beademing kregen. Het absolute risicoverschil is 7,9% (15,1% minder tot 2% meer) minder conversie naar intubatie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat noodzaak voor intubatie of invasieve ventilatie bij conventionele zuurstoftherapie is met twee niveaus verlaagd gezien de imprecisie (geringe aantal events en het betrouwbaarheidsinterval overlapt aan twee kanten met de grenzen voor klinische besluitvorming). De bewijskracht is één extra niveau verlaagd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) van de resultaten, omdat dit niet allemaal om (dreigende) sepsispatiënten gaat. De blinding ontbrak in alle studies, maar hier is niet voor afgetrokken omdat niet wordt verwacht dat dit deze uitkomsten beïnvloed. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Figuur 2 Uitkomstmaat intubatie vergelijking HFNO versus niet-invasieve beademing



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat noodzaak voor intubatie of invasieve ventilatie bij niet-invasieve beademing is ook met twee niveaus verlaagd gezien de imprecisie (geringe aantal events en aantal studies). De bewijskracht is één extra niveau verlaagd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) van de resultaten, omdat dit niet allemaal om (dreigende) sepsispatiënten gaat. De blindering ontbrak in alle studies, maar hier is niet voor afgetrokken omdat niet wordt verwacht dat dit deze uitkomsten beïnvloed. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Mortaliteit

Eén studie op de IC rapporteerde over de mortaliteit waarbij HFNO-zuurstoftoediening werd vergeleken met conventionele zuurstoftherapie. Zes van de 53 patiënten in de HFNO overleed en 18 van de 94 patiënten in de conventionele zuurstoftherapie groep. Er werd een niet-significante risk ratio (RR) van 0,59 (95% BI 0,25 tot 2,05) gevonden. Patiënten met HFNO-zuurstoftoediening hadden gemiddeld 41% lagere kans om te overlijden dan patiënten die conventionele zuurstoftherapie kregen. Het absolute risicoverschil is 7,9% (14,4% minder tot 7,7% meer) minder mortaliteit.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij conventionele zuurstoftherapie is met twee niveaus verlaagd gezien de imprecisie (zeer geringe aantal events en het betrouwbaarheidsinterval overlapt met de grenzen voor klinische besluitvorming). De bewijskracht is één extra niveau verlaagd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) van de resultaten, omdat dit niet om (dreigende) sepsispatiënten gaat. De blindering ontbrak in alle studies, maar hier is niet voor afgetrokken omdat niet wordt verwacht dat dit deze uitkomsten beïnvloed. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Eén studie op de IC rapporteerde over mortaliteit waarbij HFNO-zuurstoftoediening werd vergeleken met niet-invasieve beademing. 6 van de 53 patiënten in de HFNO overleed en 27 van de 110 patiënten in de niet-

invasieve beademing groep. Er werd een niet-significante risk ratio (RR) van 0,46 (95% BI 0,20 tot 1,05) gevonden. Patiënten met HFNO-zuurstoftoediening hadden gemiddeld 54% lagere kans om te overlijden dan patiënten die niet-invasieve beademing kregen. Het absolute risicoverschil is 19,6% (6,6% minder tot 1,2% meer) minder mortaliteit.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij niet-invasieve beademing is met twee niveaus verlaagd gezien de imprecisie (zeer geringe aantal events en het betrouwbaarheidsinterval overlapt met de grens voor klinische besluitvorming). De bewijskracht is één extra niveau verlaagd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) van de resultaten, omdat dit niet om (dreigende) sepsispatiënten gaat. De blindering ontbrak in alle studies, maar hier is niet voor afgetrokken omdat niet wordt verwacht dat dit deze uitkomsten beïnvloed. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Verblijfsduur op de IC

Eén studie rapporteerde over de verblijfsduur op de IC of SEH waarbij HFNO-zuurstoftoediening werd vergeleken met conventionele zuurstoftherapie. Er werd een niet significant gemiddeld verschil van 1,60 (95% BI -2,54 tot 5,47) dagen gevonden. Patiënten met HFNO-zuurstoftoediening verbleven gemiddeld 1,60 dagen langer in het ziekenhuis dan patiënten die conventionele zuurstoftherapie kregen (Frat, 2015).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verblijfsduur bij conventionele zuurstoftherapie is met twee niveaus verlaagd vanwege de imprecisie (gering aantal patiënten en studies). De bewijskracht is één extra niveau verlaagd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) van de resultaten, omdat dit niet om (dreigende) sepsispatiënten gaat. De blindering ontbrak in alle studies, maar hier is niet voor afgetrokken omdat niet wordt verwacht dat dit deze uitkomst beïnvloed. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Eén studie rapporteerde over de verblijfsduur op de IC waarbij HFNO-zuurstoftoediening werd vergeleken met niet-invasieve beademing. Er werd een niet significant gemiddeld verschil van -0,60 (95% BI -2,17 tot -0,97) dagen gevonden. Patiënten met HFNO-zuurstoftoediening verbleven gemiddeld 0,60 dagen korter in het ziekenhuis dan patiënten die niet-invasieve beademing kregen (Doshi, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verblijfsduur bij conventionele zuurstoftherapie is met twee niveaus verlaagd vanwege de imprecisie (gering aantal patiënten en slechts één studie en het betrouwbaarheidsinterval overlapt met de grens voor klinische besluitvorming). De bewijskracht is één extra niveau verlaagd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) van de resultaten, omdat dit niet om (dreigende) sepsispatiënten gaat. De blindering ontbrak, maar hier is niet voor afgetrokken omdat niet wordt verwacht dat dit deze uitkomsten beïnvloed. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van zuurstoftoediening volgens HFNO-therapie versus low flow oxygen, niet-invasieve beademing, invasieve beademing?

P: patiënten van 18 jaar en ouder met verdenking sepsis (vitaal bedreigde patiënten/ acuut respiratoir falen) in het ziekenhuis;

I: HFNO-therapie;

C: low flow oxygen, niet-invasieve beademing, invasieve beademing;

O: mortaliteit, ligduur IC, conversie naar invasieve ventilatie/intubatie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de noodzaak voor intubatie een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en mortaliteit en duur van IC-opname voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Tenzij anders vermeld werden de door de internationale GRADE-werkgroep voorgestelde standaardgrenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een relatief risico van 15% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor intubatie, gebaseerd op de studie van Doshi (2018), voor non-inferioriteit bij intubatie.

De werkgroep definieerde een verschil van één dag in verblijfsduur op de IC als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 23 augustus 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige publicaties van systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) over zuurstoftoediening volgens HFNO-therapie versus low flow oxygen, niet-invasieve beademing, invasieve ventilatie bij sepsis en/of vitaal bedreigde patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 238 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met een noodzaak voor zuurstoftoediening, vergelijking van HFNO-therapie met *low flow oxygen therapy*, niet-invasieve beademing en/of invasieve beademing en ten minste één van de door de werkgroep benoemde relevante uitkomstmaten. Studies met zuurstoftoediening in post-extubatie patiënten werden geëxcludeerd. Cross-over trials en observationele studies (ook binnen de geïnccludeerde systematische reviews) werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 25 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Vier studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Zhao, 2017; Corley, 2017; Lin, 2017; Doshi, 2018). De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 26-03-2020

Laatst geautoriseerd : 26-03-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, Lewis SR, Smith AF. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 30;5:CD010172. doi:10.1002/14651858.CD010172.pub2.

Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M, Kearney J, Ashe T, Graham R, Salazar S, Ellis TW Jr, Maynard D, Dennis R, Tillotson A, Hill M, Granado M, Gordon N, Dunlap C, Spivey S, Miller TL. High-Velocity Nasal Insufflation in the Treatment of Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2018 Jul;72(1):73-83.e5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.12.006. Epub 2018 Jan 6.

Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2017 Oct;131:58-64. doi: 10.1016/j.rmed.2017.08.005. Epub 2017 Aug 9. Review.

Qu X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2017 Feb 21;189(7):E260-E267. doi:10.1503/cmaj.160570.

Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017 Jul 12;21(1):184. doi: 10.1186/s13054-017-1760-8. Review.

Type resuscitatievloeistof bij sepsis

Uitgangsvraag

Welk type vloeistof dient te worden gebruikt voor resuscitatie bij volwassen patiënten met (een sterke verdenking op) sepsis of septische shock?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is er een verschil tussen resuscitatie met kristalloïde vloeistoffen en colloïdale vloeistoffen?
 - a. Zijn hydroxyethyl starch (HES)-vloeistoffen beter/slechter dan andere colloïdale vloeistoffen, inclusief albumine?
2. Is er een verschil tussen resuscitatie met gebalanceerde kristalloïde vloeistoffen en NaCl 0,9%?

Aanbeveling

Gebruik kristalloïde infuusvloeistoffen voor de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock.

Albumine heeft geen meerwaarde voor de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock, mede gezien de hogere kosten.

Gebruik geen colloïde infuusvloeistoffen, anders dan albumine, voor de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock.

Overweeg het gebruik van gebalanceerde kristalloïde infuusvloeistoffen bij de resuscitatie bij patiënten met sepsis of septische shock.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit geen van de studies blijkt er een verschil in overleving bij het gebruik van colloïden in vergelijking met kristalloïden bij patiënten met (verdenking op) sepsis en septische shock.

Er lijken wel meer patiënten met (verdenking op) sepsis en septische shock acuut nierfalen te ontwikkelen en nierfunctievervangende therapie nodig te hebben bij gebruik van colloïden in vergelijking met kristalloïden.

Het is niet duidelijk of de beademingsduur en de IC- en ziekenhuisopnameduur verschillend is bij patiënten met sepsis of septische shock die behandeld zijn met colloïden of kristalloïden.

Uit geen van de studies blijkt er een verschil in overleving tussen gelatine- of dextransbevattende infuusvloeistoffen en kristalloïden bij patiënten met sepsis en septische shock. Er zijn geen vergelijkende studies over acuut nierfalen, starten van nierfunctievervangende therapie, beademingsduur, IC- en

ziekenhuisopnameduur.

Bij de vergelijking tussen albumine en kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock lijkt er geen verschil in mortaliteit, acuut nierfalen, starten van nierfunctievervangende therapie, beademingsduur en opnameduur op de IC of ziekenhuis.

Er is mogelijk een iets betere niet-significante overleving bij de behandeling met gebalanceerde kristalloïden in vergelijking met ongebalanceerde kristalloïden maar geen verschil over het starten van nierfunctievervangende therapie. Er zijn geen studies die hebben gekeken naar acuut nierfalen, beademingsduur en IC- en ziekenhuisopnameduur.

Albumine geeft bij patiënten met sepsis of septische shock mogelijk een iets betere overleving en er is mogelijk minder nierfunctievervangende therapie nodig in vergelijking met HES-vloeistoffen. Er zijn geen studies die hebben gekeken naar het effect op acuut nierfalen, beademingsduur en IC- en ziekenhuisopnameduur.

Er zijn geen vergelijkende studies die hebben gekeken naar het verschil tussen HES- en dextraanbevattende infusievloeistoffen bij patiënten met sepsis en septische shock.

Er lijkt geen verschil in mortaliteit en het starten van nierfunctievervangende therapie tussen HES- en gelatinebevattende infusievloeistoffen bij sepsis en septische shock. Er zijn geen studies die hebben gekeken naar beademingsduur en IC- en ziekenhuisopnameduur.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het gebruik van colloïden zou mogelijk vaker tot acuut nierfalen en de noodzaak tot starten van nierfunctievervangende therapie leiden in vergelijking met kristalloïden zonder dat dit een gunstig effect heeft op de overleving, beademingsduur of IC- en ziekenhuisopnameduur.

Kosten (middelenbeslag)

Colloïden geven geen betere uitkomst dan kristalloïden maar zijn wel duurder.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

In de praktijk worden colloïde infusievloeistoffen reeds weinig gebruikt. Er zal vooral een afweging gemaakt moeten worden tussen gebalanceerde en ongebalanceerde kristalloïde infusievloeistoffen.

Haalbaarheid en implementatie

Er lijken geen haalbaarheidsproblemen, de onderzochte infusievloeistoffen worden nu al gebruikt in de ziekenhuizen.

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het gebruik van colloïde infusievloeistoffen voor resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock geeft geen verbeterde overleving, kortere beademingsduur en IC- of ziekenhuisopname maar, behoudens

albumine, mogelijk vaker acuut nierfalen en de noodzaak voor het starten van nierfunctievervangende therapie dan het gebruik van kristalloïde infuusvloeistoffen.

Er is geen verschil in gebruik van albumine versus kristalloïde infuusvloeistoffen in geen van de parameters maar albumine is wel duurder.

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is mogelijk een betere overleving bij het gebruik van gebalanceerde kristalloïde infuusvloeistoffen ten opzichte van ongebalanceerde kristalloïde infuusvloeistoffen bij de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock, maar geen verschil op het ontwikkelen van acuut nierfalen, het starten van nierfunctievervangende therapie en IC of ziekenhuis opnameduur.

Onderbouwing

Achtergrond

De resultaten en conclusies zijn voor de overzichtelijkheid opgesplitst in I. kristalloïden versus colloïdale vloeistoffen (en HES versus andere colloïdale vloeistoffen, inclusief albumine) en II. Gebalanceerde versus niet-gebalanceerde kristalloïden.

Bij patiënten met een septische shock is een van de speerpunten van de behandeling naast adequate antibiotica een optimale vloeistofresuscitatie. Er is nog veel discussie over welke vloeistof hierbij het beste is.

De volgende definities worden aangehouden voor de verschillende resuscitatievloeistoffen in deze module:

- Kristalloïdenvloeistoffen bevatten kleine moleculen zoals elektrolyten of niet-geïoniseerde stoffen zoals glucose of mannitol.
- Ongebalanceerde kristalloïdevloeistoffen bevatten alleen NaCl.
- Gebalanceerde kristalloïde vloeistoffen bevatten naast NaCl ook alkaliserende stoffen en benaderen daardoor beter de samenstelling van extracellulair vocht.
- Dextraan-bevattende vloeistoffen bevatten grote polysachariden moleculen gevormd uit glucose.
- Colloïdale vloeistoffen bevatten grote moleculen die niet of moeilijk de bloedvaten kunnen verlaten.
- Hydroxyethyl starch (HES)-vloeistoffen zijn colloïdale vloeistoffen die zetmeel bevatten.
- Gelatinevloeistoffen zijn colloïdale vloeistoffen die synthetische colloïdale stoffen bevatten.
- Albumine-bevattende vloeistoffen zijn colloïdale vloeistoffen die in tegenstelling tot de andere colloïdale vloeistoffen bereid zijn uit humaan plasma

Conclusies

1. Kristalloïden versus colloïden

1.1.1 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: mortaliteit

Redelijk GRADE	<p>Er is waarschijnlijk geen verschil in mortaliteit na 28 dagen en na 90 dagen tussen behandeling met HES-vloeistoffen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Lewis, 2018; Rochweg, 2014)</i></p>
-----------------------	---

1.1.2 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: acuut nierfalen

Redelijk GRADE	<p>Er is waarschijnlijk meer acuut nierfalen na behandeling met HES-vloeistoffen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock (zoals bij 1.1.3).</p> <p><i>Bronnen: (Serpa-Neto, 2014)</i></p>
-----------------------	--

1.1.3 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: nierfunctievervangende therapie

Redelijk GRADE	<p>Er is waarschijnlijk meer nierfunctievervangende therapie nodig na behandeling met HES-vloeistoffen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Lewis, 2018; Serpa-Neto, 2014; Rochweg, 2015)</i></p>
-----------------------	--

1.1.4 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: beademingsduur

Zeer laag GRADE	<p>Het is onzeker of er een verschil in beademingsduur is bij behandeling met HES-vloeistoffen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Lewis, 2018; Brunkhorst, 2008)</i></p>
------------------------	---

1.1.5 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: verblijfsduur IC/ziekenhuis

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen verschil in verblijfsduur zowel op de IC als in het ziekenhuis bij behandeling met HES-vloeistoffen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Lewis, 2018; Brunkhorst, 2008; Guidet, 2012; McIntyre, 2008)</i></p>
-------------------	---

1.2.1 Gelatines versus kristalloïden: mortaliteit

Zeer laag GRADE	<p>Het is onzeker of er een verschil is in mortaliteit bij behandeling met gelatines vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Lewis, 2018; Rochweg, 2014)</i></p>
------------------------	--

1.2.2 Gelatines versus kristalloïden: overige uitkomstmaten

- GRADE	De uitkomsten voor acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur bij behandeling met gelatines vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert dit.
--------------------	--

1.3.1 Dextranen versus kristalloïden: mortaliteit

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of er een verschil in mortaliteit is bij behandeling met dextranen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Lewis, 2018)</i>
----------------------------	--

1.3.2 Dextranen versus kristalloïden: overige uitkomstmaten

- GRADE	De uitkomsten voor acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur bij behandeling met dextranen vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert dit.
--------------------	--

1.4.1 Albumine versus kristalloïden: mortaliteit

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in mortaliteit na 28 en 90 dagen bij behandeling met albumine vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Lewis, 2018)</i>
---------------------------	---

1.4.2 Albumine versus kristalloïden: acuut nierfalen

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het aantal patiënten met acuut nierfalen na behandeling met albumine vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Lewis, 2018; Caironi, 2004)</i>
---------------------------	--

1.4.3 Albumine versus kristalloïden: nierfunctievervangende therapie

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het starten van nierfunctievervangende therapie bij behandeling met albumine vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Lewis, 2018)</i>
---------------------------	---

1.4.4 Albumine versus kristalloïden: beademingsduur

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in beademingsduur na de behandeling met albumine vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Lewis, 2018; Caironi, 2004)</i>
---------------------------	---

1.4.5 Albumine versus kristalloïden: verblijfsduur IC/ziekenhuis

Redelijk GRADE	<p>Er is waarschijnlijk geen verschil in verblijfsduur, zowel op de IC als in het ziekenhuis, na de behandeling met albumine vergeleken met kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Lewis, 2018; Caironi, 2004)</i></p>
-----------------------	--

1.5.1 HES versus albumine: mortaliteit

Redelijk GRADE	<p>Er is waarschijnlijk een reductie in mortaliteit in het voordeel van albumine bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rochweg, 2014)</i></p>
-----------------------	--

1.5.2 HES versus albumine: nierfunctievervangende therapie

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk een verschil in het starten van nierfunctievervangende therapie in het voordeel van albumine bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rochweg, 2015)</i></p>
-------------------	--

1.5.3 HES versus albumine: overige uitkomstmaten

- GRADE	<p>De uitkomsten voor acuut nierfalen, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur bij behandeling met HES vergeleken met albumine bij patiënten met sepsis of septische shock zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert dit.</p>
----------------	---

1.6 HES versus dextransen: alle uitkomstmaten

- GRADE	<p>Geen van de studies rapporteert over de vergelijking tussen de behandeling met HES versus dextransen, voor geen van de relevante uitkomstmaten bij patiënten met sepsis of septische shock.</p>
----------------	--

1.7.1 HES versus gelatines: mortaliteit

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit bij de behandeling met HES vergeleken met gelatines bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rochweg, 2014)</i></p>
-------------------	--

1.7.2 HES versus gelatines: nierfunctievervangende therapie

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen verschil in het starten van nierfunctievervangende therapie na de behandeling met HES vergeleken met gelatines bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rochweg, 2015)</i></p>
-----------------------	---

1.7.3 HES versus gelatines: overige uitkomstmaten

- GRADE	<p>De uitkomsten voor acuut nierfalen, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur bij behandeling met HES versus gelatines bij patiënten met sepsis of septische shock zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert dit.</p>
--------------------	--

2. Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden

2.1 Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden: mortaliteit

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk een klein verschil in mortaliteit bij behandeling met gebalanceerde kristalloïden vergeleken met ongebalanceerde kristalloïden, in het voordeel van gebalanceerde kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rochweg, 2014)</i></p>
-----------------------	---

2.2 Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden: nierfunctievervangende therapie

Laag GRADE	<p>Mogelijk is er geen verschil in het starten van nierfunctievervangende therapie na behandeling met gebalanceerde kristalloïden vergeleken met ongebalanceerde kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rochweg, 2014)</i></p>
-----------------------	--

2.3 Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden: overige uitkomstmaten

- GRADE	<p>De uitkomsten voor acuut nierfalen, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur bij behandeling met gebalanceerde kristalloïden vergeleken met ongebalanceerde kristalloïden bij patiënten met sepsis of septische shock zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert dit.</p>
--------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de systematische Cochrane literatuurreview van Lewis (2018) werden kristalloïden vergeleken met colloïden voor vitaal bedreigde patiënten waarbij er een noodzaak was tot vloeistofresuscitatie. Er werd gezocht naar relevante literatuur tot en met februari 2018. Voor deze literatuursamenvatting zijn alleen de studies meegenomen waarin expliciet volwassen (16 jaar of ouder) sepsispatiënten (apart) werden beschreven, dit waren in totaal negentien studies. De precieze populatie, gebruikte vloeistoffen en doseringen per studie staan vermeld in de evidencetabel. Mortaliteit en nierfunctievervangende therapie werden meegenomen als relevante uitkomstmaten voor deze literatuursamenvatting (Lewis, 2018).

Voor een aantal studies binnen de review van Lewis (2018) is het zo dat er in de kristalloïden-groep colloïden zijn gegeven tijdens of voorafgaand aan de studieperiode.

Waar nodig zijn voor een aantal losse studies uit de review van Lewis data meegenomen uit de originele artikelen. Dit betrof de studies Brunkhorst (2008); McIntyre (2008); Guidet (2012); Finfer (2004) en Caironi (2014). Deze studies rapporteerden over de uitkomstmaten beademingsduur en IC- en ziekenhuis verblijfsduur. Dit werd niet meegenomen in de review van Lewis (2018). De losse resultaten zijn in de evidencetabel van Lewis (2018) toegevoegd en niet in losse evidencetabellen per artikel.

Rochweg (2014) heeft een netwerk meta-analyse uitgevoerd voor mortaliteit met veertien RCT's (18916 deelnemers) vanwege het grote aantal relevante vloeistoffen en het gebrek aan directe vergelijking tussen deze vloeistoffen, met name voor de vergelijking gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden. Een netwerk meta-analyse maakt ook gebruik van informatie afkomstig uit indirecte vergelijkingen tussen interventies en geeft een completer beeld van de relatieve effectiviteit van de behandelopties. Hierbij moet wel rekening worden gehouden met een eventueel verminderde betrouwbaarheid van effectschattingen die geheel of gedeeltelijk zijn gebaseerd op indirecte data.

In figuur 1 zijn de twee netwerken voor de 4-knoops-analyse en 6-knoops-analyse getoond.

Effectschattingen worden weergegeven samen met een 95% geloofwaardigheidsinterval (credibility interval, CrI), de Bayesiaanse tegenhanger van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): er is 95% kans dat het ware effect in het geloofwaardigheidsinterval ligt (Rochweg, 2014).

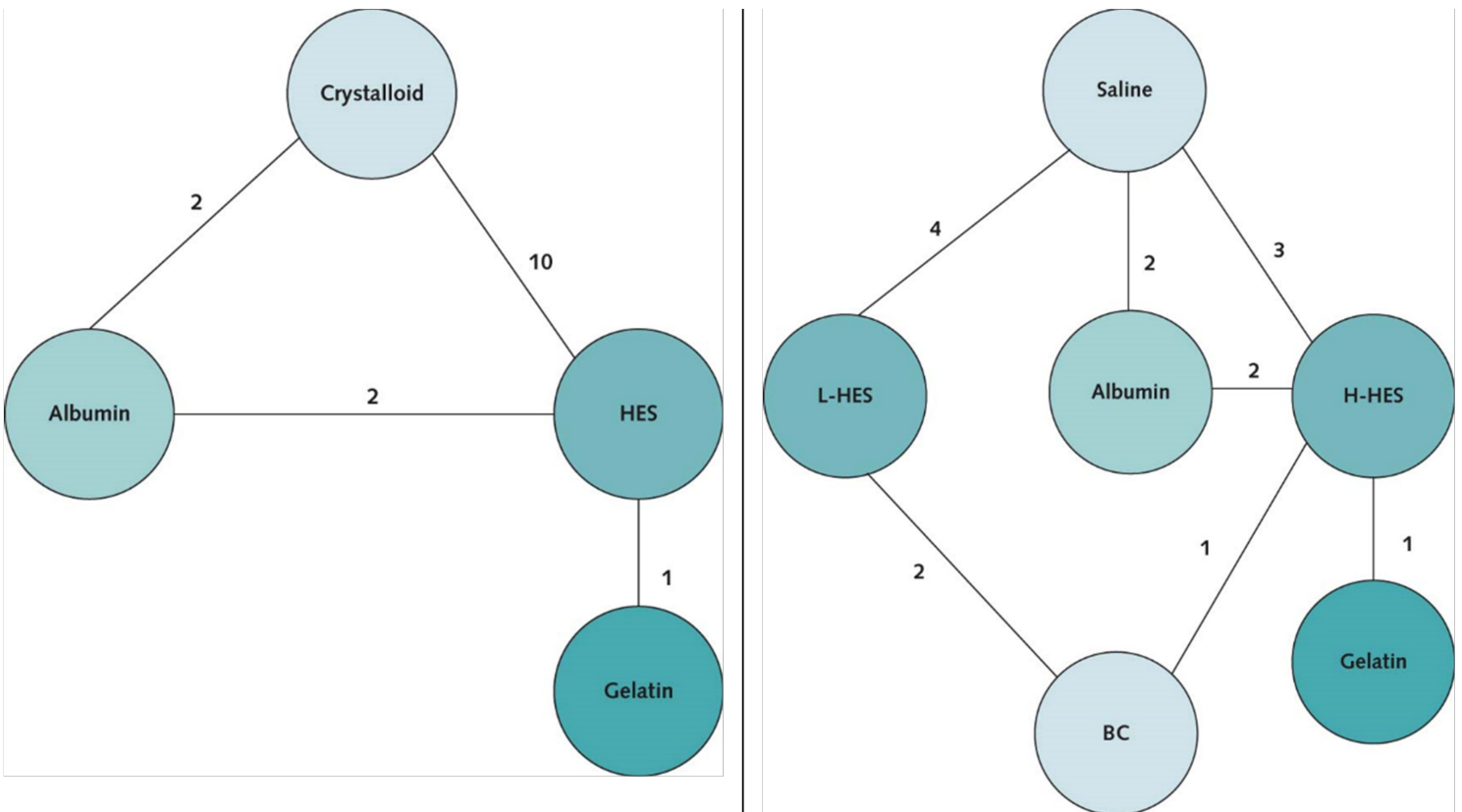
Voor de uitwerking in deze literatuursamenvatting is een selectie gemaakt uit de vergelijkingen. De volgende vergelijkingen zijn meegenomen uit de 4- en 6-knoops-analyses:

- HES-vloeistoffen versus kristalloïden (4-knopen).
- Albumine versus kristalloïden (4-knopen).
- Gelatinevloeistoffen versus kristalloïden (4-knopen).
- Albumine versus HES-vloeistoffen (4-knopen).
- Gelatinevloeistoffen versus zetmeelbevattende vloeistoffen (4-knopen).
- Gebalanceerde kristalloïden versus 0.9% NaCl (6-knopen).

Rochweg (2015) heeft eenzelfde netwerk meta-analyse, met dezelfde vergelijkingen, uitgevoerd maar dan voor de uitkomstmaat nierfunctie vervangende therapie. In totaal werden er voor deze studie tien studies geïnccludeerd (6664 patiënten) (Rochweg, 2015).

In de review van Serpa-Neto (2014) werd onder andere acuut nierfalen meegenomen als uitkomstmaat. Verder overlapt de review met de recentere Cochrane review van Lewis (2018). Eén studie uit Serpa-Neto (2014) werd geëxcludeerd voor deze literatuursamenvatting want dit betrof een cohortstudie met een voor-en nameting en geen RCT (Serpa-Neto, 2014).

Figuur 1 A Netwerk voor 4-knoops-analyse; B. Netwerk voor 6-knoops-analyse



Bron: Rochweg, 2014. BC = balanced crystalloid; H-HES = high-molecular-weight hydroxyethyl starch; L-HES = low-molecular-weight hydroxyethyl starch

Resultaten kristalloïden versus colloïden

1. Kristalloïden versus colloïden

De vergelijking tussen alle kristalloïden en colloïden is niet gemaakt voor deze literatuuranalyse, er is gekozen om dit op te delen in een aantal categorieën, zoals hieronder beschreven.

1.1 HES-vloeistoffen versus kristalloïden

1.1.1 Mortaliteit

Voor deze vergelijking zijn alle studies bij volwassen sepsispatiënten of een apart beschreven sepsis populatie uit de review van Lewis (2018) meegenomen. In totaal rapporteerden twaalf studies, met in totaal 4.821 patiënten, over mortaliteit met verschillende follow-up tijden tot 90 dagen. De follow-up duren zijn aangegeven in de voetnoten van figuur 6 en de evidencetabel. In totaal was de mortaliteit 31,4% in de HES-vloeistoffen groep en 32,4% in de kristalloïden groep. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de patiënten die HES-vloeistoffen kregen toegediend vergeleken met kristalloïden. (RR 0,97 (95% BI 0,84 tot 1,12 (figuur 2).

In figuur 3 en 4 is de mortaliteit na 28 en 90 dagen gepresenteerd. Vergelijkbare resultaten werden gevonden. Voor mortaliteit na 90 dagen werd een RR gevonden van 1,10 (95% BI 0,97 tot 1,24), dit is niet significant, maar mogelijk wel een klinisch relevant verschil in het voordeel van kristalloïden.

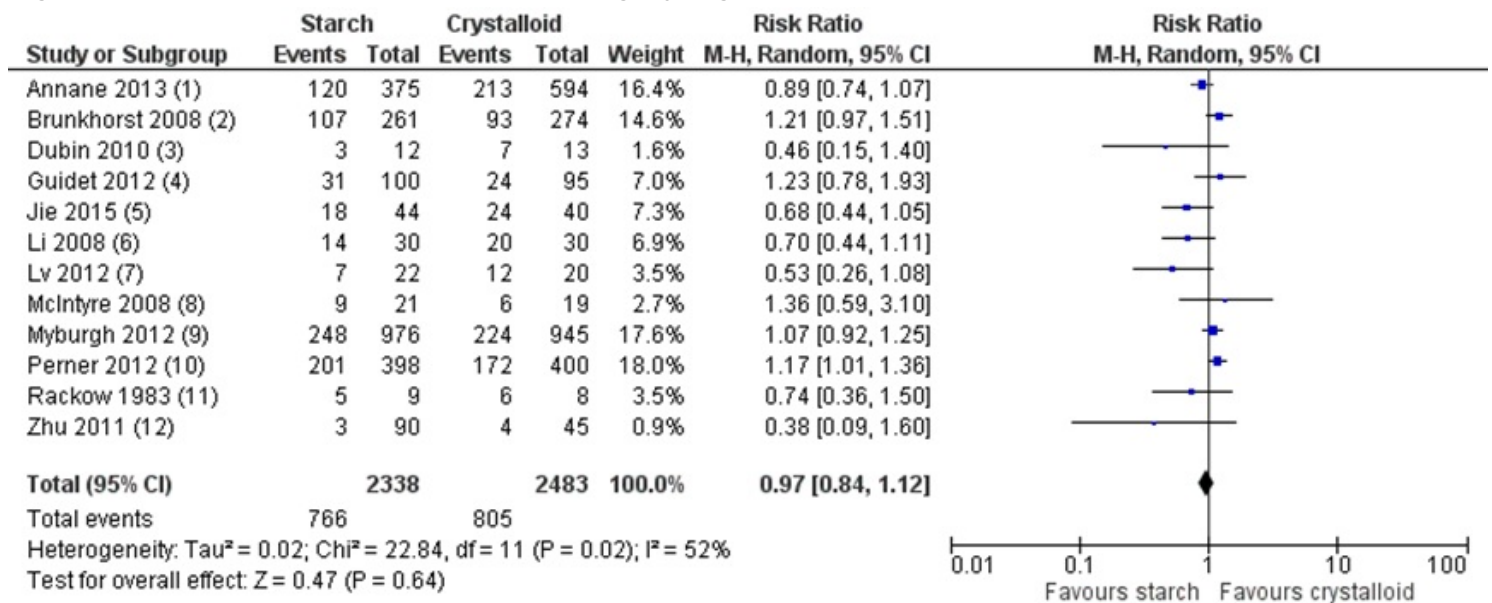
In de netwerk meta-analyse van Rochweg (2014) grotendeels dezelfde studies, met directe en indirecte

vergelijkingen is een verschil gevonden voor mortaliteit na verschillende follow-up duren bij HES-vloeistoffen vergeleken met kristalloïden in het voordeel van de kristalloïden, dit is niet significant, maar mogelijk wel een klinisch relevant verschil (*NMA estimate*, 1,13 (95% CrI 0,99 tot 1,30)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische trials start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de studie opzet (risk of bias: colloïden werden in meerdere studies vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Figuur 2 Mortaliteit tot einde follow-up vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden

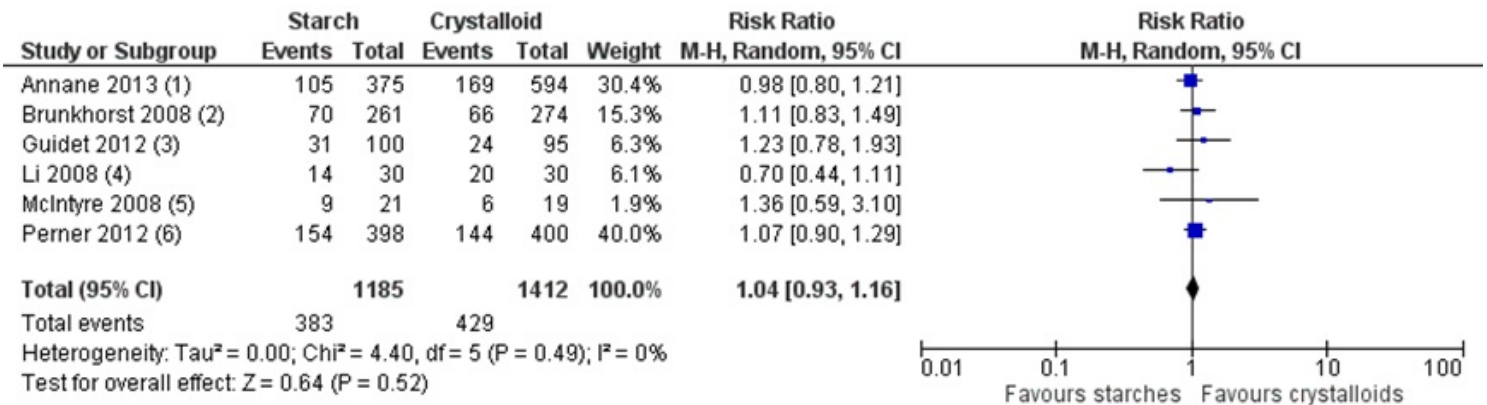


Footnotes

- (1) Sepsis subgroup; At 90 days. Colloid: HES. We combined two crystalloid groups: isotonic saline, and RL.
- (2) At 90 days. Colloid: HES
- (3) Within 24 hours. Colloid: HES
- (4) At 28 days. Colloid: HES + crystalloid
- (5) Time point unknown. Colloid: HES
- (6) At 28 days. Multi-arm study. We combined data for two colloid groups: HES and HES HS; and two crystalloid groups: NS and HS
- (7) ICU mortality. Colloid: HES
- (8) At 28 days. Colloid: pentastarch + NS
- (9) Sepsis subgroup: At 90 days. Colloid: HES + NS
- (10) At 90 days. Colloid: HES
- (11) Within 24 hours. Colloid: HES
- (12) Unknown time point. Multi-arm study. We combined two colloid groups: HES and HES + HS

Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** vrijheidsgraden; **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Figuur 3 Mortaliteit na 28 dagen follow-up vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden



Footnotes

(1) Sepsis Subgroup: At 28 days. Colloid: HES. We combined two crystalloid groups: isotonic saline, and RL

(2) At 28 days

(3) At 28 days. Colloid: HES + crystalloid

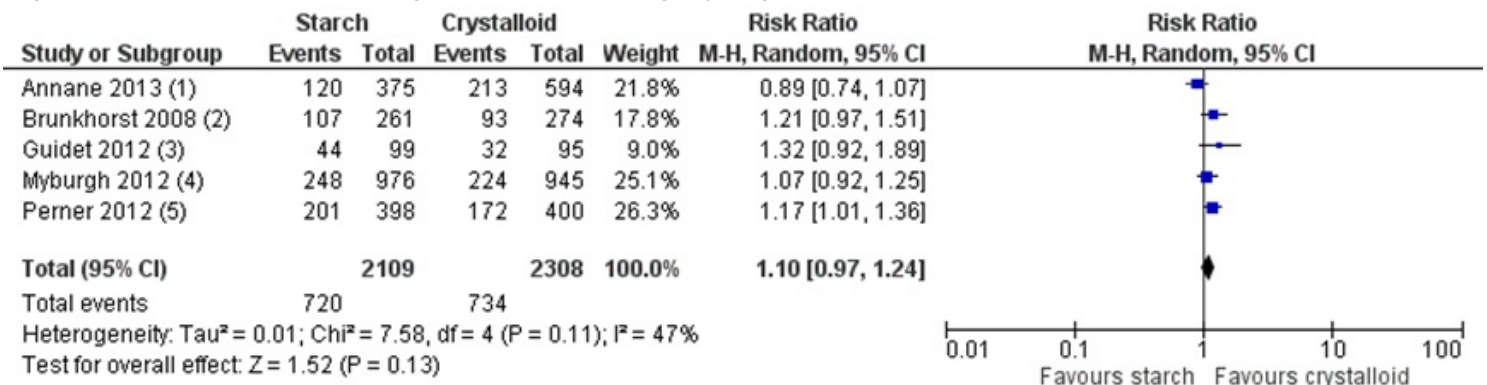
(4) At 28 days. Multi-arm study. We combined data for two colloid groups: HES and HES HS; and two crystalloid groups: NS and HS

(5) At 28 days. Colloid: pentastarch + NS

(6) At 28 days. Colloid: HES

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 4 Mortaliteit na 90 dagen follow-up vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden



Footnotes

(1) Sepsis subgroup: At 90 days. Colloid: HES. We combined two crystalloid groups: isotonic saline, and RL

(2) At 90 days. Colloid: HES

(3) At 90 days. Colloid: HES + crystalloid

(4) At 90 days. Colloid: HES + NS

(5) At 90 days. Colloid: HES

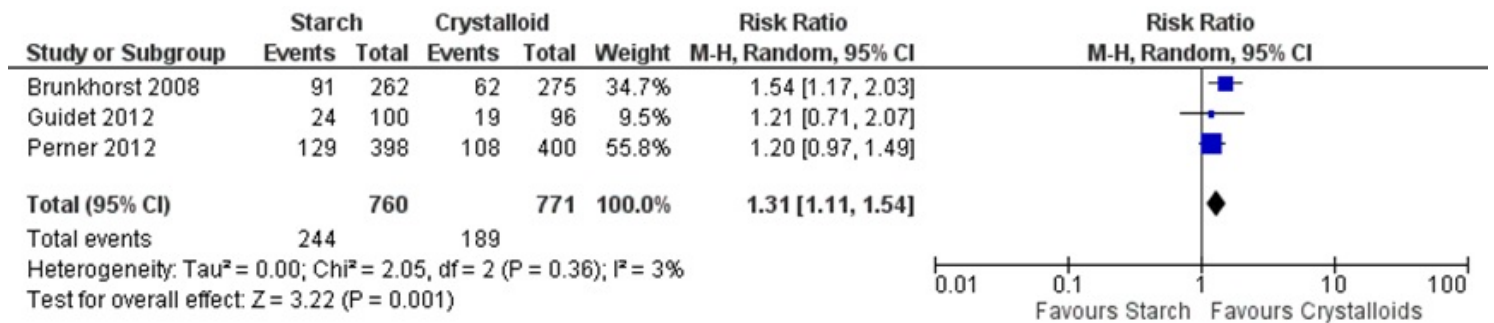
Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

1.1.2 Acut nierfalen

In de review van Serpa-Neto (2014) is de uitkomstmaat acut nierfalen gerapporteerd door drie studies, met in totaal 1531 patiënten. In totaal kregen 32,1% patiënten in de zetmeelbevattende vloeistoffen groep acut nierfalen en 24,5% in de kristalloïden groep. Op basis van de meta-analyse was er een statistisch significant verschil in acut nierfalen tussen de patiënten die HES-vloeistoffen kregen toegediend vergeleken met kristalloïden in het voordeel van de kristalloïden (RR 1,31 (95% BI 1,11 tot 1,54), number needed to harm

(NNH)=13,2 (7,7 tot 34,5) (figuur 5). Guidet (2012) en Perner (2012) keken naar de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) classificatie voor de ernst van acuut nierfalen, in de HES-groep kwam uiteindelijk meer AKIN III (meest ernstig) voor. Brunkhorst (2008) definieerde acuut nierfalen als een verdubbeling in het baseline serum creatinine level of de noodzaak voor nierfunctievernietigende therapie. Perner (2012) definieerde acuut nierfalen als een renale SOFA-score ≥ 2 (plasma creatinine level $> 1,9$ mg per deciliter of urine < 500 ml per dag).

Figuur 5 Acuut nierfalen vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** vrijheidsgraden; **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

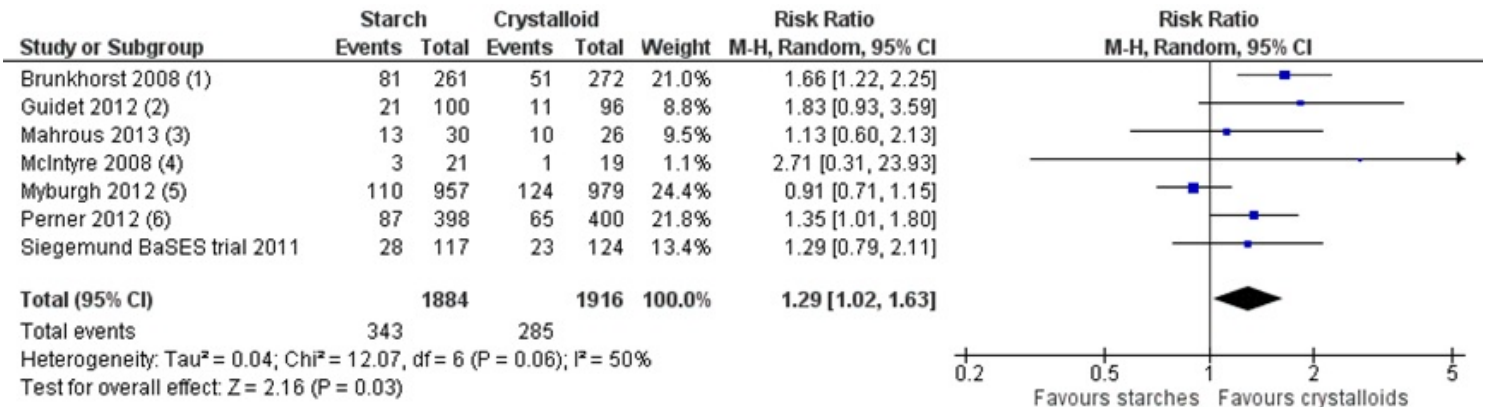
De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische trials start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat acuut nierfalen bij de vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: ontbreken van blinding, colloïden werden in meerdere studies vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.1.3 Nierfunctievernietigende therapie

Voor deze vergelijking zijn alle studies met sepsispatiënten of een apart beschreven sepsis populatie uit de review van Lewis (2018) meegenomen, dit is aangevuld met resultaten uit de Siegemund *Basel Starch Evaluation in Sepsis* (BaSES) trial uit de review van Serpa-Neto (2014). In totaal rapporteerden zeven studies, met in totaal 3803 patiënten, over nierfunctievernietigende therapie. In totaal was de nierfunctievernietigende therapie gestart in 17,7% van de HES-vloeistoffen groep en 15,2% in de kristalloïden groep. Op basis van de meta-analyse was er een statistisch significant verschil in nierfunctievernietigende therapie tussen de patiënten die HES-vloeistoffen kregen toegediend vergeleken met kristalloïden in het voordeel van de kristalloïden, (RR 1,29 (95% BI 1,02 tot 1,63), NNT=23,3 (11 tot 333) (figuur 6).

In de netwerk meta-analyse van Rochweg (2015) met grotendeels dezelfde studies werd een iets groter verschil gevonden in het voordeel van de kristalloïden met enkel directe vergelijkingen (*NMA estimate*, 1,39 (95% CrI 1,17 tot 1,66).

Figuur 6 Nierfunctievernietigende therapie vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden



Footnotes

- (1) Colloid: HES
 (2) Colloid: HES + crystalloid
 (3) Colloid: HES
 (4) Dialysis. Colloid: pentastarch
 (5) Dialysis. Colloid: HES
 (6) Colloid: HES

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische trials start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat nierfunctievervangende therapie bij de vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: ontbreken van blindering; en colloïden werden in meerdere studies vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.1.4 Beademingsduur

Brunkhorst (2008) vond geen significant verschil ($p=0,06$) in het mediaan aantal beademingsvrije dagen tussen de HES-groep en de Ringer's Lactate-groep, respectievelijk was de mediaan 3 (IQR 1 tot 7) en 2 (IQR 1 tot 6) dagen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat beademingsduur bij de vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden is met twee niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: ontbreken van blindering en colloïden werd vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven) en één niveau vanwege de imprecisie (slechts één studie met medianen). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.1.5 Verblijfsduur IC/ziekenhuis

In totaal rapporteerden drie studies over verblijfsduur in de IC en/of het ziekenhuis.

Brunkhorst (2008) vond geen significant verschil ($p=0,32$) in het mediaan aantal IC dagen tussen de HES-groep en de Ringer's Lactate-groep, respectievelijk 14 (IQR 7 tot 28) en 16 (IQR 8 tot 28) dagen.

McIntyre (2008) rapporteerde kortere verblijfsduren op de IC, maar ook geen significante mediaan tussen de Pentastarch-groep en de NaCL-groep, respectievelijk 5 (IQR 1 tot 13) en 7,5 (IQR 3 tot 13), $p=0,33$. Eenzelfde resultaat werd gezien bij mediane ziekenhuis verblijfsduur, respectievelijk 20 (IQR 12 tot 33) en 19 (IQR 10 tot 27) dagen, $p=0,86$.

Guidet (2012) rapporteerde ook geen significant gemiddeld verschil tussen de HES-groep en de NaCL-groep in IC-verblijfsduur (mean $15,4 \pm 11,1$ dagen versus $20,2 \pm 22,2$ dagen) en verblijfsduur in het ziekenhuis (mean $37,7 \pm 26,5$ dagen versus $42,7 \pm 31,6$ dagen).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat verblijfsduur bij de vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: ontbreken van blindering in één studie en colloïden werden in één studie vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven) en één niveau vanwege de imprecisie. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.2. Gelatines versus kristalloïden

1.2.1 Mortaliteit

Voor deze vergelijking zijn de studies met sepsispatiënten of een apart beschreven sepsis populatie uit de review van Lewis (2018) meegenomen. In totaal rapporteerde slechts één studie (Annane, 2013), met in totaal 709 patiënten, over mortaliteit na 90 dagen. In totaal was de mortaliteit 30,8% in de gelatinesgroep en 35,4% in de kristalloïden-groep. Er was geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de patiënten die gelatines kregen toegediend vergeleken met kristalloïden (in dit geval isotonic saline en Ringer's lactate) (RR 0,87 (95% BI 0,67 tot 1,14)).

In de netwerk meta-analyse (NMA) van Rochweg (2014) met één indirecte vergelijking werd een *NMA estimate* gevonden van 1,24 in het voordeel van kristalloïden met een breed geloofwaardigheidsinterval (95% CrI 0,61 tot 2,55).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking zetmeelbevattende vloeistoffen versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: colloïden werden vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven) en met twee niveaus verlaagd vanwege de imprecisie (één studie en betrouwbaarheid en geloofwaardigheidsinterval overlapt grens van klinische relevantie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.2.2 Overige uitkomstmaten

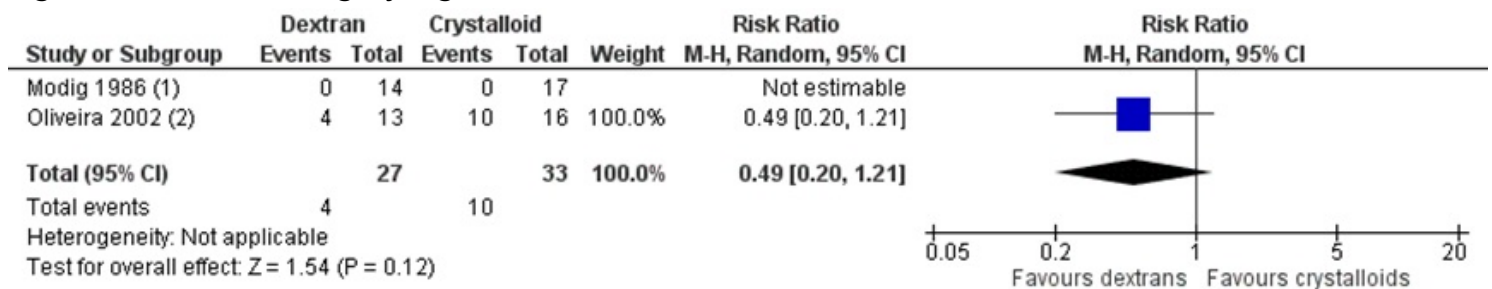
Voor de uitkomstmaten acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur zijn geen studies geïncludeerd.

1.3. Dextranen versus kristalloïden

1.3.1 Mortaliteit

Voor deze vergelijking zijn de studies met sepsispatiënten of een apart beschreven sepsis populatie uit de review van Lewis (2018), meegenomen. In totaal rapporteerden twee kleine studies, met in totaal 60 patiënten over mortaliteit na een niet gerapporteerde follow-up periode. Er was geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de patiënten die dextranen kregen toegediend vergeleken met kristalloïden. (RR 0,49 (95% BI 0,20 tot 1,21)).

Figuur 7 Mortaliteit vergelijking dextranen versus kristalloïden



Footnotes

(1) Time point not reported. Colloid: dextran 70

(2) Time point not reported. Colloid: HSD 8%

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking dextranen versus kristalloïden is met één niveau vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: mogelijke selectie bias) en met twee niveaus verlaagd vanwege de imprecisie. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.3.2 Overige uitkomstmaten

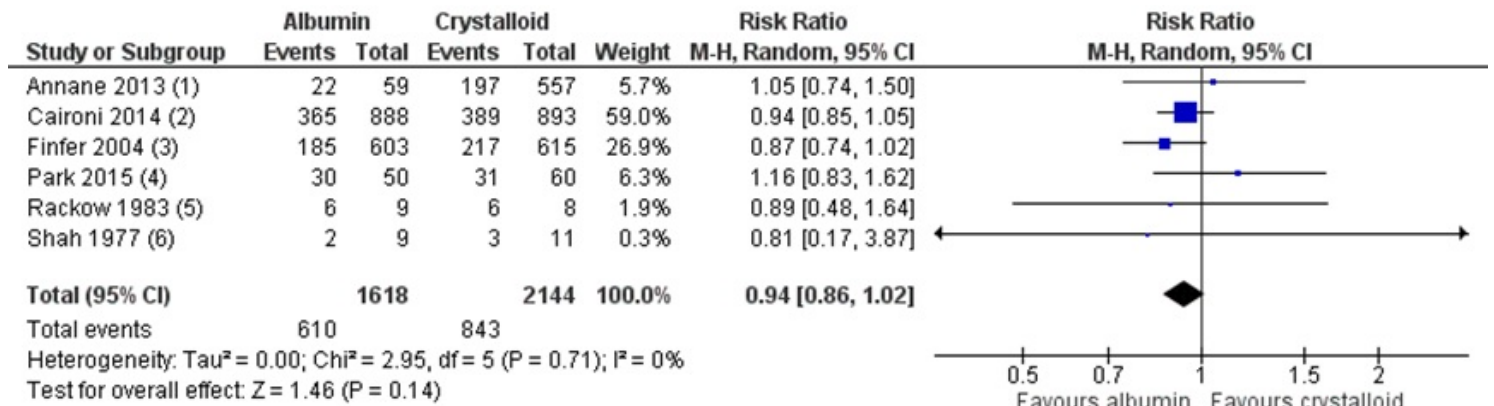
Voor de uitkomstmaten acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur zijn geen studies geïncludeerd.

1.4. Albumine versus kristalloïden

1.4.1 Mortaliteit

Voor deze vergelijking zijn de studies met sepsispatiënten of een apart beschreven sepsis populatie uit de review van Lewis (2018) meegenomen. In totaal rapporteerden zes studies, met in totaal 3762 patiënten over mortaliteit na verschillende follow-up duren. In totaal was de mortaliteit 37,0% in de albuminegroep en 39,3% in de kristalloïdengroep. Er was geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de patiënten die albumine kregen toegediend vergeleken met kristalloïden. (RR 0,94 (95% BI 0,86 tot 1,02)). (figuur 8) In figuur 9 en 10 is de mortaliteit na 28 en 90 dagen gepresenteerd waarbij vergelijkbare resultaten werden gevonden.

In de netwerk meta-analyse van Rochwerg (2014) met directe en indirecte vergelijkingen werd een NMA-schatting van 0,83 (95% CrI 0,65 tot 1,04) gevonden, in het voordeel van albumine vergeleken met kristalloïden.

Figuur 8 Mortaliteit tot einde follow-up vergelijking albumine versus kristalloïden

Footnotes

(1) Sepsis subgroup; At 90 days.

(2) At 90 days.

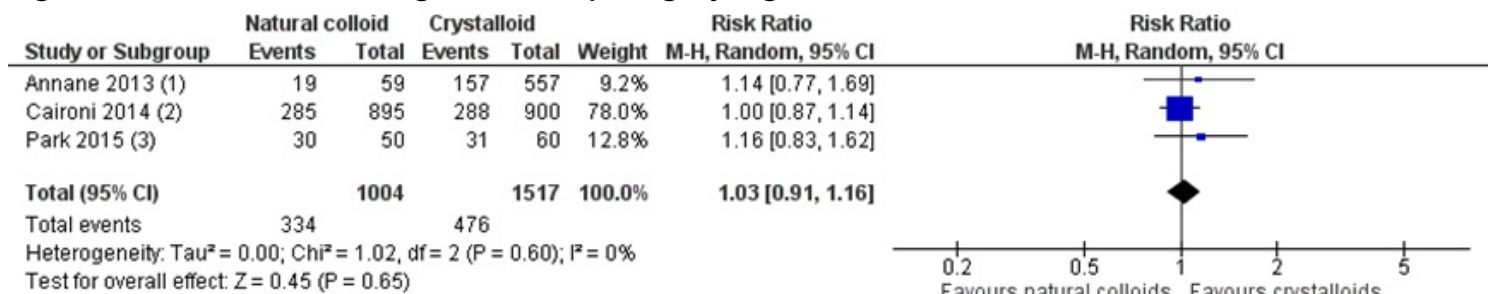
(3) Sepsis subgroup; At 28 days.

(4) At 30 days.

(5) Within 24 hours.

(6) Time point not reported. Colloid: albumin + RL

Z: p-waarde van het gepoolde effect; *df*: vrijheidsgraden; τ^2 : statistische heterogeniteit; *CI*: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 9 Mortaliteit na 28 dagen follow-up vergelijking albumine versus kristalloïden

Footnotes

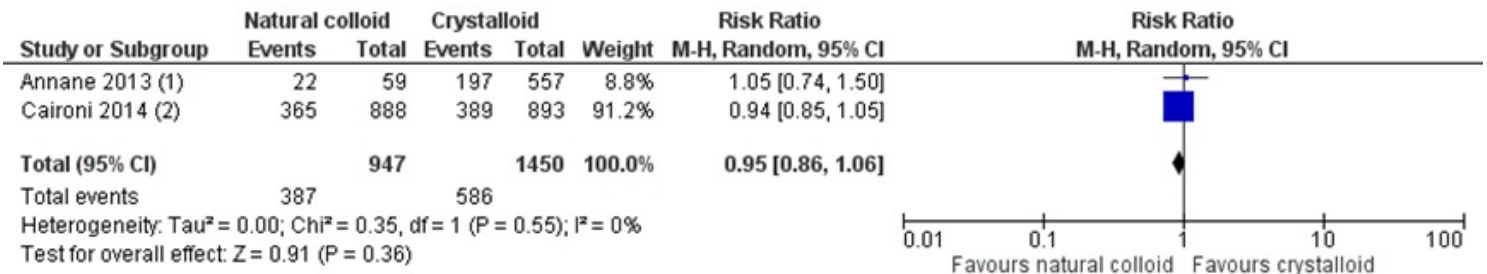
(1) Sepsis subgroup; At 28 days. Colloid: albumin

(2) At 28 days. Colloid: albumin

(3) At 30 days. Colloid: albumin

Z: p-waarde van het gepoolde effect; *df*: vrijheidsgraden; τ^2 : statistische heterogeniteit; *CI*: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 10 Mortaliteit na 90 dagen follow-up vergelijking albumine versus kristalloïden



Footnotes

- (1) Sepsis subgroup; At 90 days. Colloid: albumin
(2) At 90 days. Colloid: albumin

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: albumine werd in meerdere studies vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.4.2 Acuut nierfalen

Eén studie rapporteerde over acuut nierfalen, Caironi (2014) met in totaal 1818 patiënten. Er was geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de patiënten die albumine kregen toegediend vergeleken met kristalloïden (RR 0,97 (95% BI 0,81 tot 1,16)).

Bewijskracht van de literatuur

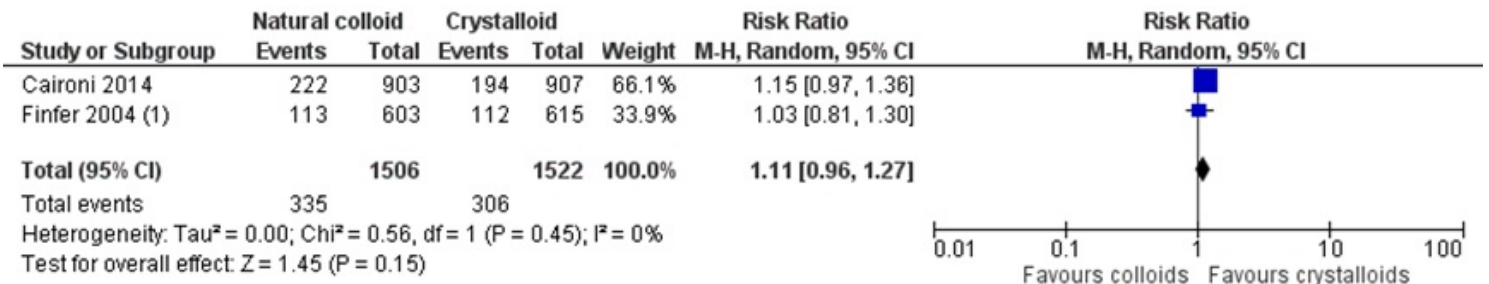
De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat acuut nierfalen bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau vanwege de imprecisie. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.4.3 Nierfunctievervangende therapie

Voor deze vergelijking zijn alle studies met sepsispatiënten of een apart beschreven sepsis populatie uit de review van Lewis (2018) meegenomen. In totaal rapporteerden twee studies, met in totaal 3028 patiënten, over nierfunctievervangende therapie. In totaal was er nierfunctievervangende therapie gestart bij 22,3% van de patiënten in de albumine-groep en 20,1% in de kristalloïden-groep. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en klinisch relevant verschil in nierfunctievervangende therapie tussen de patiënten die albumine kregen toegediend vergeleken met kristalloïden in het voordeel van de kristalloïden, (RR 1,11 (95% BI 0,96 tot 1,27 (figuur 11)).

In de netwerk meta-analyse van Rochweg (2015), met dezelfde studies werd een vergelijkbaar resultaat gepresenteerd met een direct en indirecte vergelijkingen (*NMA estimate*, 1,04 (95% CrI 0,78 tot 1,38)).

Figuur 11 Nierfunctievervangende therapievergelijking albumine versus kristalloïden



Footnotes

(1) Sepsis subgroup

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat nierfunctievervangende therapie bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: albumine werd in meerdere studies vooraf of tijdens de studie ook in de kristalloïden groep gegeven). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.4.4 Beademingsduur

Caironi (2004) vond geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in het aantal dagen aan de mechanische ventilator; mediaan 6 (IQR 2 tot 14) dagen in de albumine groep en 6 (IQR 2 tot 13) dagen in de kristalloïden groep, p=0,50.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat beademingsduur bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege de imprecisie (slechts één studie met medianen). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.4.5 IC en ziekenhuis verblijfsduur

Caironi (2004) vond geen statistisch significant en klinisch relevant verschil in het aantal verblijfsdagen op de IC en in het ziekenhuis; respectievelijk mediaan 9 (IQR 4 tot 18) dagen in de albumine-groep en 9 (IQR 4 tot 17) dagen in de kristalloïden-groep, p=0,42 en mediaan 20 (IQR 10 tot 36) dagen in de albumine-groep en 20 (IQR 9 tot 38) dagen in de kristalloïden-groep, p=0,65.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat verblijfsduur bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau vanwege de imprecisie (slechts één studie met medianen). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.5. HES versus Albumine

1.5.1 Mortaliteit

Er zijn twee studies met een directe vergelijking gevonden in de netwerk meta-analyse van Rochweg (2014);

hier zijn resultaten van indirecte vergelijkingen aan toegevoegd. In de netwerk meta-analyse is een NMA-schatting gepresenteerd van 0,73 (95% BI 0,56 tot 0,95). Het risico op overlijden is 27% lager bij gebruik van albumine in vergelijking met HES-vloeistoffen. Deze reductie is een mogelijk klinisch relevant verschil.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking HES versus albumine is met één niveau verlaagd vanwege indirectheid. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

1.5.2 Nierfunctievervangende therapie

Er zijn geen studies met een directe vergelijking gevonden in de netwerk meta-analyse van Rochweg (2015), hieraan zijn wel indirecte vergelijkingen toegevoegd. In de netwerk meta-analyse is een NMA-schatting gepresenteerd van 0,74 (95% BI 0,53 tot 1,04) in het voordeel van albumine (vergeleken met nierfunctievervangende therapie); dit is niet significant, maar mogelijk wel klinisch relevant verschil.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat nierfunctievervangende therapie bij de vergelijking HES versus albumine is met één niveau verlaagd vanwege de imprecisie en één niveau vanwege indirectheid. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.5.3 Overige uitkomstmaten

Voor de uitkomstmaten acuut nierfalen, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur zijn geen studies geïnccludeerd.

1.6 HES versus dextranen

Er zijn geen studies geïnccludeerd voor deze vergelijking.

1.7 HES versus gelatines

1.7.1 Mortaliteit

Er is één studie met een directe vergelijking gevonden in de netwerk meta-analyse van Rochweg (2014), hieraan zijn geen indirecte vergelijkingen toegevoegd. In de netwerk meta-analyse is een NMA-schatting gepresenteerd van 1,10 (0,54 tot 2,22) in het voordeel van HES-vloeistoffen, dit is een niet-significant en niet-klinisch relevant verschil.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking HES versus dextranen is met twee niveaus verlaagd vanwege de imprecisie. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.7.2 Nierfunctievervangende therapie

Er is één studie met een directe vergelijking gevonden in de netwerk meta-analyse van Rochweg (2015), hieraan zijn geen indirecte vergelijkingen toegevoegd. In de netwerk meta-analyse is een NMA-schatting gepresenteerd van 0,75 (0,30 tot 1,81) in het voordeel van gelatine, dit is een niet significant en niet klinisch

relevant verschil.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking HES versus dextranen is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias: ontbreken van blinding) en één niveau verlaagd vanwege de imprecisie. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.7.3 Overige uitkomstmaten

Voor de uitkomstmaten acuut nierfalen, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur zijn geen studies geïnccludeerd.

Resultaten gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden

2. Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden

2.1 Mortaliteit

Er zijn geen studies gevonden die deze vergelijkingen direct onderzoeken, echter in de netwerk meta-analyse van Rochweg (2014) is er wel een inschatting gemaakt op basis van indirecte vergelijkingen. Een niet-significante, maar mogelijk klein klinisch relevant verschil voor mortaliteit in het voordeel van de gebalanceerde kristalloïden werd gevonden, *NMA estimate* van 0,78 (95% CrI 0,58 tot 1,05) (Rochweg, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie (weinig studies en geloofwaardigheidsinterval overlapt met grenzen van klinische relevantie) en één niveau vanwege indirectheid. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.2 Nierfunctievervangende therapie

Er zijn geen studies gevonden die deze vergelijkingen direct onderzoeken, echter in de netwerk meta-analyse van Rochweg (2015) is er wel een inschatting gemaakt op basis van indirecte vergelijkingen. Een niet-significante en niet klinisch relevante relevant verschil in het voordeel van de gebalanceerde kristalloïden werd gevonden, *NMA estimate* van 0,85 (95% CrI 0,56 tot 1,30) (Rochweg, 2015).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat nierfunctievervangende therapie bij de vergelijking gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie (weinig studies en geloofwaardigheidsinterval overlapt met grenzen van klinische relevantie) en één niveau vanwege indirectheid. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.3 Overige uitkomstmaten

Voor de uitkomstmaten acuut nierfalen, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur zijn geen studies geïnccludeerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1 en 2 zijn samen onderzocht binnen één literatuursearch (PICO 1 en 3):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van kristalloïden vergeleken met colloïden, of gebalanceerde kristalloïden vergeleken met ongebalanceerde kristalloïden bij volwassen patiënten met (verdenking op) sepsis of septische shock op de gedefinieerde uitkomstmaten?

Voor de deelvraag 1 over HES-vloeistoffen was de zoekvraag (PICO 2):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van HES vergeleken met andere colloïden, inclusief albumine, bij volwassen patiënten met (verdenking op) sepsis of septische shock op de gedefinieerde uitkomstmaten?

PICO 1

P: patiënten van 18 jaar of ouder met (verdenking op) sepsis of septische shock;

I: kristalloïden;

C: colloïden;

O: mortaliteit, acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsvrije dagen, Intensive Care (IC) en ziekenhuisverblijfsduur.

PICO 2

P: patiënten van 18 jaar of ouder met (verdenking op) sepsis of septische shock;

I: HES;

C: andere colloïden, inclusief albumine;

O: mortaliteit, acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsvrije dagen, IC- en ziekenhuisverblijfsduur.

PICO 3

P: patiënten van 18 jaar of ouder met (verdenking op) sepsis of septische shock;

I: gebalanceerde kristalloïden;

C: ongebalanceerde kristalloïden;

O: mortaliteit, acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsvrije dagen, IC- en ziekenhuisverblijfsduur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsduur, en IC- en ziekenhuisverblijfsduur voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Tenzij anders vermeld werden de door de internationale GRADE-werkgroep voorgestelde standaard grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 31 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde studies over kristalloïden al dan niet vergeleken met colloïden bij sepsispatiënten. In een tweede search is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 31 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials waarin HES-vloeistoffen werden vergeleken met andere colloïden bij sepsispatiënten. Beide zoekverantwoordingen zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De eerste literatuurzoekactie leverde 286 treffers op, de tweede literatuurzoekactie leverde 72 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies met één of meer vergelijkingen zoals in de PICO beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 45 studies voorgeselecteerd voor PICO 1 en 3. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf studies voorgeselecteerd voor PICO 2. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle vijf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Voor het beantwoorden van PICO 2 zijn echter wel twee netwerk meta-analyses (NMA) uit de geselecteerde studies van PICO 1 en 3 meegenomen.

Resultaten

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, allen systematische literatuur reviews. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 26-03-2020

Laatst geautoriseerd : 26-03-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi:

10.1002/14651858.CD000567.pub7.

Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161(5):347-55. doi: 10.7326/M14-0178. Review.

Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Włodarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1561-71. doi: 10.1007/s00134-015-3794-1. Epub 2015 Apr 23. Review.

Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VG, de Assunção MS, Manetta JA, Espósito DC, Schultz MJ. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. J Crit Care. 2014 Feb;29(1):185.e1-7. doi:10.1016/j.jcrc.2013.09.031. Epub 2013 Oct 22. Review.

Parameters om vochttoediening te sturen bij sepsis

Uitgangsvraag

Op welke (hemodynamische) parameter(s) kun je het beste de vochttoediening (dosering/duur) sturen in patiënten met (verdenking op) sepsis?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Microcirculatoire en cellulaire parameters versus standaard zorg/ andere parameters
2. Early Goal-Directed Therapy (EGDT) versus standaard zorg/ andere parameters
3. Gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) versus standaard zorg/ andere parameters
4. Overige hemodynamische parameters versus standaard zorg/ andere parameters

Aanbeveling

Start met (minimaal) 30 ml/kg (op basis van ideaal lichaamsgewicht) kristalloïde vloeistof intraveneus in de eerste drie uur bij patiënten met (verdenking op) sepsis en overweeg hierbij de eerste 500 ml kristalloïde vloeistof intraveneus in de eerste 10 tot 30 minuten toe te dienen bij patiënten met (verdenking op) septische shock (zie module 'Type resuscitatievloeistof').

Evalueer het effect van de vloeistoftherapie binnen een uur na het starten.

Meet zo snel mogelijk lactaat bij verdenking op sepsis.

Meet lactaat tenminste elke 6 uur, maar niet vaker dan elke 2 uur bij patiënten met (verdenking op) sepsis of septische shock totdat er geen klinische vraag meer is omtrent het geven van vloeistof of het lactaat is genormaliseerd (< 2,0 mmol/l).

Gebruik bij voorkeur geen andere parameters dan lactaat in aanvulling op standaardzorg om de vloeistoediening van patiënten met (verdenking op) sepsis of septische shock te sturen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In deze richtlijn is onderzocht welke (hemodynamische) parameters het best gebruikt kunnen worden om de vochttoediening aan patiënten met (verdenking op) sepsis te sturen. Hierbij is mortaliteit als cruciale uitkomstmaat gekozen. Studies met de totale hoeveelheid toegediend vocht als uitkomstmaat zijn niet meegenomen, omdat dit als onderdeel of resultaat van de interventie wordt gezien.

Het is belangrijk om te beseffen dat de vergeleken interventies en de daaruit volgende acties niet op zichzelf staan: de onderzochte hemodynamische parameters vormden vaak een onderdeel van een set van meetwaardes die de therapie sturen, zoals bijvoorbeeld bloeddruk en urineproductie. De therapeutische interventies die voortvloeiden uit deze metingen waren daarnaast niet gelimiteerd tot vochttoediening en konden ook bestaan uit het starten of aanpassen van de dosis van inotropica of vasopressoren.

Lactaat-gestuurde therapie vermindert de mortaliteit, vergeleken met S(c)vO₂ en vergeleken met EGDT (figuur 1). De werkgroep beschouwt dit als ongeveer vergelijkbare conclusies, omdat het meten van S(c)vO₂ eigenlijk de essentie is waarin EGDT van de huidige standaardzorg verschilt (zie tabel 1).

De voordelen van het sturen van therapie op lactaat zijn groot. De parameter is gemakkelijk en weinig invasief te meten. Daardoor kan lactaat ook op alle afdelingen in het ziekenhuis (in de Nederlandse situatie) worden gemeten. De bepaling kan gecombineerd worden met andere klinisch chemische bepalingen die bij opname of tijdens de behandeling van patiënten moeten worden verricht. Mogelijk wordt ook de IC-opnameduur korter vergeleken met standaard zorg of EGDT als lactaat-gestuurde therapie wordt gebruikt (figuur 2).

Overigens kan lactaat ook gebruikt worden als onderdeel van de definitie van septische shock, om patiënten met een hoog risico om te overlijden in het ziekenhuis (ongeveer 40%) te identificeren. Hiervoor wordt een afkapwaarde van 2 mmol/l gebruikt in de literatuur (Singer, 2016).

In de studies wordt een daling van het lactaat van tussen de 10% en 50% in zes uur gebruikt, in combinatie met basisgegevens als urineproductie en bloeddruk. De werkgroep kan geen advies geven over welke daling de meeste mortaliteitswinst geeft en beschouwt dit als een kennislacune. De werkgroep adviseert om, naar analogie van studies, lactaat in combinatie met andere parameters te gebruiken om de vloeistoftherapie te sturen.

Het voordeel van PtcO₂ ten opzichte van DO₂ legt de werkgroep vooralsnog naast zich neer. Dit is vanwege de beperkte bewijsvoering (één studie), de keuze van het domein (alle patiënten kregen een arteria pulmonalis katheter) en de beschikbaarheid van minder invasieve, goedkope alternatieven zoals lactaat. Er is geen bewijs (maar ook geen literatuur) over het effect van PtcO₂ ten opzichte van standaard zorg of lactaat-gestuurde behandeling. De werkgroep ziet dit als een kennislacune. Tot er literatuur beschikbaar komt om de plaats van PtcO₂ (en DO₂) ten opzichte van de huidige standaard zorg te bepalen kan de werkgroep deze strategie dus niet aanbevelen.

Voor EGDT geldt dat het analyseren van studies lastig is. Dat komt omdat de definitie van wat EGDT is, verschilt tussen studies. Daarnaast combineert EGDT zowel een meetstrategie als een behandelstrategie.

Voor patiënten met een hoge mortaliteit lijkt EGDT de mortaliteit te verminderen (referentie Simpson en figuur 3). Echter, waarschijnlijk weerspiegelt het verschil in mortaliteit een verbetering van standaardzorg in de tijd, aangezien de drie studies met een hoge mortaliteit tussen 2001 en 2010 zijn gepubliceerd, en de drie studies met lage mortaliteit uit 2014 en 2015 komen (figuur 4) en de patiënten in alle studies ongeveer even ziek waren.

De werkgroep volgt daarom de laatste drie grote gerandomiseerde trials van hoge kwaliteit (ProCESS, 2014; ARISE, 2014; ProMISe, 2015) en de individuele patiënt data meta-analyse (IPDMA) die de studies samenvoegde (Rowan, 2017). Deze trials reflecteren het meest de huidige standaardzorg in landen vergelijkbaar met Nederland en de huidige definitie van EGDT. Naast het ontbreken van een voordeel van

EGDT, was er in deze *Individual Patient Data MetaAnalysis* (IPDMA) ook sprake van nadelen voor patiënten (langer verblijf op IC, meer cardiovasculaire ondersteuning) en hogere kosten. In deze IPDMA was er ook voor de patiënten met ernstiger shock (en dus hoger risico op mortaliteit) geen voordeel van EGDT.

Bloeddruk, op de IC meestal gemeten als MAP, is een basisparameter die in de Nederlandse situatie gemakkelijk gemeten kan worden. Arterielijnsystemen, die een continue, invasieve, bloeddruk meten, kunnen de parameter vrijwel real-time op een monitor weergeven. Indien de bloeddruk niet-invasief wordt gemeten (niet-invasieve bloeddruk, NIBD) kan de MAP gemakkelijk worden berekend ($2 \times \text{diastolische} + \text{systole bloeddruk}$)/3 in mmHg). Bloeddruk is ook een parameter die al lang kan worden gemeten en van oudsher (ook) voor optimalisatie van vloeistofoediening wordt gebruikt. Naar welke waarde gestreefd moet worden is minder duidelijk. Wel is het zo dat, hoe meer middelen moeten worden gebruikt om de bloeddruk te verhogen (vocht, vasopressie), hoe meer kans de patiënt heeft om complicaties van deze behandelingen op te lopen.

In deze analyse werd één studie meegenomen die verschillende MAP-streefwaarden vergeleek. Omdat streven naar een MAP van 80 tot 85 mmHg geen voordeel had boven streven naar 65 tot 70 mmHg is de aanbeveling van de werkgroep te streven naar lagere (minst belastende) waarde. Overigens moet vermeld worden dat de bereikte MAP in deze groep lag tussen de 70 en 75 mmHg; of de uitkomsten anders zouden zijn als de streefwaarden wel waren bereikt, kunnen geen uitspraken over worden gedaan. Wanneer een patiënt met (verdenking op) sepsis duidelijk anders is dan de in deze studie geïnccludeerde patiënten kan natuurlijk van deze regel worden afgeweken.

Voor alle overige parameters die vloeistofoediening kunnen sturen werd geen effect op mortaliteit gevonden (figuur 6). Daarbij moet gezegd worden dat veel van deze studies te klein zijn om een statistisch en klinisch significant verschil te kunnen aantonen en dat alleen RCT's en systematische reviews zijn geïnccludeerd. Daarbij werden parameters vaak ook met elkaar vergeleken in plaats van met standaardzorg, hetgeen de interpretatie bemoeilijkt. Het bundelen van verschillende parameters werd niet zinvol geacht.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het doel van de behandeling voor de patiënt is ten eerste de sepsis te overleven. Gelukkig is er de laatste jaren ook aandacht voor aspecten van de kwaliteit van dit overleven. Enerzijds is het belangrijk de behandeling zo weinig belastend als mogelijk te maken; anderzijds willen patiënten hun ziekte episode met zo min mogelijk restverschijnselen overleven. Dit geldt zowel voor fysieke restverschijnselen (bijvoorbeeld dialyse afhankelijkheid, verlies van ledematen) als voor cognitieve en mentale consequenties.

Tegen deze achtergrond is het logisch te streven zoveel vocht te geven als nodig is, maar niet meer dan dat (belasting van de behandeling).

De parameters waarop vochttoediening wordt gestuurd moeten liefst zo min mogelijk invasief zijn. Ook is het voor de patiënt voordelig als deze parameters gemakkelijk en snel, op zoveel mogelijk afdelingen in het ziekenhuis en op de SEH, gemeten en vervolgd kunnen worden. Indien er geen voordeel is van agressievere behandeling (zoals bij het streven naar een hogere MAP) moet de lagere streefwaarde worden gekozen.

Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep beschouwt het gebruik van lactaat als parameter om de therapie van sepsispatiënten in het ziekenhuis (in aanvulling op standaardzorg) te sturen als niet kostbaar, omdat de bepaling de totale kosten van de behandeling nauwelijks beïnvloedt. Als na de initiële resuscitatie volgens de SSC richtlijn (Rhodes, 2017) het lactaat gedurende 48 uur elke 6 uur bepaald zou worden kost dat circa 80 euro per patiënt. Omdat bij de meeste patiënten de respons op therapie al eerder zal plaatsvinden zijn de kosten vrijwel zeker lager. Bovendien zijn de kosten van deze bepaling veel lager dan veel, meer invasieve en gecompliceerde, metingen die in het kader van deze richtlijn onderzocht zijn. Hoewel er geen formele kosteneffectiviteit studie beschikbaar is ziet de werkgroep de kosten van deze bepaling niet als belemmering voor implementatie.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

De werkgroep ziet geen morele of ethische bezwaren tegen het gebruik van lactaat als parameter om therapie mede op te sturen. Wel wil de werkgroep expliciet maken dat lactaatmeting niet als zinvol wordt beschouwd als de klinische situatie van de patiënt gestabiliseerd is en er geen onderliggende klinische vraag meer is en/of het lactaat is genormaliseerd (< 2 mmol/l).

Haalbaarheid en implementatie

Er is geen procesevaluatie beschikbaar over dit onderwerp. De werkgroep ziet wel als bezwaar dat er soms binnen minder dan zes uren noodzaak is tot evalueren van de noodzaak tot geven van vloeistoftherapie bij patiënten met sepsis. Hoewel hierover geen data beschikbaar zijn, adviseert de werkgroep om zo nodig het interval tussen lactaat metingen te verkleinen (expert opinion). De werkgroep adviseert om in elk geval niet binnen twee uur opnieuw een lactaatmeting, met als doel de vloeistoftherapie te sturen, te verrichten (expert opinion). Deze aanbevelingen passen ook binnen de aanbevelingen van de SSC richtlijn (Rhodes, 2017), die wereldwijd als veldnorm kan worden beschouwd. Er kunnen andere redenen zijn voor bepaling binnen twee uur, die buiten het bestek van deze richtlijn vallen.

Bij patiënten bij wie het lactaat bij een meting al onder de 2 mmol/l is, acht de werkgroep het niet mogelijk om deze parameter te gebruiken om de vochttoediening te optimaliseren. Hoe de vochttoediening bij deze patiënten het best gestuurd kan worden is een kennislacune.

De werkgroep adviseert om het lactaat indien mogelijk arterieel te meten. Dit is ook conform de meetmethode in de geanalyseerde studies. Uit observationele studies is wel bekend dat het lactaat, indien het onder de 2 mmol/l is, goed correleert tussen arteriële en veneuze afnames. Bij een lactaat dat hoger is wordt de correlatie slechter (Theerawit, 2018; Datta, 2018) De werkgroep realiseert zich echter dat het soms niet (direct) mogelijk is om een arterieel lactaat te meten. In dat geval geeft de werkgroep de voorkeur aan het vlot afnemen van een veneus lactaat, boven het later of niet afnemen van een arterieel lactaat. Zo kan in elke geval de trend worden gevolgd en een indicatie verkregen worden van het lactaat.

Aanbeveling -1-

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De werkgroep adviseert, in overeenstemming met de internationale SSC (Rhodes, 2017), om in de initiële resuscitatie fase te starten met 30 ml/kg (gebalanceerde) kristalloïden intraveneus in de eerste drie uur (Rhodes, 2017; ProCESS, 2014; ARISE, 2014; ProMISe, 2015). De werkgroep van deze richtlijn onderschrijft

de kennislacune en heeft daarom besloten zich bij genoemd advies aan te sluiten. In aanvulling hierop wordt, op basis van expert opinion, geadviseerd de eerste 500 ml kristalloïden in de eerste 10 tot 30 minuten te geven bij patiënten met septische shock (zie module 'Type resuscitatievloeistof').

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De werkgroep beschouwt het vroeg bepalen van een initieel lactaat bij patiënten in het ziekenhuis die verdacht worden van sepsis of septische shock als belangrijk, omdat hiermee vroege identificatie van patiënten met een hoge voorspelde mortaliteit mogelijk is. De parameter is gemakkelijker te meten. Lactaat (veneus of arterieel) kan ook op alle afdelingen in het ziekenhuis (in de Nederlandse situatie) worden gemeten. De bepaling kan gecombineerd worden met andere klinisch chemische bepalingen die bij opname of tijdens de behandeling van patiënten moeten worden verricht. Het is van belang te benoemen dat lactaat altijd gebruikt wordt in aanvulling op basale hemodynamische parameters die onderdeel zijn van standaardzorg. Het kan ook bij genormaliseerd lactaat nodig zijn de patiënt te vullen en bij verhoogd lactaat te stoppen met vullen, maar in dat geval draagt lactaatmeting niet (meer) bij aan de sturing daarvan. Lactaatmeting om andere redenen kan nuttig zijn, maar valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Aanbeveling-3

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De werkgroep ziet de huidige studies als onvoldoende om andere parameters dan lactaat te adviseren om de vloeistofoediening van patiënten met (verdenking op) sepsis of septische shock te sturen, en ziet dit als een kennislacune. De werkgroep gaat ervan uit dat basale hemodynamische parameters (zoals MAP, of andere hemodynamische, microcirculatoire of cellulaire parameters) die onderdeel zijn van standaardzorg, altijd meegewogen worden in de beslisvorming.

Onderbouwing

Achtergrond

Verbetering van weefseloxygenatie en -perfusie door het tijdig toedienen van vocht, eventueel in combinatie met vasopressoren en inotropica, is een van de hoekstenen van de huidige behandeling van (verdenking op) sepsis. Hoewel vloeistofresuscitatie wereldwijd als een vast onderdeel van de behandeling van sepsis wordt beschouwd (Surviving Sepsis campaign (SSC): Rhodes (2017); NICE guideline (NG51): Tavaré (2017), is er geen goed wetenschappelijk bewijs dat deze praktijk ondersteunt. Naar verwachting zal dit bewijs er, onder andere om ethische redenen, ook niet snel komen.

Op basis van observationele data lijkt het in ieder geval gerechtvaardigd om bij patiënten met (verdenking op) sepsis te streven naar een snel herstel van euvolemie door het geven van vocht (ProCESS, 2014; ARISE, 2014; ProMISe, 2015). Hoe snel en hoe lang het vocht gegeven dient te worden en daarmee de cumulatieve hoeveelheid die nodig is om dit doel te bereiken, is echter niet eenduidig. Dit is afhankelijk van complexe, individuele en interacterende factoren zoals het stadium van sepsis en de hemodynamische status bij presentatie, de medische voorgeschiedenis en lichaamsbouw, het verlies van vocht enzovoorts. Waar men exact naar moet streven en hoe men de parameters dan moet monitoren is niet duidelijk. Er lijkt geen "one size fits all" benadering te zijn. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat men na de initiële resuscitatiefase,

wanneer de patiënt stabiliseert of niet meer op vochttoediening reageert, een restrictiever vochtbeleid moet voeren. Met name bij sepsispatiënten is er bewijs dat een langdurig positieve vochtbalans geassocieerd is met een slechtere prognose (Acheampong, 2015; Brotfain, 2016; Mitchell, 2015; de Oliveira, 2015).

Bij gebrek aan gecontroleerde studies, maar gesteund door observationele data uit verschillende internationale trials adviseert de SSC-richtlijn (Rhodes, 2017) om in de initiële resuscitatiefase indicatief te starten met 30 ml/kg kristalloïden intraveneus in de eerste drie uur (Rhodes, 2017; ProCESS, 2014; ARISE, 2014; ProMISe, 2015). De werkgroep van deze richtlijn onderschrijft de kennislacune en heeft daarom besloten zich bij genoemd advies aan te sluiten. In aanvulling hierop wordt, op basis van expert opinion, geadviseerd de eerste 500 ml (gebalanceerde) kristalloïden in de eerste 10 tot 30 minuten te geven (zie module 'Type resuscitatievloeistof').

Sommige patiënten met sepsis of septische shock zullen meer vloeistof nodig hebben dan hierboven geadviseerd, andere patiënten met (driegende) sepsis mogelijk minder. Daarom dienen bovenstaande adviezen slechts als uitgangspunt en zal per patiënt de optimale snelheid, duur en cumulatieve vloeistofdosis moeten worden bepaald op basis van verschillende (hemodynamische) parameters.

In deze module wordt via een systematische analyse van wetenschappelijke literatuur onderzocht op welke (hemodynamische) parameter(s) toediening van vocht het beste gestuurd kan worden in patiënten met (verdenking op) sepsis om de prognose te verbeteren. Hierbij worden slechts de verschillende methodes met elkaar vergeleken. De nagestreefde doelen per methode staan, waar mogelijk, beschreven in de evidencetabellen. In een poging deze brede vraag te structureren is de interventie onderverdeeld in vier brede arbitraire categorieën, te weten: vochttoediening gestuurd op parameters van microcirculatoire en cellulaire parameters, volgens een *early goal directed therapy* (EGDT) protocol, op de MAP, of op overige hemodynamische parameters.

Conclusies

Microcirculatoire en cellulaire parameters: lactaat- versus ScvO₂-gestuurde therapie

1.1 Mortaliteit

Redelijk GRADE	<p>Lactaatgestuurde therapie resulteert waarschijnlijk in een lagere mortaliteit dan ScvO₂-gestuurde therapie in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Jones, 2010; Puskarich, 2012; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014; Lyu, 2015; Zhou, 2017)</i></p>
-----------------------	--

1.2 Verblijfsduur ziekenhuis/IC

Laag GRADE	<p>Lactaatgestuurde therapie vermindert mogelijk de verblijfsduur op de IC ten opzichte van ScvO₂-gestuurde therapie in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Jones, 2010; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014; Lyu, 2015; Zhou, 2017)</i></p>
-------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of lactaatgestuurde therapie de verblijfsduur in het ziekenhuis vermindert ten opzichte van ScvO₂-gestuurde therapie in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Jones, 2010; Yu, 2013)</i></p>
----------------------------	---

Microcirculatie: skeletspieroxygenatie

1.3 Mortaliteit

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen toegevoegde waarde van sturing op skeletspieroxygenatie om mortaliteit te beperken in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Nardi, 2013; Nardi, 2018)</i></p>
-----------------------	--

1.4 Verblijfsduur IC

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen toegevoegde waarde van sturing op skeletspieroxygenatie om verblijfsduur op de IC te beperken in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Nardi, 2013)</i></p>
-----------------------	--

Microcirculatie: v-a CO₂/a-v O₂-verschil versus ScvO₂

1.6 Mortaliteit

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit tussen behandeling gestuurd op veno-arterieel CO₂/arterieel-centraal veneus zuurstofverschil en behandeling gestuurd op ScvO₂ in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Su, 2018)</i></p>
-----------------------	---

1.7 Verblijfsduur ziekenhuis/IC

Laag GRADE	<p>Er is mogelijk geen verschil in verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC tussen behandeling gestuurd op veno-arterieel CO₂/arterieel-centraal veneus zuurstofverschil en behandeling gestuurd op ScvO₂ in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Su, 2018)</i></p>
-----------------------	---

Microcirculatoire en cellulaire parameters: PtcO₂ versus DO₂

1.8 Mortaliteit

Zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker of behandeling gestuurd op PtcO₂ mortaliteit kan verminderen vergeleken met behandeling gestuurd op DO₂ in beademde IC-patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: Yu, 2007.</i></p>
------------------------	--

1.9 Verblijfsduur ziekenhuis/IC

Zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het verschil in verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC tussen behandeling gestuurd op PtcO₂ en behandeling gestuurd op DO₂ in beademde IC-patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Yu, 2007)</i></p>
------------------------	--

EGDT versus standaard zorg

2.1 Mortaliteit

Redelijk GRADE	<p>EGDT resulteert waarschijnlijk in een kleine, mogelijk onbelangrijke vermindering van mortaliteit ten opzichte van standaardzorg in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Tuchs Schmidt, 1992; Yu, 1993; Hayes, 1994; Gattinoni, 1995; Alía, 1999; Rivers, 2001; Wang, 2006; Lin, 2006; Chen, 2007; Yan, 2010; EDGT group, 2010; ARISE, 2014; Lu, 2014; Andrews, 2014; ProCESS, 2014; ProMISe, 2015)</i></p>
-----------------------	---

Hoog GRADE	<p>EGDT resulteert niet in een vermindering van mortaliteit ten opzichte van de huidige* standaard zorg in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p>* Op basis van verschil in mortaliteit bij dezelfde ziekte-ernst, worden studies verricht vanaf de start van ondergenoemde bronnen als 'huidige standaard zorg' beschouwd.</p> <p><i>Bronnen: (ARISE, 2014; ProCESS, 2014; ProMISe, 2015)</i></p>
-------------------	--

2.2 Verblijfsduur in ziekenhuis of op IC

Redelijk GRADE	<p>Er is waarschijnlijk geen verschil in verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC tussen EGDT en standaardzorg in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Rivers, 2001; Jones, 2010; ARISE, 2014; ProCESS, 2014; ProMISe, 2015)</i></p>
-----------------------	--

Lactaat- versus EGDT-gestuurde therapie

2.1 Mortaliteit

<p>Laag GRADE</p>	<p>Lactaatgestuurde therapie zou mortaliteit kunnen verminderen ten opzichte van EGDT in patiënten met ernstige sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Jones, 2010; Jansen, 2010; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014)</i></p>
--------------------------	---

MAP

3.1 Mortaliteit

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit na 28 dagen tussen behandeling gestuurd op hogere MAP (80 tot 85 mmHg) en behandeling gestuurd op lagere MAP (> 65 mmHg) in IC-patiënten met septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Asfar, 2014)</i></p>
--------------------------	--

<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Behandeling gestuurd op een hogere MAP vermindert mortaliteit na 90 dagen waarschijnlijk niet vergeleken met behandeling gestuurd op lage MAP in IC-patiënten met septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Asfar, 2014)</i></p>
------------------------------	--

3.2 Verblijfsduur IC

<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Er is waarschijnlijk geen verschil in verblijfsduur op de IC tussen behandeling gestuurd op hogere MAP en behandeling gestuurd op lage MAP in IC-patiënten met septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Asfar, 2014)</i></p>
------------------------------	---

Diverse hemodynamische parameters

4.1 Mortaliteit

<p>Laag GRADE</p>	<p>Therapie gestuurd op VCI-CI lijkt de mortaliteit niet te verminderen ten opzichte van standaardzorg, EGDT of sturing op de centraal veneuze druk.</p> <p><i>Bronnen: (Chen, 2005; Lanspa, 2018; Garg, 2016)</i></p>
--------------------------	--

<p>Laag GRADE</p>	<p>Therapieën gestuurd op de eind-diastolische druk of <i>preload</i> lijken mortaliteit niet te verminderen ten opzichte van sturing op centraal veneuze druk.</p> <p><i>Bronnen: (Yu, 2017; Richard, 2015)</i></p>
--------------------------	--

<p>Laag GRADE</p>	<p>Therapie gestuurd op het hartminuutvolume lijkt de mortaliteit niet te verminderen ten opzichte van EGDT.</p> <p><i>Bronnen: (Lu, 2015)</i></p>
--------------------------	--

Laag GRADE	<p>Therapie gestuurd op waarden van een PiCCO-katheter lijkt de mortaliteit niet te verminderen ten opzichte van sturing op de wiggedruk (PCWP).</p> <p><i>Bronnen: (Trof, 2012)</i></p>
-----------------------	--

4.2 Verblijfsduur in ziekenhuis of op IC

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of therapieën gestuurd op extravasculair longwater, eind-diastolische druk of <i>preload</i> de verblijfsduur op de IC verminderen ten opzichte van sturing op centraal veneuze druk.</p> <p><i>Bronnen: (Yao, 2017; Richard, 2015; Yu, 2017)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of therapie gestuurd op het hartminuutvolume gemeten met een PiCCO-katheter de verblijfsduur op de IC kan verminderen ten opzichte van EGDT.</p> <p><i>Bronnen: (Lu, 2015)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of therapie gestuurd op parameters van een PiCCO-katheter de verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC kan verminderen ten opzichte van sturing op PCWP.</p> <p><i>Bronnen: (Trof, 2012)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of therapie gestuurd op maagtonometrie mortaliteit kan verminderen ten opzichte van sturing op <i>cardiac index</i>.</p> <p><i>Bronnen: (Palizas, 2009)</i></p>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De drie reviews uit de eerste search (Lu, 2018; Zhang, 2017; Chen, 2017) beschreven grotendeels dezelfde artikelen. Daarin zijn 21 EGDT RCT's geanalyseerd, gepubliceerd van 1992 tot en met 2015, met een totaal van 6144 patiënten. De reviews van Jiang (2016), Coccolini (2016) en Angus (2015) uit de tweede search gaven inzicht in de verblijfsduur in ziekenhuis/IC bij EGDT versus standaard zorg. Simpson (2016) beschreef een aantal studies die EGDT onderzochten; en maakte daarbij onderscheid tussen studies met hoge en lage mortaliteit in de controlegroep. In de systematische review van Pan (2019) worden lactaat- en centraal veneuze zuurstofsaturatie (ScvO₂)-gestuurde behandeling vergeleken in zeven studies met in totaal 328 patiënten.

Asfar (2014) vergeleek in de SEPSISPAM-trial behandeling gestuurd op hoge versus lage MAP in 776

patiënten met septische shock. Als uitkomstmaten werden mortaliteit, verblijfsduur op IC en toegediend volume beschreven. Chen (2015) bestudeerde in een gerandomiseerde pilotstudie het effect van geminimaliseerde vloeistofoediening bij patiënten met septische shock in 82 patiënten. Mortaliteit en toegediend volume waren de beschreven uitkomstmaten. Garg (2016) vergeleek in een gerandomiseerde pilotstudie sturing op samenvallen van de vena cava inferior (VCI) (*collapsibility index*, CI) met sturing op centraal veneuze druk (CVD) bij 36 patiënten met verdenking op sepsis, waarbij mortaliteit de primaire uitkomstmaat was. Kuan (2016) vergeleek in 122 patiënten met verdenking op sepsis sturing op basis van niet-invasieve meting van *cardiac output* en passief heffen van de benen (*passive leg raise*, PLR) en beschreef lactaatklaring, mortaliteit en verblijfsduur in ziekenhuis/IC in deze RCT. Lanspa (2018) vergeleek bij 30 patiënten met septische shock in een gerandomiseerde pilotstudie de mortaliteit tussen een groep gestuurd op VCI-CI bepaald met echocardiografie en een controlegroep met behandeling volgens EGDT. Lu (2015) bestudeerde in een RCT het effect van het toevoegen van *pulse-indicated continuous cardiac output* (PiCCO) aan EGDT op ziekenhuis- en IC-mortaliteit in 105 patiënten met septische shock. Nardi onderzocht de toegevoegde waarde van verbeterde skeletspieroxygenatie in een pilot (2013) en een RCT (2018). In de pilot werden mortaliteit, verblijfsduur op de IC en toegediend volume beschreven bij 30 patiënten met (dreigende) sepsis. In de RCT bij 103 patiënten met sepsis of septische shock werden mortaliteit, verslechtering van orgaanfunctie, en duur van ventilatie en vasopressortherapie beschreven. Palizas (2009) vergeleek bij 130 patiënten met septische shock de behandeling gestuurd op de pH van het maagslijmvlies met een *cardiac index*-gestuurde behandeling. In de RCT van Richard (2015) werd *preload*-gestuurde vochttoediening vergeleken met sturing op centraal veneuze druk (CVD) bij patiënten met septische shock (30 per groep), met de uitkomstmaten mortaliteit en IC-verblijfsduur. Su (2018) onderzocht mortaliteit en ziekenhuis/IC verblijfsduur bij patiënten met sepsis die behandeld werden volgens een P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ streefwaarde vergeleken met veneuze zuurstofsaturatie (ScvO₂) gestuurde behandeling (114 patiënten per groep). In de RCT van Trof (2012) werd behandeling van patiënten met septische en niet-septische shock gebaseerd op monitoring met een transpulmonaire thermodilutie (PiCCO) katheter of een Swan-Ganz katheter. Bij de eerste werd gestuurd op extravasculaire longwater index (ELWI) en globale eind-diastolische volume index (GEDVI), bij de tweede op pulmonale wiggedruk (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP). Alleen resultaten van de sepsispatiënten (respectievelijk 34 en 38 patiënten) werden geanalyseerd, met als uitkomstmaten ziekenhuis en IC-verblijfsduur en mortaliteit. Yao (2017) vergeleek bij patiënten met septische shock de behandeling gestuurd op ELWI en intra-thoracale bloedvolume index (ITBI) versus met CVD-gestuurde behandeling (44 patiënten per groep), en beschreef daarbij de verblijfsduur op de IC en de hoeveelheid toegediend volume. In de RCT van Yu (2007) werd sturing op transcutane partiële zuurstofdruk (PtcO₂) vergeleken met sturing op zuurstofaanbod aan de weefsels (DC₂) bij 69 patiënten met ernstige sepsis of septische shock, met als uitkomstmaten mortaliteit en verblijfsduur in het ziekenhuis of de IC. In de studie van Yu (2017) zijn COPD-patiënten met septische shock onderzocht, waarbij sturing op de globale eind-diastolische volume index (GEDVI, 34 patiënten) is vergeleken met sturing op de CVD (37 patiënten). Ook hier werden mortaliteit en verblijfsduur in het ziekenhuis of de IC als uitkomstmaten beschreven.

Resultaten

De resultaten van de verschillende studies zijn weergegeven per type interventie (sturing op microcirculatoire en cellulaire parameters, EGDT, MAP of overige (hemodynamische) parameters) en vervolgens per uitkomstmaat. Per type interventie is de bewijskracht beschreven.

1. Microcirculatoire en cellulaire parameters

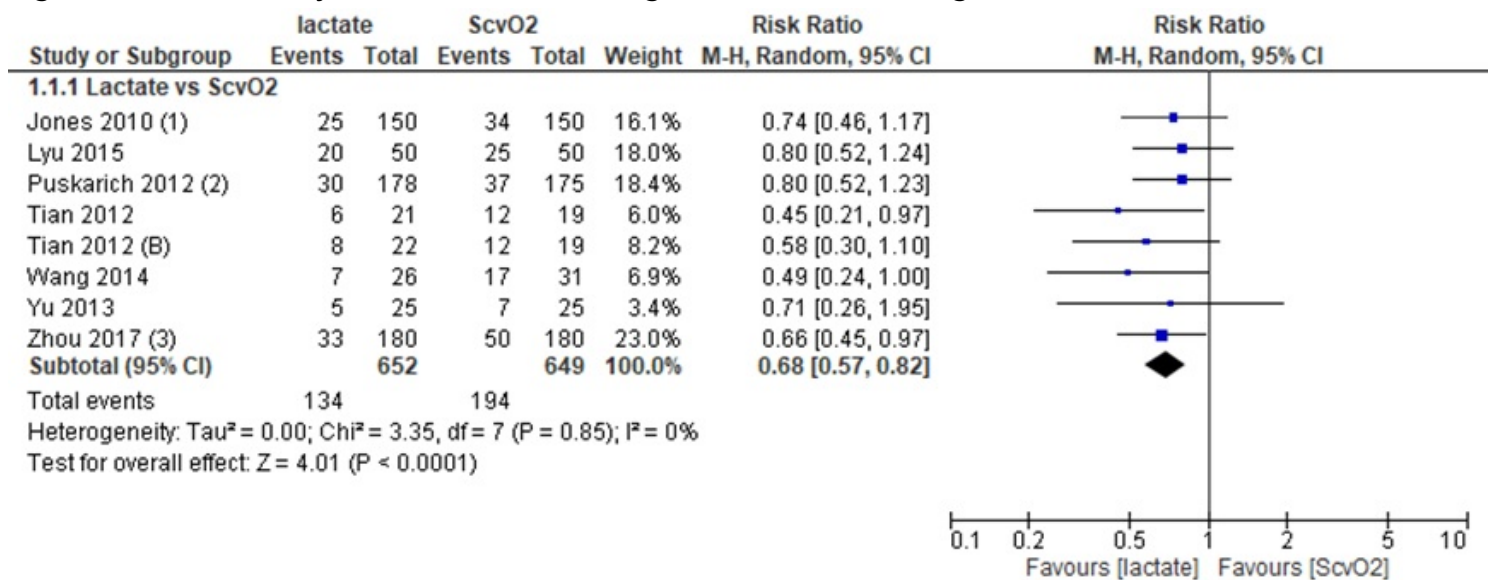
Uit de literatuur kwamen verschillende behandelstrategieën naar voren die gebaseerd zijn op microcirculatoire en cellulaire parameters.

Lactaat versus ScvO₂

1.1 Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

In de recente systematische review van Pan (2019) zijn zeven studies beschreven die het verschil in mortaliteit (*all-cause mortality*) tussen een lactaatgestuurde behandeling (*early lactate clearance guided therapy*, 652 patiënten) en een ScvO₂-behandeling (649 patiënten) onderzoeken bij patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock. De mortaliteit (na 28 dagen (vier studies), na 60 dagen (één studie) en bij ziekenhuisontslag (twee studies) was significant lager in eerstgenoemde situatie, met een relatief risico (risk ratio, RR) van 0,68, met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,57 tot 0,82, zoals weergegeven in figuur 1. Dit verschil is klinisch relevant.

Figuur 1 Mortaliteit bij lactaat- versus ScvO₂-gestuurde behandeling



Footnotes

(1) in-hospital mortality

(2) in-hospital mortality

(3) 60-day mortality

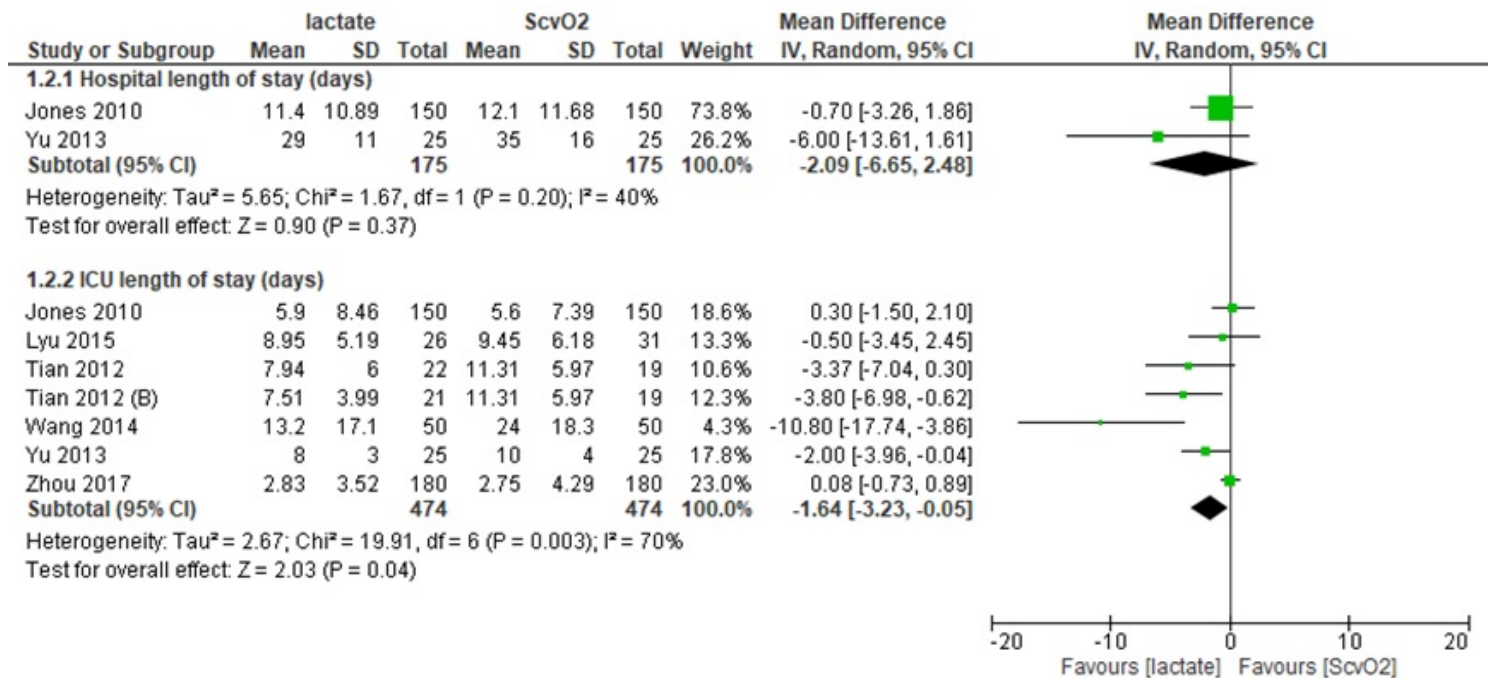
ScvO₂: centraal veneuze zuurstofsaturatie; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Mortaliteit na 28 dagen, tenzij anders aangegeven

1.2 Uitkomstmaat: verblijfsduur in ziekenhuis/IC (belangrijk)

Bij de vergelijking van het effect van lactaat-gestuurde en ScvO₂-gestuurde behandeling van 350 patiënten met sepsis of septische shock op verblijfsduur in het ziekenhuis, werd een gemiddeld verschil van -2,09 (95% BI -6,65 tot 2,48) dagen gevonden in het voordeel van lactaat (figuur 2). Dit verschil is niet statistisch

significant. Voor verblijfsduur op de IC was het gemiddeld verschil -1,64 dagen (met een 95% BI van -3,23 tot -0,05) in het voordeel van lactaat-gestuurde therapie. Dit verschil, gebaseerd op 6 studies met in totaal 948 patiënten met sepsis of septische shock, is statistisch significant en klinisch relevant.

Figuur 2 Ziekenhuis/IC verblijfsduur (in dagen) bij lactaat- versus ScvO₂-gestuurde behandeling



ScvO₂: centraal veneuze zuurstofsaturatie; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog. Voor de uitkomstmaat mortaliteit is de bewijskracht is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege de beperkte populatieomvang (imprecisie).

De uitkomstmaat verblijfsduur op de IC is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege een beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie). De uitkomstmaat verblijfsduur in het ziekenhuis is afgewaardeerd met drie niveaus naar zeer laag wegens beperkte populatieomvang en overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie), en wegens het risico op publicatiebias.

Skeletspieroxygenatie

In een pilotstudie (Nardi, 2013) en een daaropvolgende RCT (Nardi, 2018) is onderzocht wat de toegevoegde waarde is van sturing van behandeling op basis van skeletspieroxygenatie (door infraroodspectroscopie) in ten minste twee spieren ten opzichte van controlebehandeling volgens de richtlijnen van de SSC 2004 (Dellinger, 2004) bij patiënten die met ernstige sepsis of septische shock op de IC werden opgenomen.

1.3 Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

In de pilotstudie, met in beide groepen 15 patiënten, werd een RR op mortaliteit na 28 dagen gevonden van 1,38 in het voordeel van de controlegroep (95% BI 0,29 tot 6,60), en een RR op mortaliteit gedurende

ziekenhuisverblijf van 1,83 in het voordeel van de controlebehandeling (95% BI 0,39 tot 8,57) maar deze verschillen waren niet statistisch significant. Ook in de RCT was er geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de experimentele groep (N=54) en de controlegroep (N=49) na 30 dagen (RR 1,04; 95% BI 0,45 tot 2,40). Wanneer data uit de pilot en RCT gepoold worden weergegeven, wordt een RR op mortaliteit na 28/30 dagen gevonden van 1,07 met een 95% BI van 0,64 tot 1,79. Dit is niet significant.

1.4 Uitkomstmaat: verblijfsduur op de IC (belangrijk)

De verblijfsduur op IC had een gemiddeld verschil van -4,50 dagen (95% BI -25,1 tot 16,1) in het voordeel van de experimentele behandeling. Dit is een zeer breed betrouwbaarheidsinterval en geen statistisch significant verschil.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog, maar is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege een beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

v-a CO₂/a-v O₂-verschil versus ScvO₂

1.5 Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

In de RCT van Su (2018) werd behandeling gestuurd op veno-arterieel CO₂/arterieel-centraal veneus zuurstofverschil vergeleken met behandeling gestuurd op ScvO₂ bij IC-patiënten met ernstige sepsis of septische shock. Dit gaf geen significant verschil in mortaliteit na 28 en na 60 dagen, met een RR van 1,28 (95% BI 0,81 tot 2,02) in het voordeel van ScvO₂, bij in totaal 228 patiënten.

1.6 Uitkomstmaat: verblijfsduur in ziekenhuis/IC (belangrijk)

Verblijfsduur in het ziekenhuis en op de IC waren niet significant verschillend tussen de groepen: voor verblijfsduur in het ziekenhuis werd een gemiddeld verschil van 2,00 dagen (95% BI -2,71 tot 6,71) gevonden, voor IC 1,00 dag (95% BI -1,04 tot 3,04) in het voordeel van sturing op v-a CO₂/a-v O₂-verschil.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit en verblijfsduur in ziekenhuis/IC is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog. Er is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege een beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

PtcO₂ versus DC₂

1.7 Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

De RCT van Yu (2007) vergeleek sturing op *transcutaneous oxygen tension* (PtcO₂) versus sturing op "oxygen delivery" (zuurstofafgifte, DO₂) in 69 IC-patiënten met ernstige sepsis en septische shock die een arteria pulmonalis katheter kregen, waarbij een lagere mortaliteit werd gevonden in de PtcO₂ groep, met een RR van 0,32 (95% BI 0,13 tot 0,81).

1.8 Uitkomstmaat: verblijfsduur in ziekenhuis/IC (belangrijk)

Het relatieve verschil in verblijf in het ziekenhuis was -8,00 dagen (95% BI -23,25 tot 7,25) en op de IC -2,00 dagen (95% BI -9,22 tot 5,22) in het voordeel van PtcO₂. Gezien de zeer brede betrouwbaarheidsintervallen waren deze verschillen niet significant (Yu, 2007).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog, maar is afgewaardeerd met drie niveaus tot zeer laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risico op bias), vanwege een beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

2. Early-Goal-Directed-Therapy (EGDT)

EGDT is in zeer veel studies beschreven, waarbij het belangrijk is op te merken dat zowel de definities van EGDT als van standaard zorg in de loop der tijd veranderd zijn. In tabel 1 is een overzicht gemaakt van de verschillende gehanteerde parameters en hun streefwaarden die binnen de studies als EGDT werden gerapporteerd. Zoals in het overzicht te zien is, zijn in verschillende studies zeer verschillende definities gebruikt. Sinds de studie van Rivers uit 2001 zijn de parameters eenduidiger geworden en zijn veelal de streefwaarden ScvO₂ ≥70%, CVD 8 tot 12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg (en/of systolische bloeddruk (SBD) ≥ 90 mm Hg), urineproductie ≥ 0,5 mL/kg/h gehanteerd, maar nog steeds met een zekere variatie in gevolgde parameters.

Tabel 1 Parameters en streefwaarden gehanteerd als EGDT

	S(c)vO ₂ ≥ 70%	CVD 8-12 mm Hg	MAP ≥ 65 mm Hg	SBD ≥90 mm Hg	Urine-productie ≥ 0,5 mL/kg/h	Hartminuut-volume > 4,5 L/min/m ²	DO ₂ I > 600 mL/min/m ²	Overig
Tuchschmidt, 1992				x		>6		
Yu, 1993				>100			x	
Hayes, 1994						x	x	VO ₂ >170 mL/min/m ²
Gattinoni, 1995	SvO ₂ >70%	x			x	x		
Alfía, 1999			>60				x	
Rivers, 2001	x	x	x		x			
Lin, 2006		x	x		x			
Wang, 2006	x	x	x		x			
Chen, 2007	x	x	x		x			
EDGT Group, 2010	x	x	x	x	x			
Yan, 2010	x	x	x	x	x			
Andrews, 2014								JPG ≥ 3 cm; Hb ≥ 7 g/dl
Lu, 2014			x					ITBVI 850-1500 mL/m ²
ARISE, 2014	x	x	x		x			
ProCESS, 2014	x	x	x		x			
ProMISe, 2015	x	x		x	x			

CVD: centraal veneuze druk; DC₂I: weefselzuurstofaanbod index; Hb: hemoglobine; ITBVI: intrathoracale

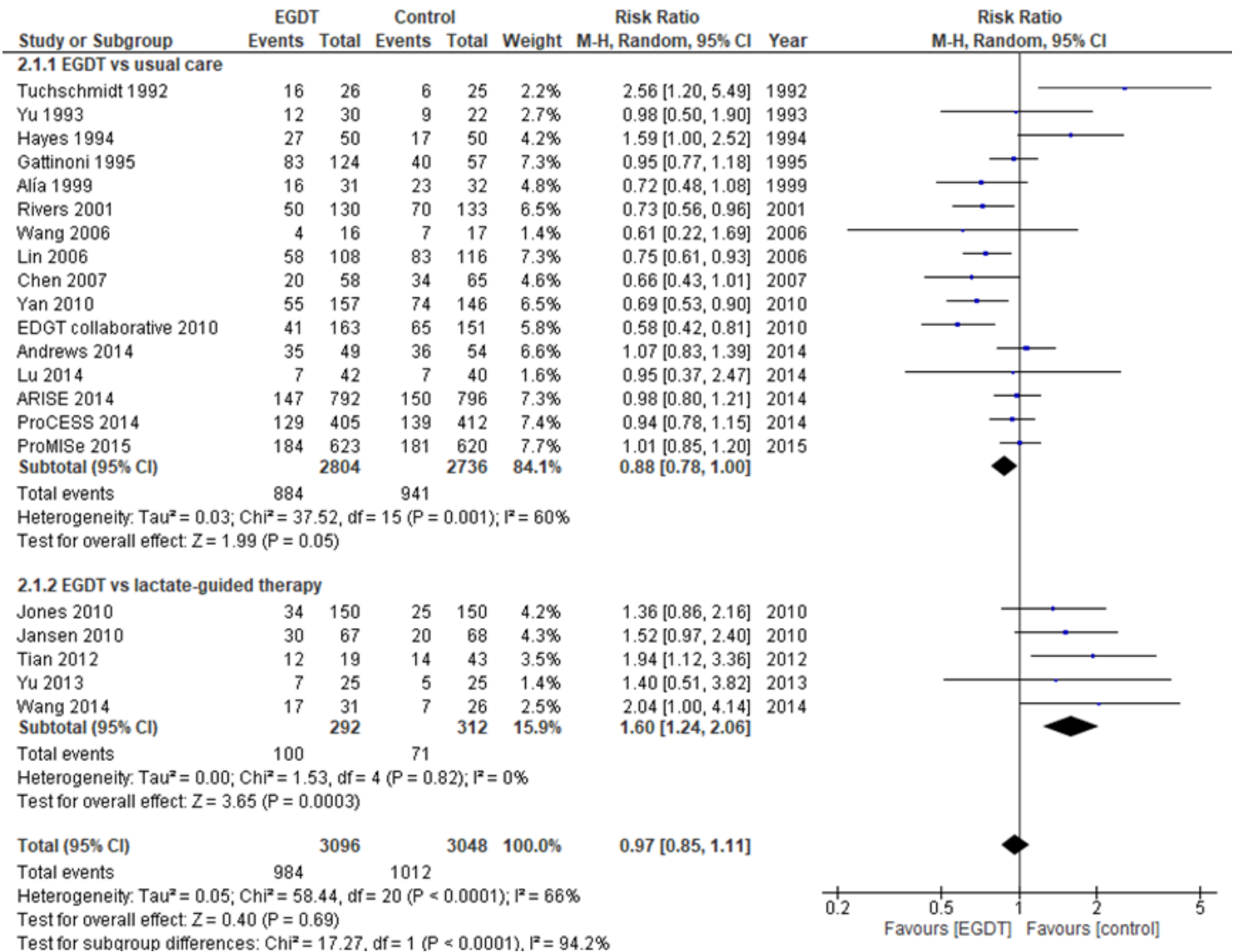
bloedvolume index; JPG: jugulaire polsgolf; MAP: gemiddelde arteriële bloeddruk; SBD: systolische bloeddruk; ScvO₂: centraal veneuze zuurstofsaturatie; SvC₂: Gemengd veneuze zuurstofsaturatie; VC₂: zuurstofopname

2.1. Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

In 21 studies werd het effect van EGDT onderzocht vergeleken met andere zorg. Bij in totaal 6144 patiënten met ernstige sepsis of septische shock werd een gepoold RR van 0,97 (95% BI van 0,85 tot 1,11) gevonden in het voordeel van EGDT. Dit verschil was niet significant. De statistische heterogeniteit was met 66% hoog.

Naar de analyse van Lu (2018) is onderscheid gemaakt in EGDT versus standaard zorg en EGDT versus lactaatgestuurde therapie. Eerstgenoemde vergelijking, met zestien studies van in totaal 5540 patiënten, had een RR van 0,88 (95% BI 0,78 tot 1,00) in het voordeel van EGDT, met nog altijd een hoge statistische heterogeniteit van 60%. Dit verschil was niet klinisch relevant (Tuchs Schmidt, 1992; Yu, 1993; Hayes, 1994; Gattinoni, 1995; Alía, 1999; Rivers, 2001; Wang, 2006; Lin, 2006; Chen, 2007; Yan, 2010; EDGT-group, 2010; ARISE, 2014; Lu, 2014; Andrews, 2014; ProCESS, 2014; ProMISe, 2015). Vijf studies met in totaal 604 patiënten vergeleken EGDT met lactaatgestuurde therapie, waarbij een RR van 1,60 (95% BI 1,24 tot 2,06) werd gevonden in het voordeel van lactaat gestuurde behandeling, met een statistische heterogeniteit van 0%, zoals weergegeven in figuur 3. Dit was een klinisch relevant verschil (Jones, 2010; Jansen, 2010; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014).

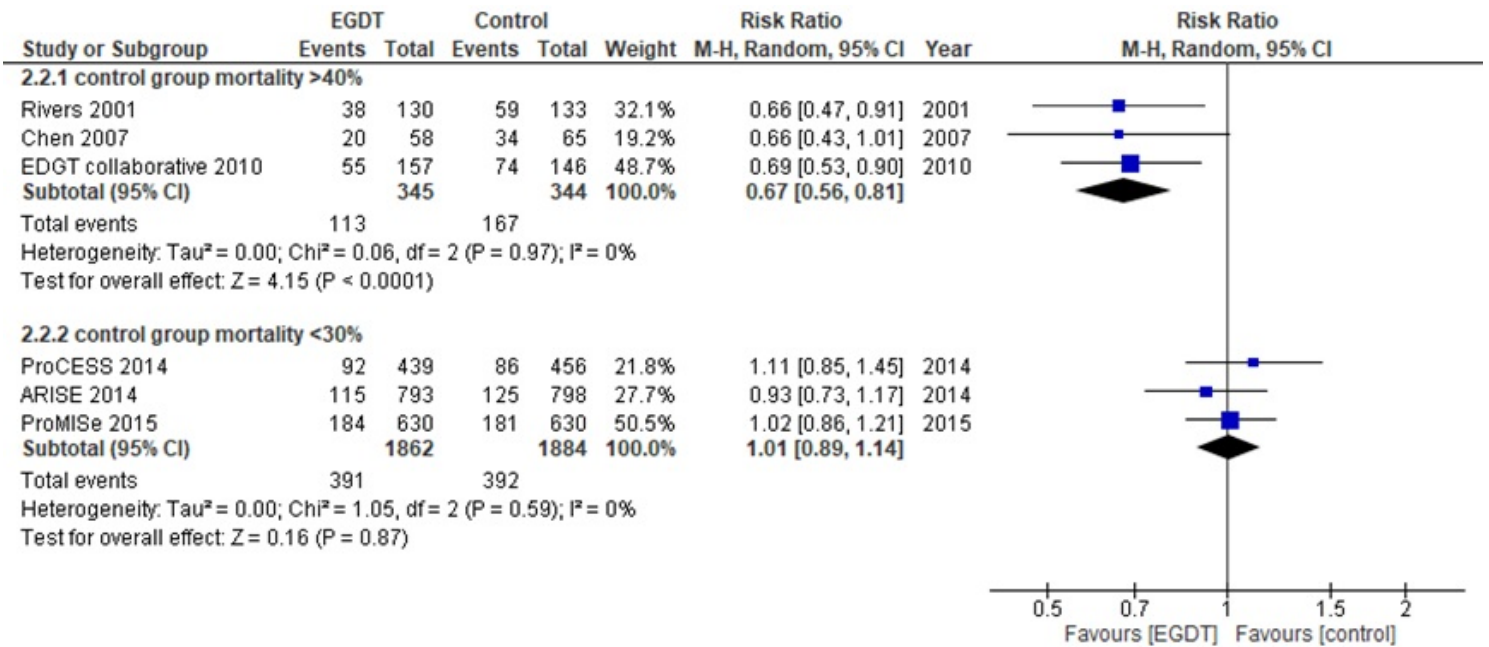
Figuur 3 Mortaliteit bij EGDT versus standaard zorg of lactaatgestuurde therapie



EGDT: Early Goal-Directed Therapy; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

In de systematische review van Simpson (2012) is een subgroepanalyse uitgevoerd op basis van mortaliteit in de controlegroep (standaard zorg). In beide subgroepen komt de heterogeniteit daarmee op 0% uit, dus dit lijkt een goede verklaring te vormen voor de variatie in uitkomsten tussen de studies. Zoals weergegeven in tabel 1 zijn de gebruikte streefwaarden tussen de studies vergelijkbaar. Waarschijnlijk weerspiegelt het verschil een verbetering van standaardzorg in de tijd, aangezien de drie studies met een hoge mortaliteit tussen 2001 en 2010 zijn gepubliceerd, en de drie studies met lage mortaliteit uit 2014 en 2015 komen (figuur 4) en de patiënten in alle studies ongeveer even ziek op basis van ziekte-ernst scores waren. Daarnaast is in de werkgroep besproken of een behandeling op de spoedeisende hulp versus de IC een deel van de verschillen in uitkomsten zou kunnen verklaren. In de studies is echter niet duidelijk beschreven waar de behandeling plaatsvindt. Bovendien is het bekend dat er verschillen zijn in criteria voor behandeling op IC tussen landen en zorginstellingen. Er is besloten dit niet verder uit te werken.

Figuur 4 Mortaliteit bij EGDT versus standaard zorg, gesplitst per controlegroep mortaliteit

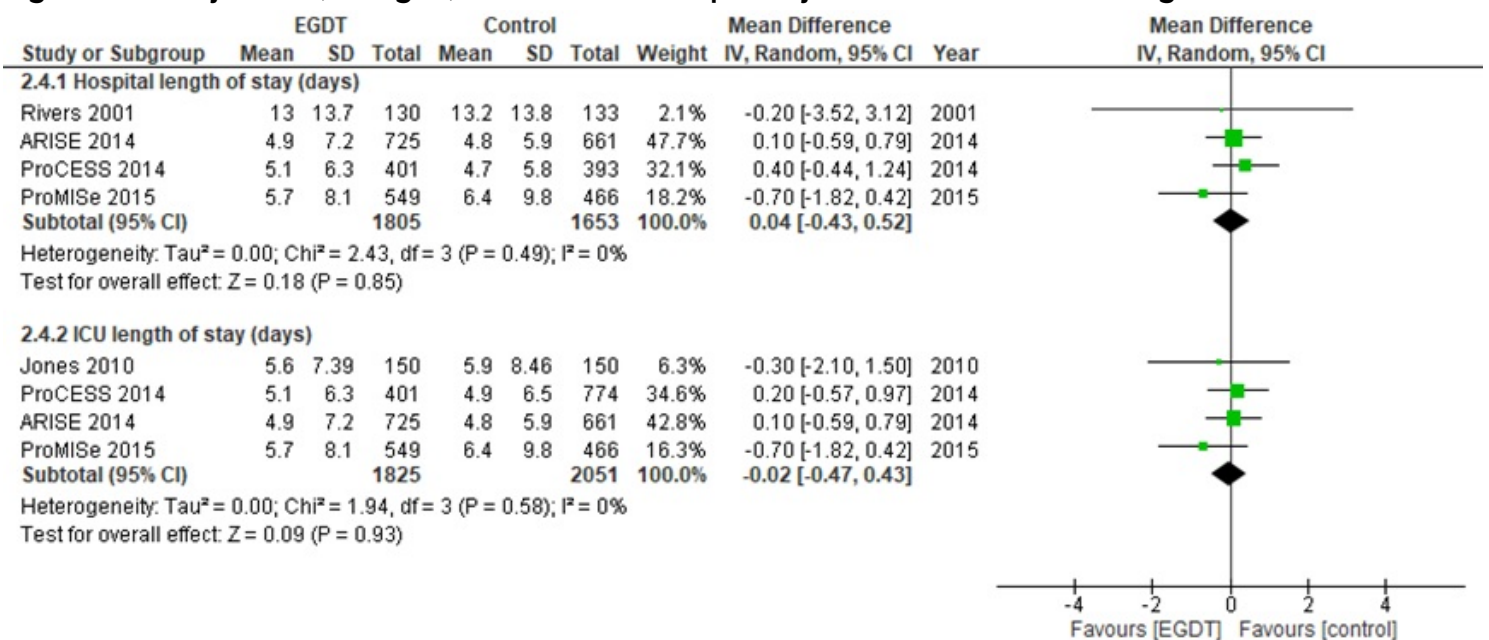


EGDT: Early Goal-Directed Therapy; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; χ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

2.2 Uitkomstmaat: verblijfsduur in ziekenhuis/IC (belangrijk)

Naast mortaliteit is een aantal secundaire uitkomstmaten geanalyseerd. Op basis van vier studies (Rivers, 2001; ARISE, 2014; ProCESS, 2014; ProMISe, 2015) verschilde verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC niet tussen behandeling volgens EGDT of standaard zorg, zoals weergegeven in figuur 5. Verblijfsduur in het ziekenhuis gaf een gemiddeld verschil van 0,04 dagen, met een 95% BI van -0,43 tot 0,52 (totaal 3458 patiënten). Ook verblijf op de IC was niet verschillend, met een gemiddeld verschil van -0,02 dagen, met een 95% BI van -0,47 tot 0,43 (totaal 3876 patiënten).

Figuur 5 Verblijfsduur (in dagen) in ziekenhuis of op IC bij EGDT versus andere zorg



EGDT: Early Goal-Directed Therapy; IC: intensive care; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. Voor de vergelijking tussen EGDT en standaard zorg werd met één niveau verlaagd naar redelijk voor tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). De vergelijking tussen EGDT en lactaat-gestuurde therapie is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en de beperkte populatieomvang (imprecisie).

De uitkomstmaat verblijfsduur in ziekenhuis en IC is met één niveau verlaagd naar redelijk gezien de beperkte populatieomvang (imprecisie).

3. MAP

De studie van Asfar (2014) vergeleek verschillende streefwaarden voor de MAP: een hoge waarde van 80 tot 85 mmHg versus een lage waarde van 65 tot 70 mmHg bij patiënten met septische shock op de IC (388 patiënten per groep). Hierbij werden geen significante verschillen gevonden in mortaliteit en IC-verblijfsduur. Belangrijk is dat de geobserveerde waarden in beide groepen hoger waren dan de genoemde streefwaarden (85 tot 90 mmHg versus 70 tot 75 mmHg).

3.1. Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

De mortaliteit op 28 en 90 dagen was niet verschillend tussen de hoge en de lage MAP-groep (388 patiënten per groep). Op 28 dagen was het RR 1,08 (95% BI 0,89 tot 1,30) in het voordeel van lage MAP, op 90 dagen was dit 1,04 (95% BI 0,88 tot 1,22).

3.2 Uitkomstmaat: verblijfsduur op IC (belangrijk)

De verblijfsduur op de IC was gelijk tussen de hoge en lage MAP-groep, met een betrouwbaarheidsinterval van -1,31 tot 1,31 dagen.

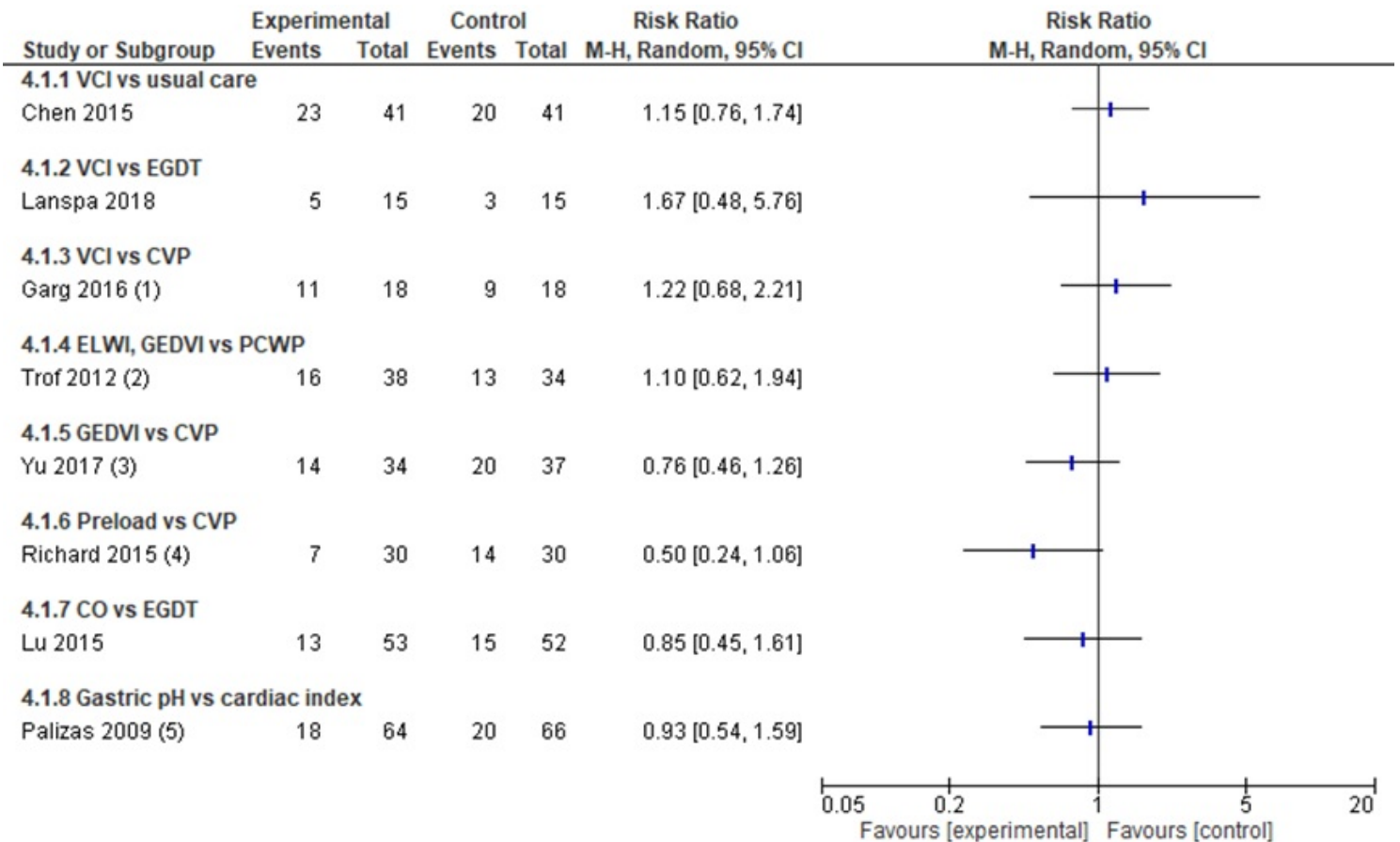
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog. Er is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege een beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie) voor de uitkomstmaten mortaliteit na 28 dagen en toegediend volume. Voor de uitkomstmaten mortaliteit op 90 dagen en verblijfsduur op de IC is met één niveau afgewaardeerd tot redelijk vanwege de beperkte populatieomvang.

4. Vergelijking van diverse hemodynamische parameters

Een aantal studies met beperkte populatiegrootte vergeleek het effect van sturing op overige parameters met elkaar of met standaard zorg of EGDT. Er waren geen zinvolle combinaties te maken, dus de resultaten zijn alleen afzonderlijk beschreven. Voor de leesbaarheid zijn de resultaten beschreven per uitkomstmaat.

Figuur 6 Mortaliteit bij diverse hemodynamische streefwaarden



Footnotes

(1) 28 day mortality

(2) 28 day mortality

(3) 90 day mortality; COPD patients

(4) 28 day mortality; SD estimated from IQR

(5) 28 day mortality

CO: hartminuutvolume; CVP: centraal veneuze druk; EGDT: Early-Goal-Directed-Therapy; ELWI: extravasculair longwater index; GEDVI: globaal eind diastolische volume index; IVC: vena cava inferior collapsibiliteit; PCWP: pulmonale capillaire wiggedruk

4.1 Uitkomstmaat: Mortaliteit (cruciaal)

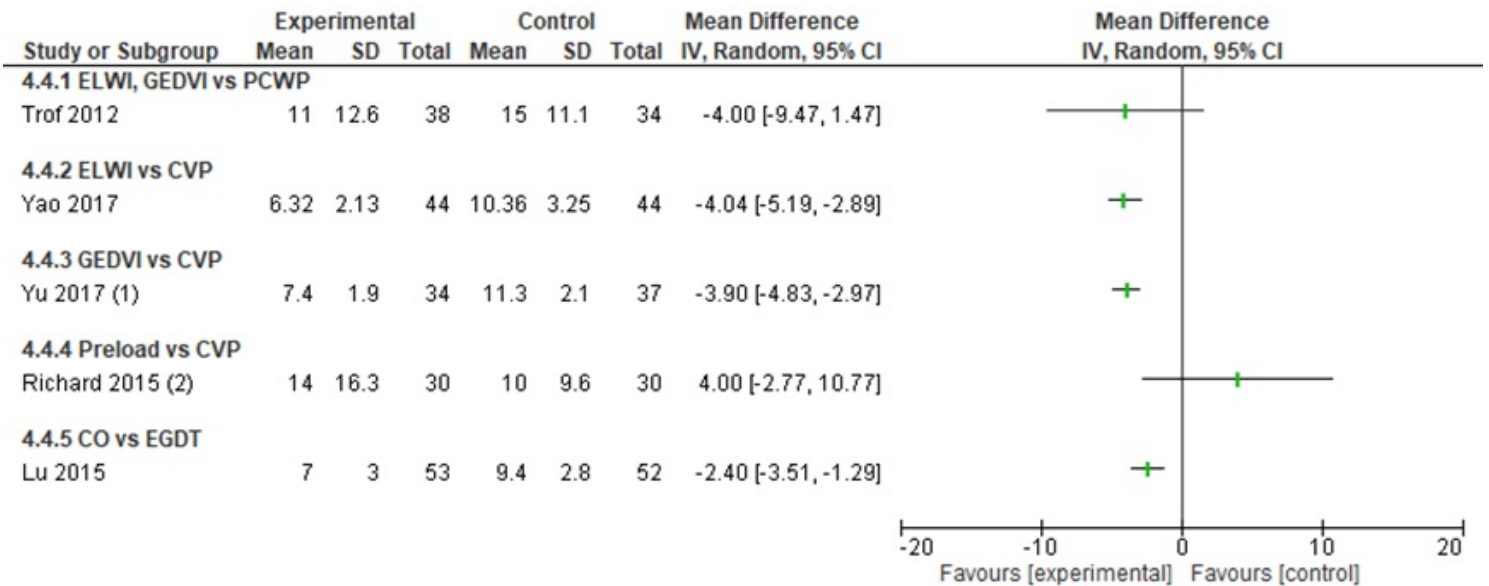
In figuur 6 is de mortaliteit van de afzonderlijke studies weergegeven. Geen van de verschillen waren statistisch significant. Bij een strategie van Chen (2015) om vloeistofoediening te minimaliseren ten opzichte van standaardzorg bij 82 patiënten met septische shock op de IC, werd de vloeistofresponsiviteit getest door middel van de PLR of op basis van klinisch geïndiceerde vloeistofoediening. Wanneer patiënten in de interventiegroep niet (meer) vloeistof-responsief waren, werd vloeistofminimalisatie toegepast, waarbij continu infuus werd geconcentreerd, onderhoudstoediening werd gestopt, en oplossingsmiddelen en -vloeistoffen werden geminimaliseerd. Er werd in deze studie een RR op mortaliteit na 28 dagen gevonden van 1,15 (95% BI 0,76 tot 1,74) in het voordeel van standaardzorg. In een studie van Lanspa (2018) werd een behandelstrategie op basis van echocardiografie vergeleken met EGDT bij volwassenen met septische shock op de IC, met vijftien patiënten per groep. Gedurende 6 uur werd in de interventiegroep ieder uur VCI-CI en myocarddisfunctie bepaald met echocardiografie. De resultaten werden vergeleken met een groep die

volgens EGDT werd behandeld. Mortaliteit na 28 dagen was niet significant verschillend met een RR van 1,67 in het voordeel van EGDT (95% BI van 0,48 tot 5,76). Garg (2016) vergeleek, bij beademde patiënten op de IC, behandeling gebaseerd op VCI-CI en CVD, waarbij een RR op mortaliteit na 28 dagen van 1,22 werd gevonden, met een 95% BI van 0,68 tot 2,21 (totaal 36 patiënten). De studie van Trof (2012) bij 72 beademde patiënten met septische shock op de IC vond een RR op mortaliteit na 28 dagen van 1,10 en een 95% BI van 0,62 tot 1,94 bij de vergelijking tussen behandeling gestuurd op EVLW/GEDVI en op PCWP. GEDVI-gestuurde behandeling had een RR van 0,76 (95% BI 0,46 tot 1,26) ten opzichte van behandeling gebaseerd op CVD in de studie van Yu (2017), maar in deze studie bij 71 COPD-patiënten met septische shock op de IC werd mortaliteit gemeten na 90 dagen. De IC-mortaliteit (RR) in dezelfde studie was 0,76 (95% BI 0,33 tot 1,78). Lu (2015) bestudeerde bij 105 patiënten met ernstige sepsis of septische shock een mogelijke verbetering van volumeresuscitatie volgens EGDT door het continu volgen van *cardiac output* (met een PiCCO katheter), en vulling werd gestuurd op een ITBVI-streefwaarde tussen 850 en 1000 mL/m². Vergeleken met EGDT waren er niet-significante afnames in ziekenhuismortaliteit (RR 0,85; 95% BI 0,45 tot 1,61) en IC-mortaliteit (RR 0,83; 95% BI 0,41 tot 1,68). Richard (2015) vond bij 60 patiënten met septische shock op de IC een RR op mortaliteit na 28 dagen van 0,50 met een 95% BI van 0,24 tot 1,06 bij de vergelijking van polsdrukvariatie (*pulse pressure variation*, PPV) versus CVD-gestuurde behandeling van septische shock. Ten slotte vond Palizas (2009) geen verschil in mortaliteit tussen behandeling gestuurd op maagtonometrie en behandeling gestuurd op *cardiac index* (RR 0,93; 95% BI van 0,54 tot 1,59) bij patiënten met septische shock op de IC.

4.2 Uitkomstmaat: verblijfsduur in ziekenhuis/IC (belangrijk)

Slechts een studie beschreef de verblijfsduur in het ziekenhuis. Trof (2012) vond een gemiddeld verschil van 2,00 dagen (95% BI -9,68 tot 13,68) in het voordeel van PCWP ten opzichte van EVLW. Het gemiddeld verschil in verblijfsduur op de IC in deze studie was -4,00 (95% BI -9,47 tot 1,47) in het voordeel van EVLW. Deze verschillen waren niet significant en de betrouwbaarheidsintervallen zeer groot. Yao (2017) vond een gemiddeld verschil van -4,04 dagen (95% BI -5,19 tot -2,89) in het voordeel van ELWI-gestuurde behandeling vergeleken met CVD-gestuurde behandeling. Dit verschil is statistisch significant. Yu (2017) vond bij de vergelijking tussen GEDVI- en CVD-gestuurde behandeling een statistisch significant gemiddeld verschil van -3,90 dagen (95% BI -4,83 tot -2,97) in het voordeel van GEDVI. In de studie van Richard (2015) werd een RR gerapporteerd van 4,00 dagen in het voordeel van CVD ten opzichte van PPV-gestuurde behandeling (95% BI van -2,77 tot 10,77), maar dit verschil was niet significant. In de studie van Lu (2015) werd naast mortaliteit ook de verblijfsduur op de IC beschreven. Een verschil van 2,4 dagen (95% BI 1,29 tot 3,51) werd gevonden in het voordeel van de PiCCO-groep, een statistisch significant verschil. De IC-verblijfsduur van de afzonderlijke studies is weergegeven in figuur 7.

Figuur 7 Verblijfsduur (in dagen) op de IC bij diverse hemodynamische parameters



Footnotes

(1) COPD patients

(2) SD estimated from IQR

CO: hartminuutvolume; **CVP:** centraal veneuze druk; **EGDT:** Early Goal-Directed Therapy; **ELWI:** extravasculair longwater index; **GEDVI:** globaal eind-diastolische volume index; **IVC:** vena cava inferior collapsibiliteit; **PCWP:** pulmonale capillaire wiggedruk

Bewijskracht van de literatuur

Voor alle afzonderlijke vergelijkingen van overige hemodynamische waarden is de bewijskracht voor de alle uitkomstmaten gebaseerd op RCT's, en start derhalve hoog. Voor de uitkomstmaat mortaliteit is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege de zeer beperkte populatieomvang (imprecisie). De uitkomstmaten verblijfsduur in ziekenhuis of op IC zijn met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege de zeer beperkte populatieomvang (imprecisie) en vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- P:** patiënten van 18 jaar en ouder met verdenking op sepsis in het ziekenhuis;
I: (1) vochttoediening gestuurd op parameters van microcirculatoire en cellulaire parameters;
 (2) vochttoediening volgens een EGDT-protocol;
 (3) vochttoediening gestuurd op de MAP;
 (4) vochttoediening gestuurd op verschillende hemodynamische parameters.
C: standaard zorg of een andere interventie genoemd onder 'I';
O: 28d, 30d en 90d mortaliteit, verblijfsduur in het ziekenhuis of op de intensive care (IC).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat, en verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC wordt deels bepaald door andere factoren dan de ernst van ziekte. Niet-medische factoren zoals beschikbaarheid van een *step-down* bed, de lokale logistiek en afspraken tussen afdelingen in een ziekenhuis bepalen mede bovenstaande uitkomsten. Om deze redenen beschouwt de werkgroep bovenstaande uitkomstmaten wel als belangrijk maar ook als deels subjectief.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen, maar sloot aan bij de door GRADE aangegeven standaardgrenzen (RR < 0,75 of > 1,25).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over de interventie EGDT bij sepsis en septische shock, gepubliceerd vanaf 2000. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract op relevantie voor de PICO. Drie systematische reviews werden geselecteerd en geanalyseerd. Vervolgens werd op 19 maart 2019 breder gezocht naar Engelstalige artikelen vanaf 2000 over de interventies "EGDT", "microcirculation", "dynamic" en/of "static" "parameter"/"measure" bij (mogelijke) sepsis of septische shock. Van de 921 gevonden artikelen zijn 69 geselecteerd op basis van titel en abstract. Daarvan zijn zes systematische reviews en vijftien RCT's op basis van de volledige tekst geselecteerd en geanalyseerd.

Resultaten

Negen systematische reviews en vijftien RCT's zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van het risico op bias van de afzonderlijke reviews en RCT's is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 26-03-2020

Laatst geautoriseerd : 26-03-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Acheampong, A., & Vincent, J. L. (2015). A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*, 19, 251. doi:10.1186/s13054-015-0970-1.

Andrews, B., Semler, M. W., Muchemwa, L., Kelly, P., Lakhi, S., Heimbürger, D. C., Bernard, G. R. (2017). Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(13), 1233-1240.

Angus, D. C., Barnato, A. E., Bell, D., Bellomo, R., Chong, C. R., Coats, T. J., Young, J. D. (2015). A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Medicine*, 41(9), 1549-1560.

ARISE Investigators, Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Williams, P. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 371(16), 1496-1506. doi:10.1056/NEJMoa1404380.

- Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J.-F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., Investigators, S. (2014). High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*, 370(17), 1583-1593. doi:10.1056/NEJMoa1312173.
- Brotfain, E., Koyfman, L., Toledano, R., Borer, A., Fucs, L., Galante, O., Klein, M. (2016). Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med*, 34(11), 2122-2126. doi:10.1016/j.ajem.2016.07.058.
- Chen, C., & Kollef, M. H. (2015). Targeted Fluid Minimization Following Initial Resuscitation in Septic Shock: A Pilot Study. *Chest*, 148(6), 1462-1469. doi:10.1378/chest.15-1525.
- Chen, X., Zhu, W., Tan, J., Nie, H., Liu, L., Yan, D., Sun, X. (2017). Early outcome of early-goal directed therapy for patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 8(16), 27510-27519. doi:10.18632/oncotarget.15550.
- Cioccarelli, L., Luethi, N., Weber, U., Hilton, A., Takala, J., & Bellomo, R. (2016). The native cardiac output in human sepsis: a systematic review. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 18(3), 148-156.
- Coccolini, F., Sartelli, M., Catena, F., Ceresoli, M., Montori, G., & Ansaloni, L. (2016). Early goal-directed treatment versus standard care in management of early septic shock: Meta-analysis of randomized trials. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 81(5), 971-978.
- Datta, D., Grahamslaw, J., Gray, A. J., Graham, C., & Walker, C. A. (2018). Lactate - Arterial and Venous Agreement in Sepsis: a prospective observational study. *Eur J Emerg Med*, 25(2), 85-91. doi:10.1097/mej.0000000000000437.
- de Oliveira, F. S. V., Freitas, F. G. R., Ferreira, E. M., de Castro, I., Bafi, A. T., de Azevedo, L. C. P., & Machado, F. R. (2015). Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*, 30(1), 97-101. doi:10.1016/j.jcrc.2014.09.002.
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., . . . Committee, S. S. C. M. G. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32(3), 858-873. doi:10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4.
- Garg, M., Sen, J., Goyal, S., & Chaudhry, D. (2016). Comparative evaluation of central venous pressure and sonographic inferior vena cava variability in assessing fluid responsiveness in septic shock. *Indian J Crit Care Med*, 20(12), 708-713. doi:10.4103/0972-5229.195706.
- Jiang, L., Zhang, M., Jiang, S., & Ma, Y. (2016). Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 24, 23.
- Kuan, W. S., Ibrahim, I., Leong, B. S. H., Jain, S., Lu, Q., Cheung, Y. B., & Mahadevan, M. (2016). Emergency Department Management of Sepsis Patients: A Randomized, Goal-Oriented, Noninvasive Sepsis Trial. *Annals of Emergency Medicine*, 67(3), 367-378.
- Lanspa, M. J., Burk, R. E., Wilson, E. L., Hirshberg, E. L., Grissom, C. K., & Brown, S. M. (2018). Echocardiogram-guided resuscitation versus early goal-directed therapy in the treatment of septic shock: A randomized, controlled, feasibility trial. *Journal of Intensive Care*, 6(1).
- Lu, N.-F., Zheng, R.-Q., Lin, H., Shao, J., Yu, J.-Q., & Yang, D.-G. (2015). Improved sepsis bundles in the treatment of septic shock: a prospective clinical study. *Am J Emerg Med*, 33(8), 1045-1049. doi:10.1016/j.ajem.2015.04.031.
- Lu, Y., Zhang, H., Teng, F., Xia, W. J., Sun, G. X., & Wen, A. Q. (2018). Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Intensive Care Medicine*, 33(5), 296-309.
- Nardi, O., Polito, A., Aboab, J., Colin, G., Maxime, V., Clair, B., . . . Annane, D. (2013). StO₂ guided early resuscitation in subjects with severe sepsis or septic shock: a pilot randomised trial. *J Clin Monit Comput*, 27(3), 215-221. doi:10.1007/s10877-013-9432-y.
- Nardi, O., Zavala, E., Martin, C., Nanas, S., Scheeren, T., Polito, A., . . . Annane, D. (2018). Targeting skeletal muscle tissue oxygenation (StO₂) in adults with severe sepsis and septic shock: A randomised controlled trial (OTO-StS Study). *BMJ Open*, 8(3).
- Palizas, F., Dubin, A., Regueira, T., Bruhn, A., Knobel, E., Lazzeri, S., . . . Hernández, G. (2009). Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care*, 13(2), R44. doi:10.1186/cc7767.

- Pan, J., Peng, M., Liao, C., Hu, X., Wang, A., & Li, X. (2019). Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine*, 98(8), e14453.
- ProCESS Investigators, Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Angus, D. C. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 370(18), 1683-1693. doi:10.1056/NEJMoa1401602.
- ProMISe Investigators, Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., Rowan, K. M. (2015). Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess*, 19(97), i-xxv, 1-150. doi:10.3310/hta19970.
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., . . . Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43(3), 304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- Richard, J.-C., Bayle, F., Bourdin, G., Leray, V., Debord, S., Delannoy, B., . . . Guerin, C. (2015). Preload dependence indices to titrate volume expansion during septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 19, 5. doi:10.1186/s13054-014-0734-3.
- Simpson, S. Q., Gaines, M., Hussein, Y., & Badgett, R. G. (2016). Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *Journal of Critical Care*, 36, 43-48.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- Su, L., Tang, B., Liu, Y., Zhou, G., Guo, Q., He, W., Long, Y. (2018). P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂-directed resuscitation does not improve prognosis compared with SvO₂ in severe sepsis and septic shock: A prospective multicenter randomized controlled clinical study. *Journal of Critical Care*, 48, 314-320.
- Tavaré, A., & O'Flynn, N. (2017). Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline. *Br J Gen Pract*, 67(657), 185-186. doi:10.3399/bjgp17X690401.
- Theerawit, P., Na Petvicharn, C., Tangsujaritvijit, V., & Sutherasan, Y. (2018). The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med*, 33(2), 116-120. doi:10.1177/0885066616663169.
- Trof, R. J., Beishuizen, A., Cornet, A. D., de Wit, R. J., Girbes, A. R., & Groeneveld, A. B. (2012). Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock. *Crit Care Med*, 40(4), 1177-1185. doi:10.1097/CCM.0b013e31823bc5f9.
- Yao, Y., Guan, Y., Zhuang, Y., Liu, W., Cui, J., & Sun, Y. (2017). Effects of fluid resuscitation under the guidance of PICCO on the immune function and inflammatory mediator in patients with septic shock. *Biomedical Research (India)*, 28(22), 9722-9725.
- Yu, J., Zheng, R., Lin, H., Chen, Q., Shao, J., & Wang, D. (2017). Global end-diastolic volume index versus CVP goal-directed fluid resuscitation for COPD patients with septic shock: a randomized controlled trial. *American Journal of Emergency Medicine*, 35(1), 101-105.
- Yu, M., Chapital, A., Ho, H. C., Wang, J., & Takanishi, D., Jr. (2007). A prospective randomized trial comparing oxygen delivery versus transcutaneous pressure of oxygen values as resuscitative goals. *Shock*, 27(6), 615-622. doi:10.1097/shk.0b013e31802f0295.

Vasopressoren

Uitgangsvraag

Wat is de optimale vasopressorbehandeling bij patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Start bij patiënten met sepsis met persisterende hypotensie na resuscitatie met kristalloïde vloeistof, noradrenaline als eerste keus vasopressor.

Voeg niet standaard vasopressine of een vasopressine-analoog toe aan de behandeling van patiënten met sepsis.

Overweeg bij patiënten met sepsis bij wie vasopressie geïndiceerd is om naast noradrenaline te starten met vasopressine(-analogen) indien er sprake is van refractaire hypotensie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Behandeling van septische shock bij patiënten met noradrenaline in combinatie met vasopressine(analogen) lijkt niet te leiden tot lagere mortaliteit na 28/30 dagen vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen. De bewijskracht voor deze cruciale uitkomstmaat is laag. Er lijkt ook geen verschil in IC- of ziekenhuisverblijfsduur tussen deze twee groepen.

Tegelijkertijd is er steeds meer bewijs dat tijdens sepsis noradrenaline ook een nadelig immuunmodulerend effect kan hebben (Stolk, 2020). Om die reden blijft het noodzakelijk te blijven zoeken naar alternatieven voor noradrenaline. Naast vasopressine (argipressine, empresine) is ook angiotensine II onderwerp van onderzoek als alternatief of als toevoeging aan de behandeling van patiënten met sepsis met noradrenaline. Gezien het ontbreken van literatuur bij aanvang van de richtlijnontwikkeling is angiotensine II in deze richtlijn niet verder onderzocht. Voor deze middelen is het ook nog niet geheel duidelijk of ze immuunmodulerende effecten hebben in vivo. Naast een keuze voor een van deze aanvullende therapieën is ook het moment van starten; welke bloeddruk, welke hoeveelheid noradrenaline, vaak een punt van discussie.

Voor vasopressine(-analogen) geldt dat het ook nadelige effecten kan hebben, zoals zout- en waterretentie, NO-release, en een toename in pro-coagulante factoren. Verder werd vasopressine gebruik vaak geassocieerd met ischemische complicaties, zowel cardiaal, mesenteriaal als perifere. In de SEPSIS-ACTstudie (Laterre, 2019) werd er echter geen significant verschil gevonden in ischemische complicaties tussen noradrenaline en de groep met combinatietherapie met selepressine. In een zeer recente systematische review en meta-analyse werd voor vasopressine(-analogen) alleen een associatie gevonden met ischemie aan de extremiteiten (Yao, 2020).

In de dubbelblinde gerandomiseerde VANISH trial (Gordon, 2016) werd noradrenaline vergeleken met vroeg toegediende argipressine (tot 0,06 E/min). Er werd gefocused op het voorkomen van orgaanschade (nierfalen) vanwege het potentiële effect hierop dat was gezien in de VASST studie. VANISH heeft een 2x2

factorieel design waarbij beide vasopressoren met en zonder hydrocortison werden gegeven. In aanvulling op de toegewezen vasopressor mochten, open label, aanvullende vasopressoren gegeven worden. Er werd geen verschil gevonden in het voorkomen van nierfalen tussen de groepen, wel was er significant minder nierfunctievervangende therapie nodig in de argipressinegroep in vergelijking met de noradrenalinegroep (25,4% versus 35,3%). Er was geen interactie met steroïde gebruik. Hoewel de resultaten het vroege gebruik van argipressine in plaats van noradrenaline niet ondersteunen, valt een klinisch relevant effect voor vasopressine binnen de mogelijke uitkomsten gezien het betrouwbaarheidsinterval. Er werden een of meer ernstige ongewenste voorvallen waargenomen bij 10,7% van de met argipressine en 8,3% van de met noradrenaline behandelde patiënten. In deze studie was het gebruik van nierfunctievervangende therapie niet vooraf vastgelegd en werd dus gestart naar eigen inzicht. Desondanks zou gezien de dubbelblinde opzet van deze studie dit een belangrijk signaal voor het gebruik van vasopressine kunnen zijn.

Voor noradrenaline met vasopressine(analogen)

Zoals hierboven reeds aangegeven kan noradrenaline catecholaminerge nadelige effecten hebben onder andere op het immuunsysteem. Het gebruik van een non-catecholaminerge vasopressor zoals de directe vasopressine V1a receptor agonist selepressine zou deze nadelige effecten wellicht kunnen verminderen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het gebruik van vasopressine of selepressine noradrenaline-sparende effecten heeft. Het gebruik van vasopressine(-analogen) is echter niet eenduidig wat betreft het moment van starten en de dosering waarmee te starten.

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om naast noradrenaline te starten met een vasopressine-analoog. Tegelijkertijd is er ook geen bewijs dat combinatietherapie per se slechter is voor de patiënt. Wel zijn er aanwijzingen dat combinatietherapie met vasopressine voor minder boezemfibrilleren zorgt bij patiënten met een distributieve shock (McIntyre, 2018), maar zijn er ook aanwijzingen dat het leidt tot meer perifere ischemie (Yao, 2020).

In de meest recente richtlijn van de Surviving Sepsis Campaign (uitgekomen in de autorisatiefase van deze richtlijn) wordt nogmaals duidelijk dat het starten van vasopressine(analogen) in studies wereldwijd varieert. Derhalve suggereert de SSC dat het redelijk lijkt om te starten met vasopressine bij patiënten met een indicatie voor vasopressie en een noradrenaline behoefte in de range van 0,25-0,5 µg/kg/min (Evans, 2021). Gegeven de ontbrekende literatuur hebben we deze suggestie van de SSC als overweging en niet als aanbeveling in deze richtlijn opgenomen.

Vasopressine zal in tegenstelling tot de sympaticomimetische effecten van onder andere noradrenaline en fenylefrine op basis van fysiologische eigenschappen niet leiden tot pulmonale vasoconstrictie. Bij 241 patiënten (31%) uit de VASST trial (Russell, 2008) werd aanvullende hemodynamische monitoring gedaan middels een Swan-Ganz katheter. Behoudens een significant effect op de hartfrequentie (lager in de vasopressine groep) werd er geen verschil gevonden in Cardiac Output of andere perfusiemarkers, in het bijzonder ook geen verschil in pulmonaaldrukken. In deze studie werden patiënten met hartfalen uitgesloten (Gordon, 2012).

Bij patiënten die na een CABG met milrinon werden behandeld werd gebruik gemaakt van noradrenaline of

vasopressine om de milrinone geïnduceerde hypotensie te behandelen. In deze studie zorgde zowel noradrenaline als vasopressine voor herstel van de SVR en PVR. Echter de PVR/SVR ratio was in het voordeel van vasopressine (Yeon, 2006).

Bovenbeschreven bevindingen in verschillende populaties patiënten maakt dat er wellicht groepen sepsispatiënten zijn waarbij behandeling met vasopressine van toegevoegde waarde kan zijn. Patiënten at risk voor het ontwikkelen van boezemfibrilleren, het ontwikkelen van nierfalen en tekenen van pulmonale hypertensie of rechterventrikelfalen zouden wellicht baat kunnen hebben bij het vroegtijdig starten met vasopressine. Het identificeren van de specifieke patiënten waarvoor dit geldt is moeilijk. Per patiënt zullen de mogelijke voor- en nadelen zorgvuldig moeten worden afgewogen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Goede voorlichting en communicatie over behandeldoelen, voor- en nadelen, risico's, monitoring en verwacht resultaat is belangrijk om een goede afweging te maken voor patiënten en naasten. Vasopressoren worden alleen toegediend op een afdeling waar de patiënt bewaakt wordt (IC of medium care). Om naast noradrenaline te starten met vasopressine(-analogen) hoeven er voor de patiënt geen extra maatregelen te worden genomen.

Kosten (middelenbeslag)

Behandeling met noradrenaline aangevuld met vasopressine (-analogen) is geen kostbare behandeling. De kosten van vasopressine (-analogen) liggen wel hoger dan de kosten voor noradrenaline alleen. Gekeken naar bovenbeschreven uitkomstmaten, zal het toevoegen van vasopressine(-analogen) niet leiden tot minder kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het toedienen van vasopressoren op een IC of Medium Care is dagelijkse praktijk. Het toevoegen van een vasopressine(-analoog) aan een behandeling met noradrenaline zal geen probleem zijn. Selepressine is in Nederland niet verkrijgbaar.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het toevoegen van een vasopressine (-analoog) leidt niet tot een verbetering van de mortaliteit. Echter op pathofysiologische gronden kan bij specifieke patiëntpopulaties gekozen worden voor het gebruik van vasopressine.

Tegelijkertijd is er ook geen bewijs dat combinatietherapie per se slechter is voor de patiënt. Wel zijn er aanwijzingen dat combinatietherapie met vasopressine voor minder boezemfibrilleren zorgt bij patiënten met een distributieve shock, maar zijn er ook aanwijzingen dat het leidt tot meer perifere ischemie.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is veel praktijkvariatie in het toedienen van vasopressoren bij sepsis. Na initiële resuscitatie met kristalloïde vloeistof dient bij persisterende hypotensie gestart te worden met vasopressietherapie (farmacologische

vasopressoren) op een bewaakte afdeling. Op dit moment is noradrenaline de vasopressor van eerste keuze (Rhodes, 2017). Het komt echter frequent voor dat het ophogen van noradrenaline niet het gewenste effect op de bloeddruk heeft. Op dat moment wordt nu in de praktijk vaak een tweede vasopressor toegevoegd, hiervoor is echter nog geen bewijs.

De timing van het toevoegen van een ander middel evenals de keuze voor een ander middel zijn sterk afhankelijk van de verschillende patiëntfactoren, zoals bijvoorbeeld aanwezigheid van pulmonale hypertensie, en/of hartfalen.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Behandeling van patiënten met septische shock met noradrenaline in combinatie met vasopressine (analogen) lijkt niet te leiden tot een lagere mortaliteit na 28/30 dagen vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen.</p> <p>Er lijken ook geen verschillen in mortaliteit tussen de middelen terlipressine, vasopressine en selepressine.</p> <p><i>Bronnen: (McIntyre, 2018; Laterre, 2019; Hammond, 2018)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onzeker of behandeling van patiënten met septische shock met noradrenaline in combinatie met vasopressine (analogen) leidt tot een lagere IC-mortaliteit vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen.</p> <p><i>Bronnen: (McIntyre, 2018; Xiao, 2016)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Behandeling van patiënten met septische shock met noradrenaline in combinatie met vasopressine (analogen) lijkt niet te leiden tot een kortere verblijfsduur op de intensive care vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen.</p> <p><i>Bronnen: (McIntyre, 2018)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Behandeling van patiënten met septische shock met noradrenaline in combinatie met vasopressine (analogen) lijkt niet te leiden tot een kortere verblijfsduur in het ziekenhuis vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen.</p> <p><i>Bronnen: (McIntyre, 2018)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er werden geen studies gevonden over de behandeling van patiënten met septische shock met noradrenaline in combinatie met vasopressine (analogen) vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen met reversibiliteit van shock als uitkomstmaat.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische literatuurreview van McIntyre (2018) werd als uitgangspunt genomen voor deze literatuuranalyse, hieruit werden 12 studies geëxcludeerd, zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording inclusief exclusiereden. Er werden drie losse RCT's toegevoegd aan de studies van McIntyre (2018), te weten Laterre (2019), Xiao (2016) en Hammond (2018).

De belangrijkste karakteristieken per studie staan beschreven in tabel 1. De studiepopulaties bestonden uit patiënten met sepsis of septische shock.

Tabel 1 Studiekarakteristieken

Auteur, jaar	Populatie	Interventie	Controle	Open-label catecholamines toegestaan
Lauzier 2006	Septische shock	Vasopressine: 0,04-0,20 U/min	Noradrenaline: 0,1-2,8 µg/kg/min	ja
Albanese 2005	Septische shock en twee of meer orgaan dysfuncties	Terlipressine: 1-mg bolus, daarna 1-mg bolus als MAP <65 mm Hg	Noradrenaline: 0,3 µg/kg, daarna verhogen met 0,3 µ/kg elke 4 min totdat MAP tussen 65-75 mm Hg is	ja
Barzegar 2014	Septische shock	Vasopressine: 0,03 U/min	Noradrenaline: zonodig voor MAP >65 mm Hg	ja
Chen 2017	Acuut respiratoir distress syndroom en septische shock	Terlipressine en noradrenaline: 0,01-0,04 U/min terlipressine en noradrenaline zoals nodig om MAP tussen 65-75 mm Hg te houden.	Noradrenaline: >1 µg/min	ja
Choudhury 2016	Septische shock en cirrose	Terlipressine: 1,3-5,2 µg/min gedurende 24 uur	Noradrenaline: 7,5-60 µg/min	ja
Fonseca Ruiz 2013	Septische shock	Noradrenaline + vasopressine met getitreerde doseringen van 0,01 U/min, daarna verhogen met 0,01 U/min elke 10 min om MAP >65 mm Hg te halen of tot de maximale dosis van 0,04 U/min	Noradrenaline:	Ja

Gordon 2016	Septische shock	Vasopressine: tot aan 0,06 U/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Noradrenaline: tot 12 µg/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Ja
Russell 2008	Septische shock	Vasopressine: 0,01 U/min, daarna titratie tot aan 0,03 U/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Noradrenaline: 5 µg/min tot 15 µg/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Ja
Svoboda 2012	Septische shock	Terlipressine: 4 mg gedurende 24 uur voor 72 uur	Noradrenaline zoveel als nodig	Ja
Russel 2017	Septische shock	Selepressine: 1,25, 2,5, of 3,75 ng/kg/min totdat shock genormaliseerd of een maximum van 7 dagen	Placebo; Open label noradrenaline om MAP > 65 te bereiken	Ja
Morelli 2009	Septische shock	Groep 1: vasopressine: 0,03 U/min continue gedurende 48 uur	Noradrenaline titratie zoveel als nodig	Ja
	Septische shock	Groep 2: terlipressine: 1,3 µg/kg/min continue	Noradrenaline titratie zoveel als nodig	Ja
Xiao 2016	Septische shock	Terlipressine (1.3 mg/kg/h) in combinatie met continue infusie van Noradrenaline	Noradrenaline	Onduidelijk
Laterre 2019	Septische shock (>5 µg/min noradrenaline nodig)	Random toewijzing aan 1 van de 3 dosering regimes met selepressine (start infusie rate van 1,7, 2,5, en 3,5 ng/kg/min. Eerder is noradrenaline toegediend.	Placebo, eerder noradrenaline toegediend	Onduidelijk
Hammond 2018	Septische shock	Vroege gelijktijdige behandeling met vasopressine en noradrenaline	Noradrenaline monotherapie	Ja

MAP=Mean Arterial Pressure

Resultaten

In totaal rapporteerden 14 studies, met in totaal 2.480 patiënten, over IC-mortaliteit en ziekenhuismortaliteit na 28 tot 30 dagen. In totaal was de ziekenhuismortaliteit 35,9% in de noradrenaline + vasopressine groep en 38.2% in de groep die alleen noradrenaline ontving. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de groepen (RR 0,93 (95% BI 0,85 tot 1,03) (figuur 6.2).

Voor IC-mortaliteit waren er ook geen verschillen tussen de groepen (RR 0,80 (BI 0,56 tot 1,16), er was een breed betrouwbaarheidsinterval.

In figuur 3 zijn de resultaten voor mortaliteit opgesplitst voor de verschillende middelen (vasopressine, terlipressine en selepressine).

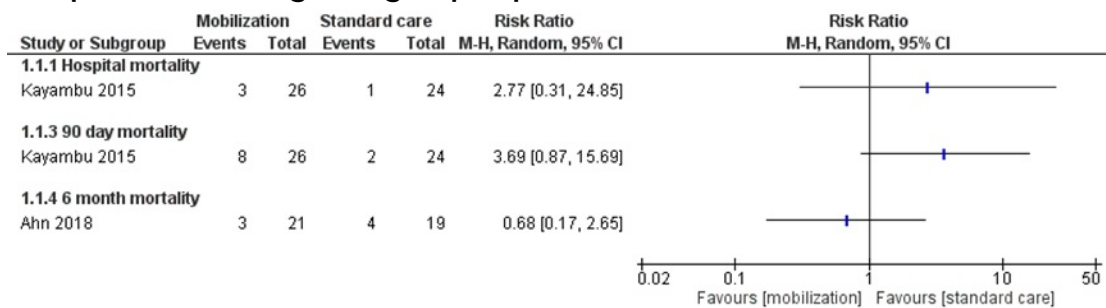
Mortaliteit

Figuur 2 Mortaliteit bij toediening van noradrenaline met of zonder vasopressine(analoog)

Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alvarez et al, 2013	+	+	-	+	+	+	+
Finotto et al, 2006	+	+	-	?	?	?	+
Girard et al, 2008	+	+	-	?	+	+	+
Giraud 2016	+	+	-	+	+	+	+
Karadas 2016	?	?	-	?	+	+	+
Mehta et al, 2012	+	+	-	-	+	+	+
Moon et al, 2015	+	+	-	?	+	+	+
Morris 2016	+	+	-	+	+	+	+
Munro 2017	+	+	-	?	+	+	+
Ono et al, 2011	+	+	-	?	+	+	+
Potharajaroen 2018	+	+	-	+	+	+	+
Schweickert et al, 2009	+	+	-	+	+	+	+
Simons et al, 2016	+	+	-	+	+	+	+
Taguchi et al, 2007	?	?	-	-	+	+	?
Van Rompaey et al, 2012	+	+	-	+	+	+	+

Mortaliteit (relatief risico) bij patiënten met septische shock. NE: noradrenaline; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 3 Mortaliteit op 28/30 dagen bij toediening van noradrenaline met of zonder vasopressine(analoog), subgroepen per middel



Mortaliteit (relatief risico) bij patiënten met septische shock per middel. NE: noradrenaline; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met twee niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (klinische heterogeniteit van de studies) en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (imprecisie). Voor mortaliteit op de IC is nog met één extra niveau afgewaardeerd tot zeer laag vanwege inconsistentie van de resultaten.

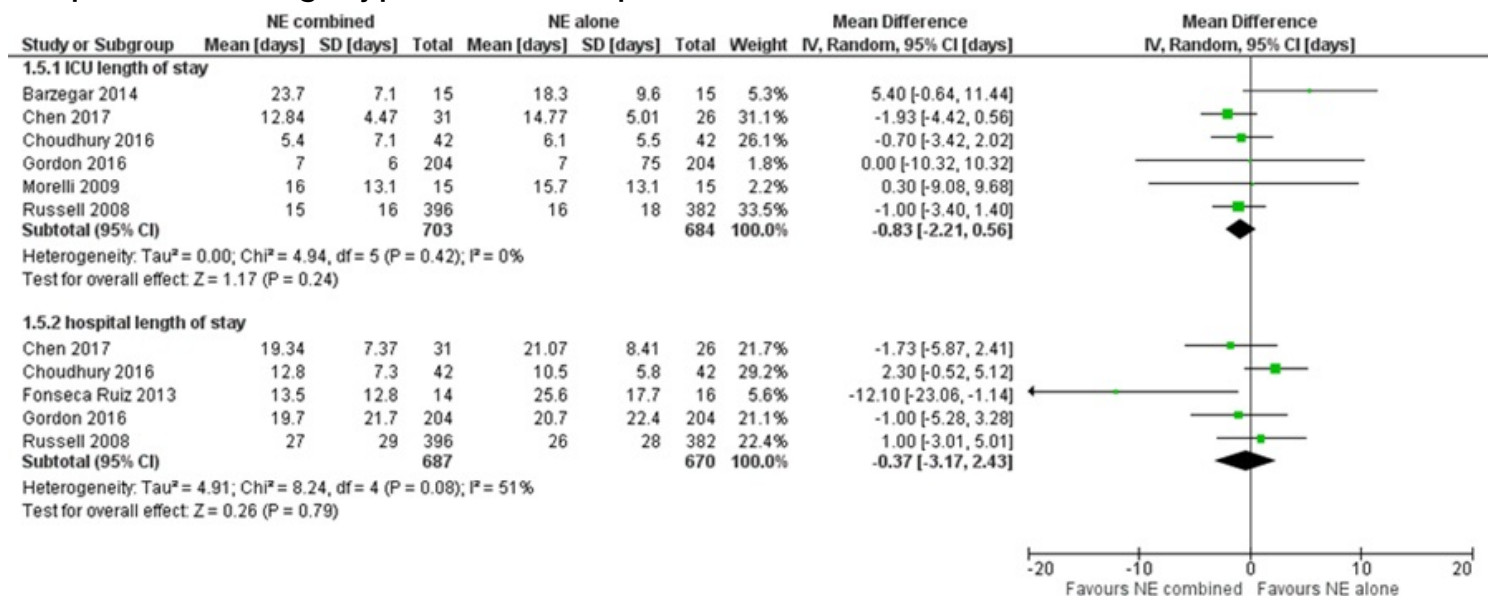
Verblijfsduur op de IC

In totaal rapporteerden zes studies, met in totaal 1.387 patiënten, over IC-verblijfsduur. Gemiddeld was de IC-verblijfsduur in de noradrenaline + vasopressine groep 15 dagen (sd 16) en 15 dagen (sd 18) in de groep die alleen noradrenaline ontving. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de groepen (MD -0,83 (95% BI -2,21 tot 0,56)) (figuur 6.4).

Verblijfsduur in het ziekenhuis

Voor verblijfsduur in het ziekenhuis was er ook geen verschil tussen de groepen (MD -0,37 (BI -3,17 tot 2,43)) (figuur 4).

Figuur 4 Verblijfsduur op de IC en in het ziekenhuis bij toediening van noradrenaline met of zonder vasopressine (analoog) bij patiënten met septische shock



Verblijfsduur in dagen bij patiënten met septische shock. IC=Intensive Care; NE: norepinephrine; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met twee niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (klinische heterogeniteit van de studies) en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van het additioneel toedienen van vasopressine (of een analoog) ten opzichte van noradrenaline alleen bij volwassen patiënten met sepsis of septische shock?

- P:** volwassen patiënten met sepsis of septische shock;
I: noradrenaline plus vasopressine (of een analoog);
C: noradrenaline;
O: mortaliteit, reversibiliteit van shock, intensive-careverblijfsduur en ziekenhuisverblijfsduur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en reversibiliteit van shock voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en ziekenhuis- en intensive-careverblijfsduur voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hanteerde voor mortaliteit 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Voor reversibiliteit van shock als dichotome uitkomstmaat werd de GRADE standaardgrens van 25% gehanteerd. Voor verblijfsduur op de intensive care (IC) werd één dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur twee dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 maart 2020 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde trials (RCT) of systematische literatuur reviews over noradrenaline en vasopressine (of een analoog) bij patiënten met sepsis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 456 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde trials of systematische reviews betreffende de PICO. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 37 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier publicaties, waarvan één systematische literatuur analyse zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Chang, W., Xie, J. F., Xu, J. Y., & Yang, Y. (2018). Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ open*, 8(3).
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. Doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Gordon AC, Wang N, Walley KR, Ashby D, Russell JA. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock. *Chest.* 2012 Sep;142(3):593-605. doi: 10.1378/chest.11-2604. PMID: 22518026.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ; VANISH Investigators. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Aug 2;316(5):509-18. doi: 10.1001/jama.2016.10485. PMID: 27483065.
- Hammond DA, Ficek OA, Painter JT, et al. Prospective Open-label Trial of Early Concomitant Vasopressin and Norepinephrine Therapy versus Initial Norepinephrine Monotherapy in Septic Shock. *Pharmacotherapy.* 2018;38(5):531-538. Doi:10.1002/phar.2105.
- Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al. Effect of Selepressin versus Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial (published online ahead of print, 2019 Oct 2) (published correction appears in *JAMA.* 2019 Oct 15;:). *JAMA.* 2019;322(15):1476-1485. doi:10.1001/jama.2019.14607.
- McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1889-1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528. PMID: 29801010; PMCID: PMC6583502.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):877-87. doi: 10.1056/NEJMoa067373. PMID: 18305265.
- Schumann, J., Henrich, E. C., Strobl, H., Prondzinsky, R., Weiche, S., Thiele, H., ... & Unverzagt, S. (2018). Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Stolk R, van der Pasch E, Naumann F, et al. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense During Sepsis (published online ahead of print, 2020 Jun 10). *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;10.1164/rccm.202002-0339OC. doi:10.1164/rccm.202002-0339OC.
- Xiao X, Zhang J, Wang Y, et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res.* 2016;200(1):274-282. doi:10.1016/j.jss.2015.07.016.
- Yao RQ, Xia DM, Wang LX, et al. Clinical Efficiency of Vasopressin or Its Analogs in Comparison With Catecholamines Alone on Patients With Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:563. Published 2020 May 6. doi:10.3389/fphar.2020.00563.
- Jeon Y, Ryu JH, Lim YJ, Kim CS, Bahk JH, Yoon SZ, Choi JY. Comparative hemodynamic effects of vasopressin and norepinephrine after milrinone-induced hypotension in off-pump coronary artery bypass surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jun;29(6):952-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.02.032. Epub 2006 May 3. PMID: 16675238.

Inotropica

Uitgangsvraag

Wat is de optimale inotropische behandeling bij patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Behandel patiënten met sepsis en een indicatie voor inotropie met dobutamine of een fosfodiësteraseremmer, er is geen voorkeursmiddel.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Behandeling van septische shock bij patiënten met dobutamine lijkt niet te leiden tot een lagere mortaliteit vergeleken met behandeling met enoximon. Dit is gebaseerd op één kleine RCT in patiënten met sepsis en daardoor is de kwaliteit van het bewijs laag. Het is onduidelijk (GRADE zeer laag) of er een verschil is tussen behandeling met dobutamine vergeleken met enoximon op IC-verblijfsduur.

Er werden geen artikelen geïnccludeerd over andere fosfodiësteraseremmers. Echter, zowel milrinon als enoximon remmen de afbraak van cAMP, waardoor de intracellulaire cAMP concentratie stijgt en de cAMP-PKA pathway wordt geactiveerd. Hierdoor ontstaan hogere piek concentraties Ca^{++} tijdens de systole waardoor de myocardiale kracht toeneemt (Farah, 1984). Om die reden hebben we de gevonden resultaten uit de studie van Kern gemeend te kunnen extrapoleren naar de groep van de fosfodiësteraseremmers.

Myocardiale disfunctie wordt frequent gezien bij patiënten met septische shock. Naast een verminderde systolische (linker) ventrikelfunctie treedt ook diastolische disfunctie vaak op. Voor patiënten met tekenen van een verminderde weefselperfusie in combinatie met een verminderde ventrikelfunctie, zonder aanwijzingen voor hypovolemie, is het starten van inotropie gerechtvaardigd. Momenteel worden met name dobutamine en fosfodiësteraseremmers zoals enoximon en milrinon gebruikt. Beide middelen kennen echter ook bijwerkingen zoals een verhoogde incidentie van aritmieën en hypotensie.

In een recente meta-analyse in patiënten met verminderde *cardiac output*/*cardiogene shock* (Mathew, 2019) was het voorkomen van een aritmie de meest voorkomende bijwerking van de behandeling met verschillende inotrope middelen (33% in de dobutamine groep, 29% in de milrinon groep; OR 1,78 (95% BI 0.85 tot 3.76). Andere bijwerkingen werden niet gerapporteerd.

Welk inotropicum de voorkeur krijgt in de behandeling en wanneer een inotropicum gestart moet worden hangt af van de circulatoire toestand. Zo heeft dobutamine een korte halfwaardetijd, maar is het gebruik geassocieerd met het voorkomen van tachyarritmieën, met name bij hoge doseringen vasopressie met een hoge beta-adrenerge component. Tegelijkertijd is het bekend dat de fosfodiësteraseremmers hypotensie kunnen veroorzaken en daarmee de vasopressiebehoefte kunnen doen toenemen.

Wereldwijd wordt ook frequent gebruik gemaakt van levosimendan als inotropicum. Van deze calcium sensitizer is in recente meta-analyses echter geen verschil gezien in mortaliteit ten opzichte van behandeling met een ander inotropicum of placebo in patiënten met septische shock of cardiogene shock (Chang, 2018;

Schumann, 2018). Levosimendan wordt echter in Nederland niet als inotropicum gebruikt en is derhalve niet meegenomen in de literatuurselectie en de aanbevelingen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Goede voorlichting en communicatie over behandeldoelen, voor- en nadelen, risico's en verwacht resultaat is belangrijk om een goede afweging te maken voor patiënten en naasten. Ter verbetering van *cardiac output* kan inotropie worden gestart. Inotropie wordt alleen toegediend op een afdeling waar de patiënt bewaakt wordt, zoals een medium care of IC.

Kosten (middelenbeslag)

Behandeling met inotropie is geen kostbare behandeling in de setting van een IC-opname in Nederland. De kosten van fosfodiësteraseremmers liggen wel hoger dan de kosten voor dobutamine.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Geen bijzonderheden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Indien er sprake is van hypoperfusie ondanks een adequate volume status, en er zijn aanwijzingen voor een verminderde systolische cardiale functie (bijvoorbeeld bevestigd middels echocardiografie), dan kan behandeling met inotropie aangewezen zijn.

Op basis van de huidige literatuur en overige overwegingen is er echter geen voorkeur voor dobutamine of een fosfodiësteraseremmer zoals enoximon en milrinon. Zoals beschreven is de werking van beide middelen farmacologisch gelijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Het gebruik van positief inotrope middelen is frequent nodig bij patiënten met sepsis en een verminderde cardiale functie. Voor het gebruik van inotropica geldt momenteel dat dobutamine in de internationale *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) van 2016 wordt aanbevolen als het middel van eerste keus bij patiënten met sepsis. Over het gebruik van fosfodiësteraseremmers zoals enoximon en milrinon evenals de calcium-sensitizer levosimendan worden op dat moment gezien de beperkte literatuur en de kosten van levosimendan geen aanvullende adviezen gegeven.

Conclusies

Laag GRADE	Behandeling van septische shock bij patiënten met enoximon lijkt niet te leiden tot een lagere mortaliteit vergeleken met behandeling met dobutamine. <i>Bronnen: (Kern, 2001)</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de behandeling van septische shock bij patiënten met enoximon vergeleken met behandeling met dobutamine een verschil geeft in verblijfsduur op de IC . <i>Bronnen: (Kern, 2001)</i>
- GRADE	Er werden geen studies gevonden over de behandeling van patiënten met septische shock met fosfodiësteraseremmers vergeleken met behandeling met dobutamine met reversibiliteit van shock als uitkomstmaat.
- GRADE	Er werden geen studies gevonden over de behandeling van patiënten met septische shock met fosfodiësteraseremmers vergeleken met behandeling met dobutamine met ziekenhuisverblijfsduur als uitkomstmaat.

Samenvatting literatuur

Beschrijving en resultaten studie

Kern (2001) onderzocht in een RCT het effect van dobutamine in vergelijking met enoximon in twee groepen van in totaal 50 septische shock patiënten binnen 12 uur na de start van de shock. In beide groepen viel één patiënt uit vanwege complicaties, de analyse werd uitgevoerd in 48 patiënten. Alle patiënten lagen op de IC en kregen mechanische beademing en ontvingen een continue infusie met fentanyl en flunitrazepam. Een ander inclusiecriteria was een arteriële zuurstofspanning tussen de 80 en 140 mmHg en arteriële CO₂ spanning tussen de 35 en 50 mmHg. Alle patiënten kregen conventionele vloeistoffen toegediend volgens protocol en waren hemodynamisch stabiel.

Het primaire doel van de studie was de impact op hepato-splanchnische perfusie en de hepato-splanchnische functie, dit zijn echter geen relevante uitkomstmaten voor deze richtlijnmodule en zijn daarom niet meegenomen. De studie had onvoldoende power voor de uitkomstmaten mortaliteit en verblijfsduur.

Mortaliteit

In de enoximon groep overleden 12 van de 24 patiënten, de mortaliteit was 50%, in de dobutamine groep was dit 54% (13 van de 24), dit is een niet significant verschil. Het is onduidelijk hoelang de patiënten zijn gevolgd voor deze uitkomstmaat.

Verblijfsduur op de IC

In de enoximon groep was de verblijfsduur op de IC 20 dagen (range 10 tot 33) en in de dobutaminegroep was dit 18 dagen (range 6 tot 28), dit is een niet significant verschil. Mogelijk gaat dit om de verblijfsduur voorafgaand aan de behandelingen, dit wordt namelijk genoemd bij de patiëntkarakteristieken, voor andere klinische uitkomstmaten in de studie van Kern (2001) was de follow-up duur slechts 48 uur.

Ziekenhuisverblijfsduur

Ziekenhuisverblijfsduur werd in de geïncludeerde studies niet beschreven als uitkomstmaat.

Reversibiliteit van shock

Reversibiliteit van shock werd in de geïncludeerde studies niet als uitkomstmaat gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met twee niveaus afgewaardeerd tot GRADE laag vanwege een zeer kleine studie grootte voor deze uitkomstmaat (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verblijfsduur op de IC is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met drie niveaus afgewaardeerd tot GRADE zeer laag vanwege een onduidelijke selectieve uitkomstmaat en een zeer kleine studie grootte voor deze uitkomstmaat (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten ziekenhuisverblijfsduur en reversibiliteit van shock kon niet worden bepaald door gebrek aan data.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van het toedienen van fosfodiësteraseremmers ten opzichte van dobutamine bij volwassenen met sepsis of septische shock?

- P:** volwassen patiënten met sepsis of septische shock;
I: fosfodiësteraseremmers (milrinon, enoximon);
C: dobutamine;
O: mortaliteit, reversibiliteit van shock (*time to shock reversal*), intensive-careverblijfsduur en ziekenhuisverblijfsduur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en reversibiliteit van shock voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur en ziekenhuisverblijfsduur voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hanteerde voor mortaliteit 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Voor reversibiliteit van shock als dichotome uitkomstmaat werd de GRADE-standaardgrens van 25% gehanteerd, voor *time to shock reversal* werd één dag aangehouden. Voor verblijfsduur op de intensive care (IC) werd één dag als een klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekhuisverblijfsduur twee dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 maart 2020 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde trials (RCT) of systematische literatuur reviews over dobutamine en fosfodiësteraseremmers bij patiënten met sepsis of kritisch zieke patiënten (op de IC). De

zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 253 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde trials of systematische reviews betreffende de PICO. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.

Farah AE, Alousi AA, Schwarz RP Jr. Positive inotropic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1984;24:275-328. doi: 10.1146/annurev.pa.24.040184.001423. PMID: 6329076.

Kern, H., Schröder, T., Kaulfuss, M., Martin, M., Kox, W. J., & Spies, C. D. (2001). Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Critical care medicine*, 29(8), 1519-1525.

Nierfunctievervangende therapie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale vorm van nierfunctievervangende therapie (*renal replacement therapy, RRT*) bij patiënten met septische acute nierschade (*acute kidney injury, AKI*)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de optimale modaliteit van nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?
2. Wat is de optimale timing om te beginnen met nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?
3. Wat is de optimale dosering van nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?
4. Wat is de optimale antistollingsbehandeling bij nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Nierfunctievervangende therapie: modaliteit

Uitgangsvraag

Wat is de optimale modaliteit van nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?

Aanbeveling

Beschouw intermitterende hemodialyse en continue nierfunctievervangende therapie als complementaire behandelingen voor patiënten met sepsis.

Geef de voorkeur aan continue nierfunctievervangende therapie bij hemodynamisch instabiele patiënten met sepsis.

Overweeg intermitterende hemodialyse bij patiënten met sepsis met een contra-indicatie voor systemische antistolling en waarbij continue nierfunctievervangende therapie met regionale citraat antistolling niet uitvoerbaar is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

RRT kan intermitterend (IHD) en continu (CRRT) op een aantal manieren worden uitgevoerd. In tegenstelling tot bijvoorbeeld Franse en Duitse IC's wordt op de Nederlandse IC's vrijwel uitsluitend CRRT toegepast. Tot op heden is niet duidelijk wat de optimale behandelmethode is. Er is daarom literatuuronderzoek verricht naar de optimale modaliteit.

IHD versus CRRT is een oude discussie. Er zijn geen goede studies die hebben kunnen aantonen dat de ene techniek beter is dan de andere. Beide technieken zijn over de jaren steeds verder verbeterd en de wereldwijde consensus is dat beide technieken complementair zijn. De theoretische voordelen van CRRT ten opzichte van IHD zijn samengevat in tabel 4. De vergelijking tussen continue en intermitterende RRT is niet specifiek beschreven bij patiënten met sepsis, maar wel bij ernstig zieke patiënten op de IC. Bij analyse van deze studies blijkt bij de meerderheid van de patiënten ook sprake van sepsis (65%) met of zonder shock. In deze studies waren er geen klinisch relevante verschillen in herstel van nierfunctie tussen beide modaliteiten. Door de zeer lage bewijskracht konden de cruciale uitkomstmaat mortaliteit en de uitkomstmaten IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur van nierfunctievervangende therapie geen richting geven aan de besluitvorming.

Tabel 4 Vergelijking van voor- en nadelen tussen CRRT en IHD

Modality	Potential setting in AKI	Advantages	Disadvantages
IHD	Hemodynamically stable	Rapid removal of toxins and low-molecular-weight substances Allows for "down time" for diagnostic and therapeutic procedures Reduced exposure to anticoagulation Lower costs than CRRT	Hypotension with rapid fluid removal Dialysis disequilibrium with risk of cerebral edema Technically more complex and demanding
CRRT	Hemodynamically unstable Patients at risk of increased intracranial pressure	Continuous removal of toxins Hemodynamic stability Easy control of fluid balance No treatment-induced increase of intracranial pressure User-friendly machines	Slower clearance of toxins Need for prolonged anticoagulation Patient immobilization Hypothermia Increased costs

Bron: Kidney International Supplements (2012) 2, 89–115

Het is belangrijk om te beseffen dat de meeste studies inmiddels meer dan 15 jaar oud zijn en dat geen van de studies voldaan hebben aan de powerberekening. De meest recente studie includeerde patiënten van jan 2002 tot oktober 2007 (Schefold, 2014). Alle studies hadden problemen met het includeren van patiënten waardoor alle studies 'underpowered' zijn. De grootste studie is de multicenter studie van Vinsonneau (2006) waarin ondanks deelname van 21 ziekenhuizen in 4 jaar tijd slechts 359 patiënten werden geïncludeerd. Verder valt op dat er cross-over optreedt tussen de modaliteiten in de eerste dagen na randomisatie (Vinsonneau, 2006; Schefold, 2014; Lins, 2009). De belangrijkste reden om te switchen van IHD naar CRRT was hemodynamische instabiliteit. De belangrijkste reden om te switchen van CRRT naar IHD was recidiverend stollen van hemofilter of contra-indicatie voor systemische antistolling bij ernstig gestoorde stolling of diepe trombocytopenie. Visonneau (2006) beschrijft in zijn studie speciale maatregelen voor het optimaliseren van hemodynamische stabiliteit tijdens IHD: dialysaat met hoge natrium concentratie (150 mmol/L) en lage temperatuur (35°C), isovolemisch aansluiten (NaCl 0,9%) en dialyse sessies van gemiddeld 5 uur. Opvallend is dat in de gerandomiseerde studies over timing en dosis van RRT vaak beiden technieken door elkaar heen worden gebruikt. Dit geldt ook voor de twee multicenter gerandomiseerde studies over septische AKI en timing van RRT (Barbar, 2018; Gaudry, 2018). In de studie van Barbar (2018) kreeg 37% uitsluitend CRRT, 27% uitsluitend IHD en 16% een combinatie van beide technieken. In de studie van Gaudry (2018) kreeg 37% uitsluitend CRRT, 39% uitsluitend IHD en 25% een combinatie van beide technieken. De keuze van de techniek werd overgelaten aan de behandelend arts.

Voor modaliteit van behandeling is de totale bewijskracht, de laagste bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten, laag. Uit de literatuur komt geen voorkeur van een van beide modaliteiten naar voren. Hier ligt een kennislacune. Op basis van de beschreven cross-over in de studies lijkt bij hemodynamisch instabiele patiënten continue RRT beter verdragen te worden en intermitterende behandeling het voordeel te hebben dat deze behandeling zonder continue systemische antistolling uitgevoerd kan worden. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze studies dateren van voor de continue RRT met regionale citraat-antistolling. De keuze voor een van beide modaliteiten zou daarom gebaseerd moeten worden op andere overwegingen zoals de voor- en nadelen beschreven in tabel 7.4 in relatie tot de specifieke patiënt. Chronische dialysepatiënten met sepsis zijn niet onderzocht, maar het is aannemelijk dat de aanbevelingen ook voor deze populatie van toepassing zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De waarden en voorkeuren van patiënten ten aanzien van continue RRT ten opzichte van IHD zijn niet

onderzocht en onbekend. Goede voorlichting en communicatie over behandeldoelen, voor- en nadelen, risico's en verwacht resultaat is belangrijk om een goede afweging te maken voor patiënten en naasten.

Tijdens continue RRT kan het mobiliseren van patiënt bemoeilijkt worden door het optreden van drukalarmen van het extracorporale circuit, in het bijzonder wanneer de dialysekatheter in de v. femoralis is ingebracht. Dit kan ertoe leiden dat hierdoor de patiënt bedgebonden is en niet in de stoel gemobiliseerd kan worden. Het is dus aannemelijk dat patiënten bij afwezigheid van voordeel op morbiditeit of mortaliteit niet de voorkeur geven aan continue behandeling.

Kosten (middelenbeslag)

Over het algemeen wordt aangenomen dat CRRT duurder is dan IHD. Deze aanname is gebaseerd op oudere observationele studies. Voor IHD zijn de materiaalkosten lager aangezien de dialyse machines ook buiten de IC worden gebruikt en de kosten van dialyse vloeistof aanzienlijk lager is dan de CRRT-substitutievloeistof. Wanneer CRRT wordt uitgevoerd door het IC-personeel zal dit wellicht in personele kosten lager zijn dan IHD waarbij per dialyse behandeling een dialyse verpleegkundige nodig is. Verder zijn er aanwijzingen dat IHD in de acute fase van AKI resulteert in meer chronische dialyse op lange termijn, waarmee een eventuele kostenbesparing van IHD versus CRRT weer wegvalt (Bellomo, 2014; James, 2011).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

CRRT wordt uitgevoerd door de intensive care-verpleegkundige en dit kan gecombineerd worden met andere taken. IHD wordt uitgevoerd door een dialyseverpleegkundige. Tijdens IHD op de IC kan de dialyseverpleegkundige geen andere taken doen. Een IHD-behandeling op de IC is dus een niet efficiënte belasting voor het dialysepersoneel.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

IHD versus CRRT is een oude discussie. Er zijn geen goede studies die hebben kunnen aantonen dat de ene techniek beter is dan de andere. Beide technieken zijn over de jaren steeds verder verbeterd en de wereldwijde consensus is dat beide technieken complementair zijn. Het inzetten van IHD of CRRT wordt niet alleen bepaald door patiënt factoren (bijvoorbeeld shock) maar ook door organisatorische factoren (machines, personeel).

Opvallend in de studies is dat bij hemodynamisch instabiele patiënten IHD werd omgezet in CRRT indien IHD niet werd verdagen, en dat CRRT werd omgezet in IHD bij ernstige contra-indicatie voor systemische antistolling, en geen mogelijkheid om CRRT met regionale citraat antistolling.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute nierschade (*acute kidney injury*, AKI) is de moderne term voor een plotseling verslechterende nierfunctie en wordt geclassificeerd volgens de KDIGO (voorheen RIFLE en AKIN) consensus classificatie. Bij septische AKI treedt de acute verslechtering van de nierfunctie op als gevolg van sepsis. Logischerwijs beschrijft septische AKI een syndroom waarbij voldaan wordt aan de consensus definities van zowel sepsis als AKI (Bellomo, 2017). Een deel van de patiënten met septische AKI heeft nierfunctievervangende therapie

(*renal replacement therapy*, RRT), hetgeen geassocieerd is met een hoge morbiditeit, mortaliteit en zorgkosten. RRT kan intermitterend (IHD) en continu (CRRT) worden uitgevoerd. CRRT wordt alleen op de IC toegepast, onafhankelijk van dialysemedewerkers. In Nederland wordt op de IC's vrijwel uitsluitend CRRT toegepast. In andere landen (bijvoorbeeld Duitsland en Frankrijk) wordt op de IC veelvuldig IHD toegepast. Het is momenteel nog onduidelijk of RRT-modaliteit van invloed is op de klinische uitkomsten van patiënten met sepsis.

Conclusies

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op ziekenhuismortaliteit ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI.</p> <p><i>Bronnen: (Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op intensive-care mortaliteit ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI.</p> <p><i>Bronnen: (Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er lijkt geen verschil te zijn in herstel van nierfunctie tussen continue nierfunctievervangende therapie en intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI.</p> <p><i>Bronnen: (Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op intensive-care verblijfsduur ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI.</p> <p><i>Bronnen: (Lins, 2009; Schefold, 2014.)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op ziekenhuisverblijfsduur ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI.</p> <p><i>Bronnen: (Lins, 2009; Schefold, 2014.)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de continue modaliteit effect heeft op duur van nierfunctievervangende therapie ten opzichte van de intermitterende modaliteit bij patiënten met septische AKI.</p> <p><i>Bronnen: (Schefold, 2014)</i></p>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

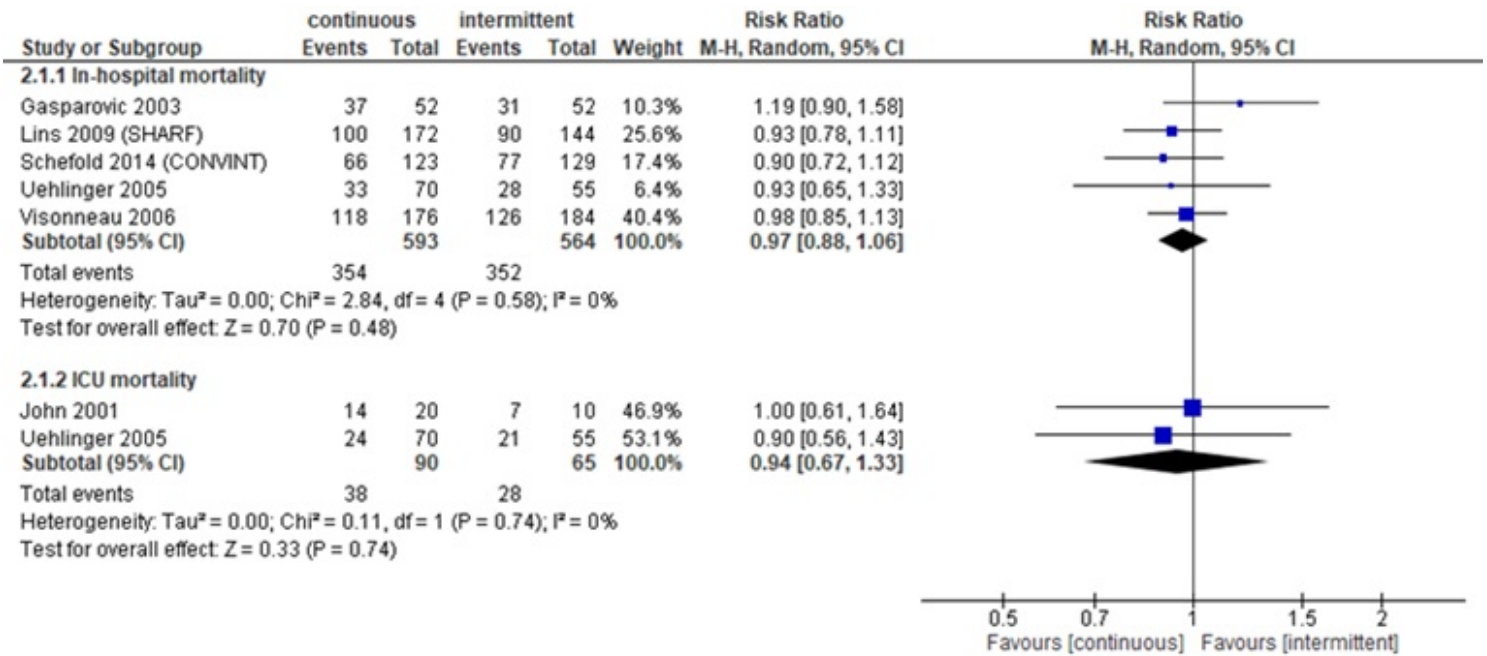
Drie publicaties zijn gebruikt voor de literatuuranalyse van deelvraag 1, modaliteit. Een directe vergelijking tussen continue en intermitterende RRT werd niet gevonden in een sepsispopulatie. Er is daarom uitgebreid naar ernstig zieke patiënten met AKI. In de Cochrane review van Rabindranath (2007) werden continue en intermitterende RRT vergeleken bij volwassenen met AKI. Mortaliteit, herstel van nierfunctie en verblijfsduur in ziekenhuis of IC werden hierin beschreven op basis van 15 trials met in totaal 1550 patiënten. Studies uit deze SR waarbij patiëntinclusie was afgesloten voor het jaar 2000 werden niet meegenomen in de analyse, zodat 3 RCT's overbleven: Gasparovic, 2003; Uehlinger, 2005; Visonneau, 2006. Daarnaast onderzocht Lins (2009) het verschil tussen de 2 modaliteiten bij ernstig zieke volwassenen met acuut nierfalen die waren opgenomen op de IC. In totaal werden 316 patiënten gerandomiseerd; de meerderheid van de geïncludeerde patiënten (65%) had sepsis. Schefold (2014) randomiseerde 252 ernstig zieke patiënten met AKI in de CONVINT-trial. Ook in deze studie had de meerderheid van de patiënten (> 65%) ernstige sepsis/septische shock.

Resultaten

Mortaliteit

In de SR van Rabindranath (2007) werd mortaliteit apart beschreven als ziekenhuis- en IC-mortaliteit. Lins (2009) en Schefold (2014) rapporteerden alleen ziekenhuismortaliteit. Bij 593 patiënten die continue RRT (CRRT) ondergingen en 564 patiënten die intermitterende hemodialyse (IHD) ondergingen in 5 studies werd voor ziekenhuismortaliteit een RR van 0,97 gevonden (95% BI van 0,88 tot 1,06). Voor IC-mortaliteit werd in 2 studies bij 90 patiënten met CRRT versus 65 patiënten met IHD een RR gevonden van 0,94 (95% BI van 0,67 tot 1,33). Deze verschillen waren niet klinisch relevant (figuur 1).

Figuur 1 Mortaliteit bij continue versus intermitterende RRT



Mortaliteit (relatief risico) van ernstig zieke patiënten in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014

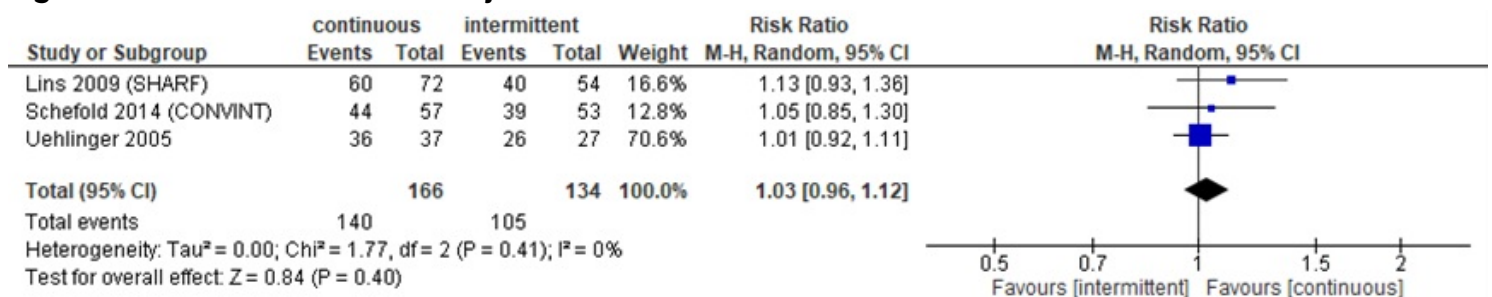
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Voor zowel ziekenhuis- als IC-mortaliteit is de bewijskracht met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid), de beperkte populatieomvang en overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

Herstel van nierfunctie

Herstel van nierfunctie (figuur 2) werd gerapporteerd in 3 studies bij 166 patiënten met CRRT en 134 patiënten met IHD. Bij elkaar genomen werd geen verschil gevonden met een RR van 1,03 (95% BI 0,96 tot 1,12).

Figuur 2 Herstel van nierfunctie bij continue versus intermitterende RRT



Herstel van nierfunctie (relatief risico) bij ernstig zieke patiënten in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel van nierfunctie is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 2 niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege de beperkte populatieomvang (imprecisie) en vanwege de extrapolbaarheid (indirectheid).

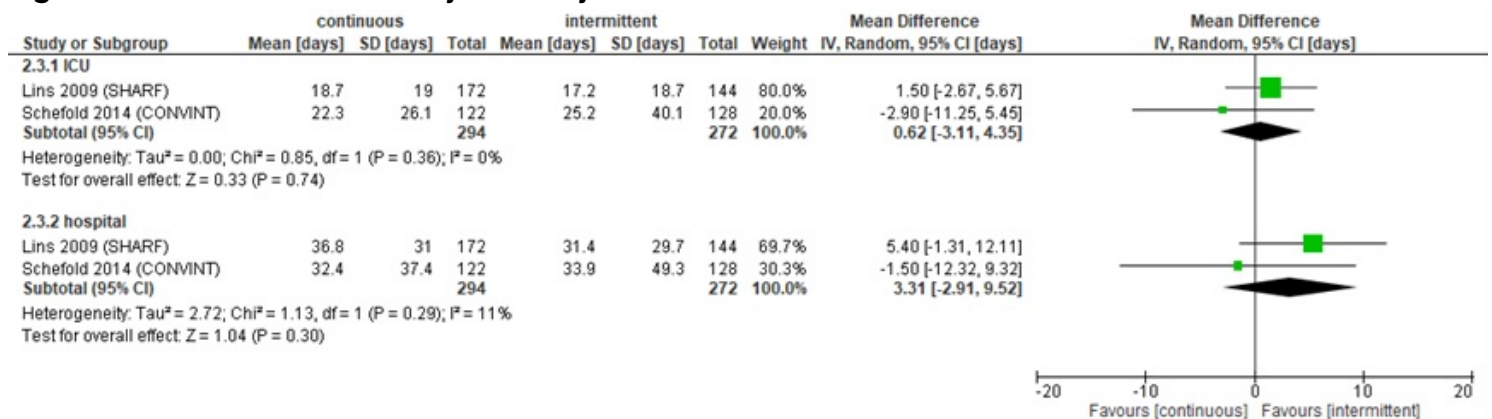
Verblijfsduur op de IC

Verblijfsduur op de IC werd gerapporteerd in de RCT's van Lins (2009) en Schefold (2014). Bij in totaal 294 versus 272 patiënten werd een gemiddeld verschil gevonden van 0,62 dagen, met een 95% BI van -3,11 tot 4,35, zoals weergegeven in figuur 7.3.

Verblijfsduur in het ziekenhuis

Ook voor verblijfsduur in het ziekenhuis werd in dezelfde studies geen significant verschil gevonden met een gemiddeld verschil van 3,31 dagen in het voordeel van IHD, met een 95% BI van -2,91 tot 9,52 (figuur 3).

Figuur 3 IC- en ziekenhuisverblijfsduur bij continue versus intermitterende RRT



Verblijfsduur (gemiddeld verschil) van ernstig zieke patiënten in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Lins, 2009; Schefold, 2014

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten IC-verblijfsduur en ziekenhuisverblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is in beide gevallen met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege de beperkte populatieomvang, de extrapolbaarheid (indirectheid) en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (imprecisie).

Duur van RRT

Slechts een studie beschreef de duur van RRT bij continue versus intermitterende RRT. Schefold (2014) rapporteerde 13,7±17,9 dagen voor continue RRT bij 122 patiënten, en 17,2±37,1 dagen bij 128 patiënten met intermitterende RRT. Dit resulteerde in een gemiddeld verschil van -3,50 in het voordeel van continue RRT, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -10,67 tot 3,67.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van RRT is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom

op hoog. Er is met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid omdat de studies ook patiënten zonder sepsis beschreven), de beperkte populatieomvang en overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om deze vraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de optimale modaliteit van RRT bij patiënten met septische AKI?

- P:** volwassen patiënten met septische AKI;
- I:** continue RRT;
- C:** intermitterende RRT;
- O:** mortaliteit, herstel van nierfunctie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, duur van RRT.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en herstel van nierfunctie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009), en 25% voor de overige dichotome uitkomstmaten. Voor verblijfsduur op de intensive care (IC), duur van RRT en RRT-vrije dagen werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekhuisverblijfsduur 2 dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 28 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur voor deelvraag 1, 2 en 3. Omdat er weinig literatuur beschikbaar is over RRT, is de populatie uit de PICO uitgebreid met ernstig zieke IC-patiënten. Wanneer voldoende studies beschikbaar waren om een deelvraag te beantwoorden in een sepsispopulatie, dan werden alleen sepsis studies geïncludeerd.

De literatuur-zoekactie leverde 521 treffers op. Op basis van titel en abstract werden voor deelvraag 1 op basis van titel en abstract 9 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

In de literatuuranalyse van deelvraag 1 (RRT-modaliteit) zijn twee RCT's en een systematische review van RCT's opgenomen over continue versus intermitterende RRT bij ernstig zieke patiënten op de IC, waaronder patiënten met sepsis en septische shock.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie J, Eraldi JP, Rigaud JP, Levy B, Siami S, Louis G, Bouadma L, Constantin JM, Mercier E, Klouche K, du Cheyron D, Piton G, Annane D, Jaber S, van der Linden T, Blasco G, Mira JP, Schwebel C, Chimot L, Guiot P, Nay MA, Meziani F, Helms J, Roger C, Louart B, Trusson R, Dargent A, Biquet C, Quenot JP; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1431-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213. PubMed PMID: 30304656.
- Bellomo R, Schneider AG. The real cost of conventional hemodialysis in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2014;42(4):990-991. doi:10.1097/CCM.0000000000000076.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lankadeva Y, Vaara ST, Schneider A. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017 Jun;43(6):816-828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7. Epub 2017 Mar 31. Review. PubMed PMID: 28364303.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkle M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail*. 2003 Sep;25(5):855-62. PubMed PMID: 14575293.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thierry G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 1;198(1):58-66. doi: 10.1164/rccm.201706-1255OC. PubMed PMID: 29351007.
- James, M. T., Tonelli, M., & Alberta Kidney Disease Network. Financial aspects of renal replacement therapy in acute kidney injury. In *Seminars in dialysis* 2011;24(2):215-219. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
- James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, Wald R, Zappitelli M, Pannu N. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):673-85. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.350. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23518195.
- Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J; SHARF investigators. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):512-8. doi: 10.1093/ndt/gfn560. Epub 2008 Oct 14. PubMed PMID: 18854418.
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD003773. Review. PubMed PMID: 17636735.
- Schefold JC, von Haehling S, Pischowski R, Bender T, Berkmann C, Briegel S, Hasper D, Jörres A. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014 Jan 10;18(1):R11. doi: 10.1186/cc13188. PubMed PMID: 24405734; PubMed Central PMCID: PMC4056033.
- Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, Mohaupt MG, Vogt B, Rothen HU, Regli B, Takala J, Frey FJ. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial*

Transplant. 2005 Aug;20(8):1630-7. Epub 2005 May 10. PubMed PMID: 15886217.

Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF; Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. Lancet. 2006 Jul 29;368(9533):379-85. PubMed PMID: 16876666.

Nierfunctievervangende therapie: timing

Zie de module startcriteria in de richtlijn Nierfunctievervangende therapie bij kritisch zieke IC-patiënten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-06-2024

Laatst geautoriseerd : 18-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Nierfunctievervangende therapie: dosering

Zie de module [dosering van CRRT](#) in de richtlijn Nierfunctievervangende therapie bij kritisch zieke IC-patiënten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-06-2024

Laatst geautoriseerd : 18-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Nierfunctievervangende therapie: antistolling

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antistollingsbehandeling bij nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?

Aanbeveling

Kies bij nierfunctievervangende therapie voor patiënten met sepsis op de intensive care bij voorkeur voor regionale antistolling met citraat, tenzij citraat niet adequaat gemetaboliseerd kan worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

RRT kan met verschillende antistollingsstrategieën worden uitgevoerd en tot op heden is niet duidelijk wat de optimale methode is. Er is daarom literatuuronderzoek verricht naar de optimale antistollingsstrategie.

De vergelijking tussen regionale (citraat) en systemische (heparine) antistolling is uitgewerkt in een aantal gerandomiseerde trials in ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen, vanwege het ontbreken van literatuur in een sepsispopulatie. Door de zeer lage bewijskracht is het onduidelijk of er verschillen zijn in de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en herstel van nierfunctie tussen de antistollingsstrategieën. Het is niet waarschijnlijk dat er in de nabije toekomst een studie zal verschijnen waarin dit duidelijk wordt.

IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT werden niet beschreven in de literatuur. De totale bewijskracht, de laagste bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten, is zeer laag. Op basis van de literatuur kan geen richting worden gegeven aan de besluitvorming. Hier ligt een kennislacune. Er is meer onderzoek nodig bij patiënten met sepsis, om uitsluitsel te krijgen of er klinisch relevant verschillen zijn tussen regionale en systemische antistolling.

Er zijn geen subgroepen geïdentificeerd waarvoor de voor- en nadelen van de interventie of de bewijskracht anders uitvallen.

In de Amerikaanse KDIGO-richtlijn (Khwaja, 2012) wordt een voorkeur uitgesproken voor citraat. Die redenen daarvoor zijn: minder stolling van het filter en daarmee een hogere behandel dosis en minder bloedingscomplicaties. De *Canadian Society of Nephrology* onderschrijft dit (James, 2013), maar tekent daarbij wel aan dat citraatdialyse niet in elk centrum voorhanden is en dat citraatdialyse duurder is.

Uit de hier gebruikte studies en Systematic Reviews blijkt inderdaad dat met citraat een effectievere regionale antistolling wordt bereikt en minder downtime dan met systemische heparine. Daarmee wordt een effectievere behandeling bereikt, maar een betere overleving is slechts in een enkele studie beschreven (Oudemans, 2009). Ook een sneller herstel van de nierfunctie is in slechts 1 studie aangetoond (Schilder, 2014). In alle andere studies kon dit niet worden aangetoond. Een vermindering in mortaliteit of een sneller herstel van de nierfunctie kunnen dan ook geen argument zijn voor het toepassen van citraatdialyse. Daarentegen is de effectievere behandeling een aspect wat in vrijwel alle studies terugkomt en dit kan een argument zijn om voor citraat te kiezen.

Voorts wordt beschreven dat het aantal adverse events geringer is bij citraatdialyse. Zo worden bloedingen minder vaak bij citraatdialyse gezien dan bij systemische heparinisering (tot 50% reductie). Het feit dat in alle studies patiënten met een bloedingsneiging werden uitgesloten, doet in feite niet aan dit argument af. Het is aannemelijk dat juist bij deze patiënten systemische heparinisering tot meer bloedingscomplicaties zal leiden. Een andere adverse event is de vorming van HITT-antistoffen; dit komt veel minder vaak voor bij citraatdialyse dan bij systemische heparinisering.

Een potentieel nadeel van citraat is de metabole ontregeling: zowel metabole alkalose als acidose, hyponatriëmie, hyper- en hypocalciëmie. Regionale antistolling met citraat is gebaseerd op het binden van calcium vóór het filter, zodat de stollingscascade niet plaats kan vinden. Een deel van het calciumcitraat complex wordt gefilterd via het ultrafiltraat. Na het filter dient het calcium weer gesuppleerd te worden tot normale waarden. Het citraat dat de bloedbaan bereikt, wordt in lever, spieren en nier gemetaboliseerd tot bicarbonaat, waarbij 1 molecuul citraat 3 moleculen bicarbonaat oplevert. Over- en onderdosering van zowel citraatdosis als calciumsuppletie kan dan ook tot metabole ontregeling leiden. In de gebruikte studies wordt metabole ontregeling echter nauwelijks gezien. Alleen hypocalciëmie werd vaker gezien bij citraatdialyse, echter zonder klinische consequenties.

Systemische antistolling met heparine heeft een aantal grote voordelen. Allereerst is heparine overal gemakkelijk beschikbaar en toepasbaar. Heparine heeft een vrij korte halfwaardetijd en is eenvoudig te monitoren, en te couperen met protamine. Daarnaast is heparine veelal goedkoop (zie ook onder Kosten). Nadelen zijn er ook, waarvan het ontwikkelen van HITT-antistoffen een prominente is. Daarnaast is het effect van heparine weleens onvoorspelbaar, hetgeen kan resulteren in een te sterke of te geringe antistolling. Regionale antistolling, waarbij heparine na het filter wordt gecoupeerd met protamine, is gecompliceerd en kan bij langdurige toepassing leiden tot nadelige effecten als anafylaxie, trombopenie, en pulmonale vasoconstrictie. Dit wordt dan ook niet aangeraden in de Amerikaanse richtlijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Goede voorlichting en communicatie over behandeldoelen, voor- en nadelen, risico's en verwacht resultaat is belangrijk om een goede afweging te maken voor patiënten en naasten. Antistolling met heparine geeft mogelijk meer bloedingscomplicaties. Daarnaast is er de mogelijkheid van het ontstaan van HITT-antistoffen. Antistolling met citraat geeft mogelijk meer metabole complicaties; echter dit is zonder klinische consequenties. Vanuit het standpunt van de patiënt is er een voorkeur voor antistolling met citraat.

-

Kosten (middelenbeslag)

Over het kostenaspect is een aantal studies verschenen (Dissanayake, 2019). Citraatvloeistof is duurder dan heparine en vormt daarmee een extra kostenpost; daarentegen leidt citraatdialyse tot minder stolling van het filter en daarmee tot afname van de vervangingskosten. In de meeste studies blijkt citraatdialyse echter uiteindelijk duurder te zijn dan systemische heparinisering. Het is een afweging of deze kosten opwegen tegen de afname van (bloedings)complicaties bij citraatdialyse. De werkgroep is van mening dat dit kostenaspect onvoldoende zwaar weegt om voor een bepaalde vorm van antistolling te kiezen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Antistolling met zowel heparine als citraat is in vrijwel elk ziekenhuis zonder belemmering toepasbaar. Vanwege de potentiële metabole complicaties worden in de Amerikaanse richtlijn leverinsufficiëntie en shock als contra-indicaties voor citraat genoemd, maar dit omvat een groot deel van de IC-populatie en dit wordt dan ook door de Canadese *Society of Nephrology* als 'somewhat impractical' omschreven. Zij onderschrijven deze contra-indicatie dan ook niet, en adviseren om in plaats daarvan bij deze groep patiënten intensief te monitoren op eventuele metabole ontregeling. De werkgroep onderschrijft dit standpunt, maar voegt daar wel aan toe dat er een goed gevalideerd protocol met betrekking tot citraatdialyse geldig moet zijn in het ziekenhuis, en dat er geen logistieke belemmeringen mogen bestaan in het uitvoeren van dit protocol.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op grond van studies en richtlijnen vormen mortaliteit en nierfunctieherstel geen harde argumenten om te kiezen voor antistolling met citraat of heparine. Echter, antistolling met citraat leidt tot een betere filteroverleving en daarmee dialysedosis. Daarnaast is het aantal bloedingscomplicaties geringer bij antistolling met citraat.

Hoewel antistolling met citraat niet is onderzocht bij patiënten met een bloedingsneiging, is het aannemelijk dat ook in deze groep citraatantistolling tot een afname in bloedingscomplicaties leidt.

Ernstige leverinsufficiëntie en shock vormen mogelijk een bezwaar tegen antistolling met citraat, vanwege een verminderde afbraak van citraat. Het risico op metabole ontregeling kan echter worden ondervangen door adequate monitoring. De werkgroep raadt antistolling met citraat dan ook niet af in deze patiëntengroepen, op voorwaarde van adequate monitoring.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute nierschade (*acute kidney injury*, AKI) is de moderne term voor een plotseling verslechterende nierfunctie en wordt geclassificeerd volgens de KDIGO (voorheen RIFLE en AKIN) consensus classificatie (zie tabel 7.5 in module 7.2). Bij septische AKI treedt de acute verslechtering van de nierfunctie op als gevolg van sepsis. Logischerwijs beschrijft septische AKI een syndroom waarbij voldaan wordt aan de consensus definities van zowel sepsis als AKI (Bellomo, 2017). Een deel van de patiënten met septische AKI heeft nierfunctievervangende therapie (renal replacement therapy, RRT), hetgeen geassocieerd is met een hoge morbiditeit, mortaliteit en zorgkosten. Het is momenteel onduidelijk of antistollingsbehandeling bij RRT van invloed is op de klinische uitkomsten voor patiënten met sepsis.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of er bij patiënten met sepsis behandeld met nierfunctievervangende therapie een verschil is in mortaliteit tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine.</p> <p><i>Bronnen: (Bai, 2015; Liu, 2016)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of er bij patiënten met sepsis behandeld met nierfunctievervangende therapie een verschil is in herstel van nierfunctie tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine.</p> <p><i>Bronnen: (Schilder, 2014)</i></p>
- GRADE	<p>Er werden geen studies gevonden naar het verschil in intensive-careverblijfsduur tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine bij patiënten met sepsis.</p>
- GRADE	<p>Er werden geen studies gevonden naar het verschil in ziekenhuisverblijfsduur tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine bij patiënten met sepsis.</p>
- GRADE	<p>Er werden geen studies gevonden naar het verschil in duur van RRT tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine bij patiënten met sepsis.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische review van **Bai (2015)** werd als uitgangspunt genomen. De studie vergeleek regionale citraat antistolling met regionale en systemische heparine antistolling voor chronische nierfunctievervangende therapie (RRT) bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen. *Randomized controlled trials* (RCT's) over de effectiviteit van citraat antistolling ten opzichte van heparine antistolling bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen werden geïnccludeerd. Andere studie designs, inclusief quasi-RCT's werden geëxcludeerd. Indien de benodigde data niet uit de gepubliceerde data van een studie kon worden gehaald, werd de studie ook geëxcludeerd. Er werd gezocht in Medline, Embase en de Cochrane databases tot april 2015. Er werden 11 studies geselecteerd die voldeden aan de inclusiecriteria. Vijf RCT's rapporteerden de uitkomstmaat mortaliteit en werden geïnccludeerd in de meta-analyse (Oudemans-van Straaten, 2009; Hetzel, 2011; Tiranathangagul, 2011; Schilder, 2014 en Stucker, 2015). Er werden 314 patiënten geïnccludeerd die regionale citraat antistolling kregen (interventie) en 318 patiënten die systemische heparine antistolling kregen (controle). Als uitkomstmaat werd de hazard ratio gerapporteerd. De follow-up duur was 90 dagen voor drie RCT's (Oudemans-van Straaten, 2009; Schilder, 2014 en Stucker, 2015), de overige twee RCT's hadden een follow-up duur van 60 dagen (Tiranathanagul, 2011) en 30 dagen (Hetzel, 2011). De overige cruciale en belangrijke uitkomstmaten (herstel van nierfunctie, IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur RRT) werden niet beschreven in dit review.

De systematische review van **Liu (2016)** vergeleek ook de regionale citraat antistolling met heparine antistolling voor chronische RRT bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen. RCT's over de effectiviteit van citraat antistolling ten opzichte van heparine antistolling bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen werden geïnccludeerd. Andere studie designs, inclusief quasi-RCT's werden geëxcludeerd. Indien de benodigde data niet uit de gepubliceerde data van een studie kon worden gehaald, werd de studie ook

geëxcludeerd. Er werd gezocht in Medline, Embase, de Cochrane database en de China National Knowledge Infrastructure databases tot september 2015. Er werden 14 studies geselecteerd die voldeden aan de inclusiecriteria. Zeven RCT's rapporteerden de uitkomstmaat mortaliteit en werden geïncludeerd in de meta-analyse (Brain, 2014; Gattas, 2015; Hetzel, 2011; Kutsogiannis, 2015; Oudemans-van Straaten, 2009; Schilder, 2014 en Stucker, 2015). Als uitkomstmaat werd de risk ratio gerapporteerd. De studie van Brain (2014), Gattas (2015) en Kutsogiannis (2015) werden niet meegenomen in de meta-analyse van Bai (2015). De studie van Gattas (2015) voldoet niet aan de huidige PICO vanwege het vergelijken van regionale citraat versus regionale heparine antistolling. Deze studie werd dan ook niet meegenomen in deze literatuursamenvatting. Er werden 443 patiënten geïncludeerd die citraat antistolling kregen (interventie) en 436 patiënten die heparine antistolling kregen (controle). De follow-up duur werd niet beschreven in dit review. De overige cruciale en belangrijke uitkomstmaten (herstel van nierfunctie, IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur RRT) werden in dit review ook niet beschreven.

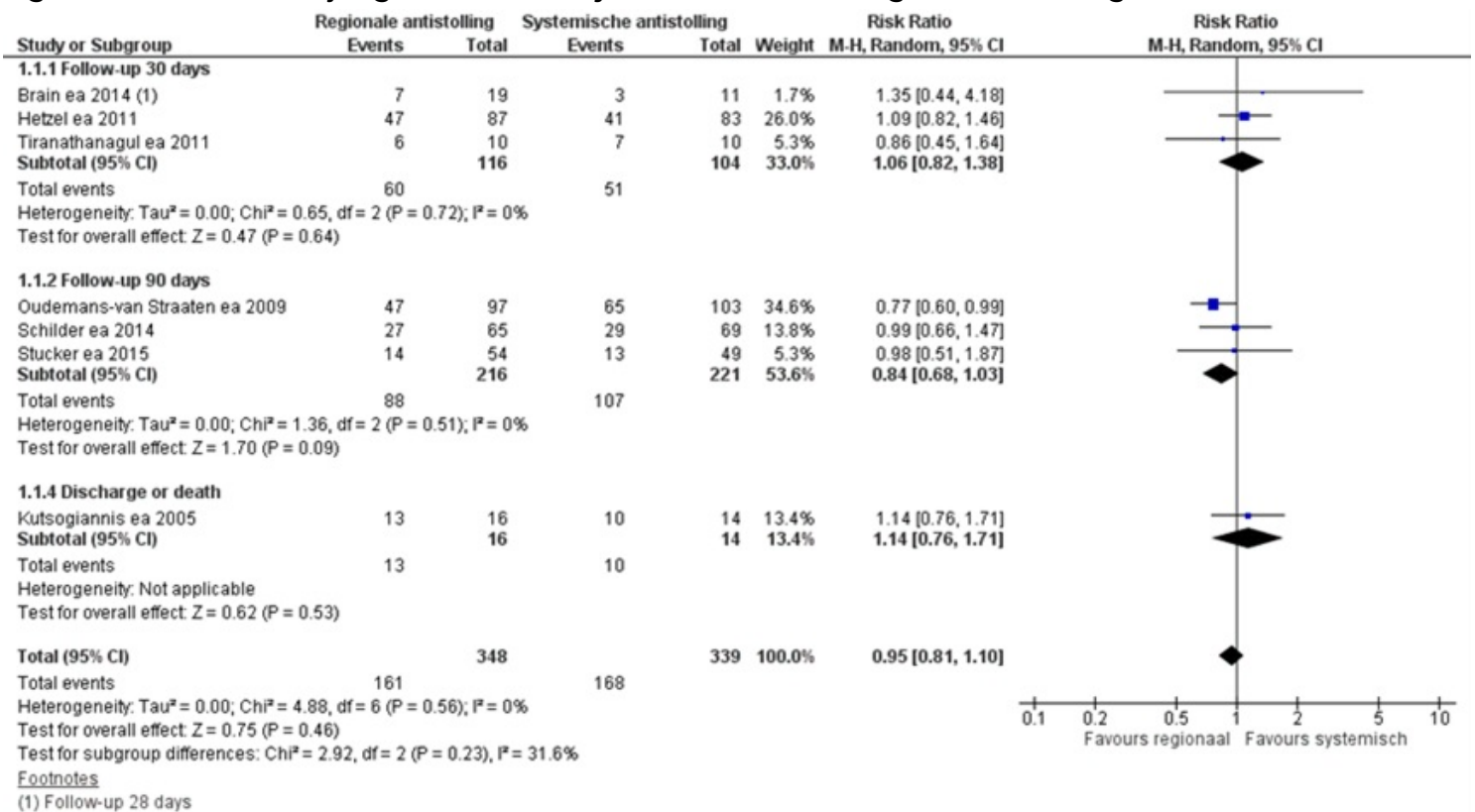
Eén RCT die in de systematische reviews werd gerapporteerd werd nader bestudeerd om de uitkomstmaten beter te kunnen beschrijven. De RCT van **Schilder (2014)** vergeleek 'renal and vital outcomes' tussen systemische toediening van heparine en regionale antistolling met citraat tijdens RRT bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen. Volwassenen (≥ 18) met nierfalen opgenomen op de intensive care werden gerandomiseerd voor het krijgen van citraat of heparine als antistolling. Exclusiecriteria waren: aanwezigheid van een verhoogd risico op bloedingen, leeftijd > 80 , het nodig hebben van therapeutische systemische anticoagulation, HIT, het nodig hebben van geactiveerd proteïne, *plasma exchange therapy* en chronische afhankelijkheid van RRT vóór intensive care opname. In totaal ontvingen 66 patiënten citraat antistolling (interventie) en 73 patiënten heparine antistolling (controle). De uitkomstmaten mortaliteit en herstel van nierfunctie werden beschreven. De follow-up duur voor mortaliteit was 90 dagen, de follow-up duur voor nierfunctie was 28 dagen na het starten van RRT. De overige cruciale en belangrijke uitkomstmaten (IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT) werden niet beschreven in deze RCT. De studie is vroegtijdig gestopt vanwege tegenvallende inclusie.

Resultaten

Mortaliteit

In de systematische review van Bai (2015) werd mortaliteit beschreven bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen in vijf verschillende RCT's. In aanvulling op de studies genoemd in Bai (2015) werd de mortaliteit beschreven in nog twee andere RCT's (Liu, 2016). In figuur 7.16 zijn de resultaten (relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) van de meta-analyse van deze acht studies weergegeven. Het overall RR voor mortaliteit was 0,95 met een BI van 0,81 tot 1,10 in het voordeel van regionale citraat antistolling (348 patiënten) ten opzichte van systemische heparine antistolling (339 patiënten). Dit verschil was niet klinisch relevant. Dit betekent dat er geen verschil in mortaliteit is gevonden voor het gebruik van regionale citraat versus systemische heparine antistolling bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen. Ook de verschillen uitgesplitst per duur van follow-up waren niet klinisch relevant.

- Follow-up 30 dagen: RR 1,06 (0,82 tot 1,38).
- Follow-up 90 dagen: RR 0,84 (0,68 tot 1,03).
- Ziekenhuismortaliteit: RR 1,14 (0,76 tot 1,71).

Figuur 16 Mortaliteit bij regionale versus systemische toediening van antistolling


Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en de beperkte populatieomvang (imprecisie).

Herstel van nierfunctie

De cruciale uitkomstmaat herstel van nierfunctie werd maar in één RCT onderzocht. In de RCT van Schilder (2014) werd het herstel van de nierfunctie beschreven op 28 dagen na het starten van nierfunctievervangende therapie. In totaal bereikten 29 van de 43 patiënten met citraat antistolling herstel van de nierfunctie (67%) ten opzichte van 33 van de 47 patiënten met heparine antistolling (70%). Dit verschil was niet klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel van nierfunctie is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid, omdat de bestudeerde populaties ook patiënten zonder sepsis bevatten) en met twee niveaus afgewaardeerd

vanwege de zeer beperkte populatieomvang (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Intensive-careverblijfsduur

De uitkomstmaat verblijfsduur op de intensive care werd niet beschreven in de geselecteerde literatuur.

Ziekenhuisverblijfsduur

De uitkomstmaat verblijfsduur in het ziekenhuis werd niet beschreven in de geselecteerde literatuur.

Duur van RRT

De uitkomstmaat duur van RRT werd niet beschreven in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de uitkomstmaten IC-verblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT kon niet worden bepaald door gebrek aan data.

Zoeken en selecteren

Om de deelvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Deelvraag 4: antistollingsbehandeling

Wat is de optimale antistollingsbehandeling voor RRT bij patiënten met septische AKI?

- P:** volwassen patiënten met septische AKI die RRT krijgen;
- I:** regionale antistolling (citraat);
- C:** systemische antistolling (heparine en bicarbonaatbuffer);
- O:** mortaliteit, herstel van nierfunctie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, duur van RRT.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en herstel van nierfunctie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009), en 25% voor de overige dichotome uitkomstmaten. Voor verblijfsduur op de intensive care (IC), duur van RRT en RRT-vrije dagen werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekhuisverblijfsduur 2 dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deelvraag 4 is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 29 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur. Vanwege het vermoeden dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing zou kunnen zijn in patiënten met sepsis, werd de PICO uitgebreid met ernstig zieke IC-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De

literatuurzoekactie leverde 129 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 10 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

In de literatuuranalyse van deelvraag 4 (antistolling) zijn drie artikelen opgenomen, twee systematische reviews en een RCT. Deze artikelen beschreven populaties met ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bai, M., Zhou, M., He, L., Ma, F., Li, Y., Yu, Y., ... & Sun, S. (2015). Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine*, 41(12), 2098-2110.

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.

Dissanayake CU, Bharat CI, Roberts BL, Anstey MH. A cost comparison of regional citrate versus low-dose systemic heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care*. 2019;47(3):281-287. doi:10.1177/0310057X18824596.

Liu, C., Mao, Z., Kang, H., Hu, J., & Zhou, F. (2016). Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*, 20(1), 144.

Schilder, L., Nurmohamed, S. A., Bosch, F. H., Purmer, I. M., den Boer, S. S., Kleppe, C. G., ... & Groeneveld, A. J. (2014). Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Critical care*, 18(4), 472.

Sedatie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale sedatiestrategie voor patiënten met sepsis?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het optimale sedatiemiddel voor patiënten met sepsis?
2. Wat is de optimale toedieningswijze voor patiënten met sepsis, continue infusie of interruptie?

Onderbouwing

Achtergrond

Sedatie en pijnstilling zijn een eminent onderdeel van de behandeling van patiënten opgenomen op de intensive care. Het wordt toegediend om pijn, discomfort, angst en agitatie te verlichten, bescherming te bieden tegen stressvolle en pijnlijke momenten, procedures mogelijk te maken, nachtelijke slaap te bevorderen en eventueel amnesie te induceren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Sedatie: middel

Uitgangsvraag

Wat is het optimale sedatiemiddel voor patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Overweeg dexmedetomidine bij patiënten met sepsis indien een licht sedatieniveau wenselijk is, en neem daarbij de risico's voor de individuele patiënt in acht.

Volg voor een diep sedatieniveau bij patiënten met sepsis de PADIS richtlijn.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en duur van de mechanische ventilatie zijn geen klinisch relevante en statisch significante verschillen gevonden tussen de behandeling van dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor patiënten met sepsis of septische shock. Dit is in lijn met de resultaten uit de studie van Hughes (2021), verschenen na het uitvoeren van de literatuuranalyse, waarin dexmedetomidine (n=214) vergeleken werd met propofol (n=208) bij patiënten met sepsis.

De belangrijke uitkomstmaat verblijfsduur op de IC laat wel een klinisch relevant en statistisch significant voordeel zien van dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa in deze groep met een gemiddeld verschil van circa één dag.

De studie van Hughes (2021) liet dit verschil niet zien. Wel dient er opgemerkt te worden dat de dexmedetomidine groep vaker en een cumulatief grotere hoeveelheid midazolam toegediend kreeg, hetgeen een effect zou kunnen maskeren.

Voor de uitkomstmaten hypertensie en tachycardie werden geen verschillen tussen de groepen gevonden. Hypotensie kwam wel iets meer voor in de dexmedetomidine groep (niet significant, mogelijk wel klinisch relevant), bradycardie komt mogelijk bijna twee keer zo vaak voor bij de behandeling met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa in deze groep. Ten aanzien van delier leek er geen verschil te zijn tussen dexmedetomidine en andere sedativa. Dit kan het resultaat zijn van onvoldoende vooronderbouwing geschikte literatuur die de gebruikte zoekvraag heeft opgeleverd. De vergelijking van medicamenteuze behandeling en preventie van delier is uitgewerkt in deze module[MR1].

Alle uitkomsten hadden een lage GRADE-beoordeling wat de conclusies onzeker maakt. Een groot deel van de studies is gefinancierd door producenten van dexmedetomidine, het is onduidelijk of dit heeft geleid tot een systematische fout in de resultaten.

In de afgelopen jaren is de praktijk van sedatie van bijna alle IC-patiënten veranderd, ten gunste van sedatie op geleide van sedatiescores zoals de Richmond-Agitation Sedation Scale (RASS), waarbij -2 (kortdurend (minder dan 10 seconden) wakker worden en oogcontact maken op aanspreken) geldt als een licht

sedatieniveau en -4 (Geen reactie op aanspreken, enige beweging op aanraken/pijnprikkel) als een diep sedatieniveau.

In de praktijk wordt vaak een combinatie van medicamenten gebruikt waarbij het inductie- en sedatiemiddel tot uitwerken van eventueel gegeven spierrelaxantia, niet gelijk hoeven te zijn aan het medicament waarmee sedatie gecontinueerd wordt, om een zo groot mogelijk comfort en coöperatieve status te bereiken.

Dexmedetomidine werkt door de activering van postsynaptische α_2 -adrenerge receptoren in het centrale zenuwstelsel hetgeen de sympathische activiteit remt, waardoor de bloeddruk en de hartfrequentie kunnen dalen. Bij lage dosering heeft dexmedetomidine vooral centrale effecten (daling van de hartslagfrequentie en bloeddruk); bij hogere dosering vooral een perifeer vasoconstrictief effect (stijging van de bloeddruk en versterkte bradycardie).

Het is dan ook zaak het medicament te gebruiken in een gemonitorde omgeving zoals de IC. Bij het optreden van ernstige bradycardie, in uitzonderingsgevallen zelfs leidend tot sinusarrest, AV-blokkade of hartstilstand, zal de hoeveelheid dexmedetomidine verlaagd of wellicht gestaakt dienen te worden. Voor het bereiken van een diep sedatieniveau is dexmedetomidine minder geschikt (Ruokonen, 2009; Jakob, 2012).

Een voordeel van dexmedetomidine is dat het de inflammatie in septische patiënten lijkt te verminderen (Ohta, 2020; Dardalas, 2019).

Het alternatieve medicament propofol werkt via activatie van de GABA-receptor waarbij deze onafhankelijk is van de hoeveelheid aanwezige gamma-amino-boterzuur. Hierdoor kan snel een diep sedatieniveau worden bereikt en gezien de korte halfwaardetijd, vanwege het lipofiele karakter grotendeels door redistributie, is het relatief goed stuurbaar. Ook bij propofol zijn naast apneu en hypoventilatie, bradycardie en asystolie, al dan niet in het kader van een propofol-infusie-syndroom beschreven. Derhalve is propofol voorbehouden aan gebruik voor algehele anesthesie, sedatie tijdens diagnostische en operatieve ingrepen en bij sedatie op een IC.

Een derde alternatief, een benzodiazepine zoals midazolam, ook werkzaam via de GABA-receptor, echter wel afhankelijk van aanwezig gamma-amino-boterzuur, moet voor diepe sedatie derhalve hoger gedoseerd worden en kent een langere halfwaardetijd, daarmee een langere werkingsduur, waardoor deze vaak worden toegepast in een sedatieregime met dagelijkse interruptie (zie de module over toediening).

Sedatiebehoefte kent een grote inter- en intrapatiëntvariatie en zal derhalve steeds moeten worden aangepast aan de behoefte, waarbij gestreefd wordt naar een minimum sedatieniveau waarbij de doelen behaald worden en daarmee de neveneffecten beperkt blijven (zie de module over toediening).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Goede voorlichting en communicatie over behandeldoelen, voor- en nadelen, risico's en verwacht resultaat is belangrijk om een goede afweging te maken voor patiënten en naasten. De voor patiënt en familie belangrijkste elementen bij

het kiezen van het type sedativa zijn het mogelijk maken van procedures en het reduceren van discomfort waaronder stress en psychosen. Sedativa zijn additief aan analgetica, met name aan opioïden waarmee bij comfortgerichte behandeling gestart dient te worden om adequate pijnstilling te bereiken.

Conform de internationale PADIS-richtlijn (Devlin, 2018) dient zoveel mogelijk gestreefd te worden naar geen tot een licht sedatieniveau zodat de patiënt mee kan werken aan zijn/haar herstel, met derhalve minder *ICU-acquired weakness* en betere communicatie met zorgverlener en familie. Gezien het ontbreken van een verschil in mortaliteit tussen de diverse sedativa zal de focus moeten liggen op minder IC-verblijfsdagen en beademingsdagen. Diepe sedatie is niet uitgezocht in de huidige module, hiervoor verwijst de werkgroep we naar de PADIS richtlijn.

Kosten (middelenbeslag)

Tot 2020 was dexmedetomidine nog onder patent, de prijs per ampul (generiek) is sindsdien fors gedaald waardoor het medicijn ongeveer met een factor zeven goedkoper is geworden en het prijsverschil per behandeldag ten opzichte van de andere sedativa nog slechts enkele euro's bedraagt. Het mogelijk beperken van een IC-verblijfsdag geeft een besparing van boven de duizend euro, hetgeen het prijsverschil ruimschoots zou rechtvaardigen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de afgelopen jaren en zeker nadat het patent eraf is, is het gebruik van dexmedetomidine toegenomen in de meeste ziekenhuizen in Nederland. Op plekken waar dit middel nog niet wordt gebruikt (als sedatiemiddel) zal men extra alert moeten zijn op mogelijke neveneffecten zoals ernstige bradycardie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen verschillen gevonden tussen de behandeling van dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor de klinische uitkomstmaten voor patiënten met sepsis of septische shock. Behandeling met dexmedetomidine lijkt mogelijk wel te resulteren in een kortere verblijfsduur op de IC. Dit is een belangrijke uitkomst voor de patiënt. Bovendien is het prijsverschil van dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa tegenwoordig zeer gering.

De werkgroep kiest er daarom voor te overwegen om laagdrempelig dexmedetomidine te geven aan patiënten met sepsis. Diepe sedatie is niet uitgezocht in de huidige module, hiervoor verwijst de werkgroep we naar de PADIS richtlijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Sedatie en pijnstilling zijn een eminent onderdeel van de behandeling van patiënten opgenomen op de intensive care (IC). Het wordt toegediend om pijn, discomfort, angst en agitatie te verlichten, bescherming te bieden tegen stressvolle en pijnlijke momenten, procedures mogelijk te maken, nachtelijke slaap te bevorderen en eventueel amnesie te induceren.

Sedatie is geen pijnstilling, het is additief aan een analgeticum waarmee de behandeling gestart dient te worden. Hierna kan voor comfort gestart worden met sedativa.

Er zijn verschillende typen sedativa. Deze zijn op te delen in 1) Barbituraten, zoals pentobarbital, welke nog slechts zelden en voor een enkele indicatie gebruikt worden, derhalve zijn deze buiten deze richtlijn gehouden; 2) Benzodiazepinen zoals midazolam, lorazepam en oxazepam; 3) Anesthetica zoals esketamine en propofol en 4) Alpha-2 agonisten zoals clonidine en dexmedetomidine.

Het is onduidelijk welke sedatiemiddel het meest optimaal is voor patiënten met sepsis. De huidige richtlijn analgesie en sedatie op IC is verouderd en zal worden herzien. Sedatie op IC bij sepsis gaat verder dan procedurele sedatie en analgesie, een richtlijn die tijdens het ontwikkelen van de huidige richtlijn wordt herzien.

Op sedatiegebied op IC kenmerkten de afgelopen jaren zich door een verschuiving van langwerkende naar kortwerkende medicamenten.

Er zijn in de literatuur, in vitro en met name in dierexperimenteel onderzoek, aanwijzingen dat dexmedetomidine een positieve invloed heeft op het immuunsysteem, de systemische reactie en cytokine concentraties verlaagt, apoptose inhibeert en zodoende een protectieve werking zou hebben op brein, long, lever, nier en milt en mortaliteit bij sepsis zou kunnen verlagen (Dardalas, 2019).

Dit was reden voor de werkgroep om dexmedetomidine af te zetten tegen andere sedativa en te bezien of er uit eerder onderzoek bij septische IC-patiënten reeds een voordeel voor dit medicament was aangetoond.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit tussen de behandeling met dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is mogelijk geen verschil in de duur van demechanische ventilatie tussen de behandeling met dexmedetomidine en andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is mogelijk een kortere intensive-careverblijfsduur voor patiënten die behandeld worden met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i></p>

<p>- GRADE</p>	<p>Vanwege het ontbreken van studies die ziekenhuisverblijfsduur rapporteren bij patiënten met sepsis of septische shock die behandeld worden met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomsten.</p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is mogelijk geen verschil in de incidentie van delier bij sedatie met dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is mogelijk geen verschil in de incidentie van de complicaties hypertensie en tachycardie tussen de behandeling met dexmedetomidine en andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p>De complicaties bradycardie en hypotensie komen mogelijk wel meer voor bij de behandeling met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p><i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de systematische literatuur review en meta-analyse van Cruickshank (2016) werden de effecten van sedatie door middel van dexmedetomidine vergeleken met clonidine, propofol, benzodiazepines en andere veelgebruikte sedatiemiddelen bij patiënten op de IC die mechanische ventilatie kregen.

Er werd in deze systematische literatuur review en meta-analyse gezocht tot en met november 2014, in totaal werden er 18 RCT's geïnccludeerd, gepubliceerd in 24 artikelen (zes secundaire studies) met een totaal van 2489 patiënten.

Er waren negen RCT's waarin propofol werd onderzocht vergeleken met dexmedetomidine, vier RCT's vergeleken midazolam met dexmedetomidine, één RCT vergeleek clonidine met dexmedetomidine, één RCT vergeleek lorazepam met dexmedetomidine, er was één RCT met drie armen waarin dexmedetomidine, propofol en midazolam werden vergeleken en er waren twee RCT's waar dexmedetomidine werd vergeleken met standaard zorg (propofol en/of midazolam).

In zes studies waren patiënten opgenomen op de IC na electieve chirurgie en in 12 studies waren de patiënten algemene IC-patiënten, waarbij in twee studies specifiek patiënten met sepsis of septische shock werden geïnccludeerd. Dit waren twee kleine studies, daarom heeft de werkgroep ervoor gekozen om de

studies in de bredere IC populatie ook mee te nemen. Eén studie had als populatie vrouwen met eclampsie, deze laatste studiegroep werd geëxcludeerd voor deze literatuuranalyse.

Er waren verschillen tussen studies in de doseringen, route van toediening, target sedatiediepte en follow-up duur (range 6 uur tot 90 dagen), zie tabel 8.1. In alle studies was er een vorm van pijnstilling met opioïden, volgens schema of per bolus op geleide van pijn. In totaal waren er 10 RCT's die gesponsord werden door de industrie, allen producenten van dexmedetomidine. Alle karakteristieken per studie zijn te vinden in de evidencetabellen.

Tabel 1 Studiekarakteristieken

Author, year	Type patient	Intervention*	Control*	Target sedation level	Pain control
Abdulatif 2004	Respiratory failure requiring MV	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of 2 or 3	NR
Corbett 2005	After non-emergent CABG surgery	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of 5 for the first 2 hours post-operatively, followed by a score of 3 or 4 for the length of intubation	morphine as needed
Elbaradie 2004	After major thoracic, abdominal or pelvic cancer surgeries	Dexmedetomidine	Propofol	adequate sedation level was grade 2, 3, 4 or 5	short-acting fentanyl infusion
Herr, 2003	after CABG surgery	Dexmedetomidine	Propofol	Dexmed group: RSS score of ≥ 3 before extubation, score of ≥ 2 after extubation Propofol group: not specified, usual practice	only morphine or non-steroidal anti-inflammatory drugs
Jacob, 2012 MIDEX	general ICU	Dexmedetomidine	Midazolam	determined before starting study treatment and at daily sedation stops. Assessment of RASS score was performed every 2 hours and prior to any dose of rescue therapy	fentanyl boluses

Jakob, 2012 PRODEX	general ICU	Dexmedetomidine	Propofol	determined before starting study treatment and at daily sedation stops. Assessment of RASS score was performed every 2 hours and prior to any dose of rescue therapy	fentanyl boluses
MacLaren 2013	medical or surgical ICU patients	Dexmedetomidine	Midazolam	Riker SAS score 3 or 4	open-label fentanyl
Maldonado 2009	following cardiac valve surgery	Dexmedetomidine	C1: Propofol C2: Midazolam	RSS score of 3 before extubation and of 2 after extubation	fentanyl in the first 24 hours; ketorolac, hydrocodone and oxycodone after the first 24 hours
Memis 2009	Septic shock	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of below 2	alfentanil
Pandharipande 2007	Medical and surgical ICU patients	Dexmedetomidine	Lorazepam	No specific RASS score were reported	intermittent doses of fentanyl
Riker, 2009	general ICU	Dexmedetomidine	Midazolam	RASS score target range of -2 to 1	fentanyl bolus as needed
Ruokonen 2009	general ICU	Dexmedetomidine	C1: Propofol C2: Midazolam	RASS score of 0 to -3 or RASS score of -4	fentanyl boluses
Shah, 2014	surgical patients	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of 2 or 3	if VAS score of > 4, analgesia (fentanyl) was given

Shehabi 2013	medical, operative elective and operative emergency	Dexmedetomidine	Midazolam and/or propofol	RASS score range of -2 to 1 unless otherwise clinically indicated	boluses of an opioid (fentanyl or morphine) or other agents
Srivastava 2014	general ICU	Dexmedetomidine	Clonidine	RSS score of 3 or 4	i.v. bolus of fentanyl or infusion
Tasdogan 2009	sepsis after ileus surgery	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of < 2	Infused alfentanil
Venn 2001	after surgery	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of > 2	Infused alfentanil

**Doseringsen en toedieningswijzen zijn terug te vinden in de evidencetabel in de bijlage*

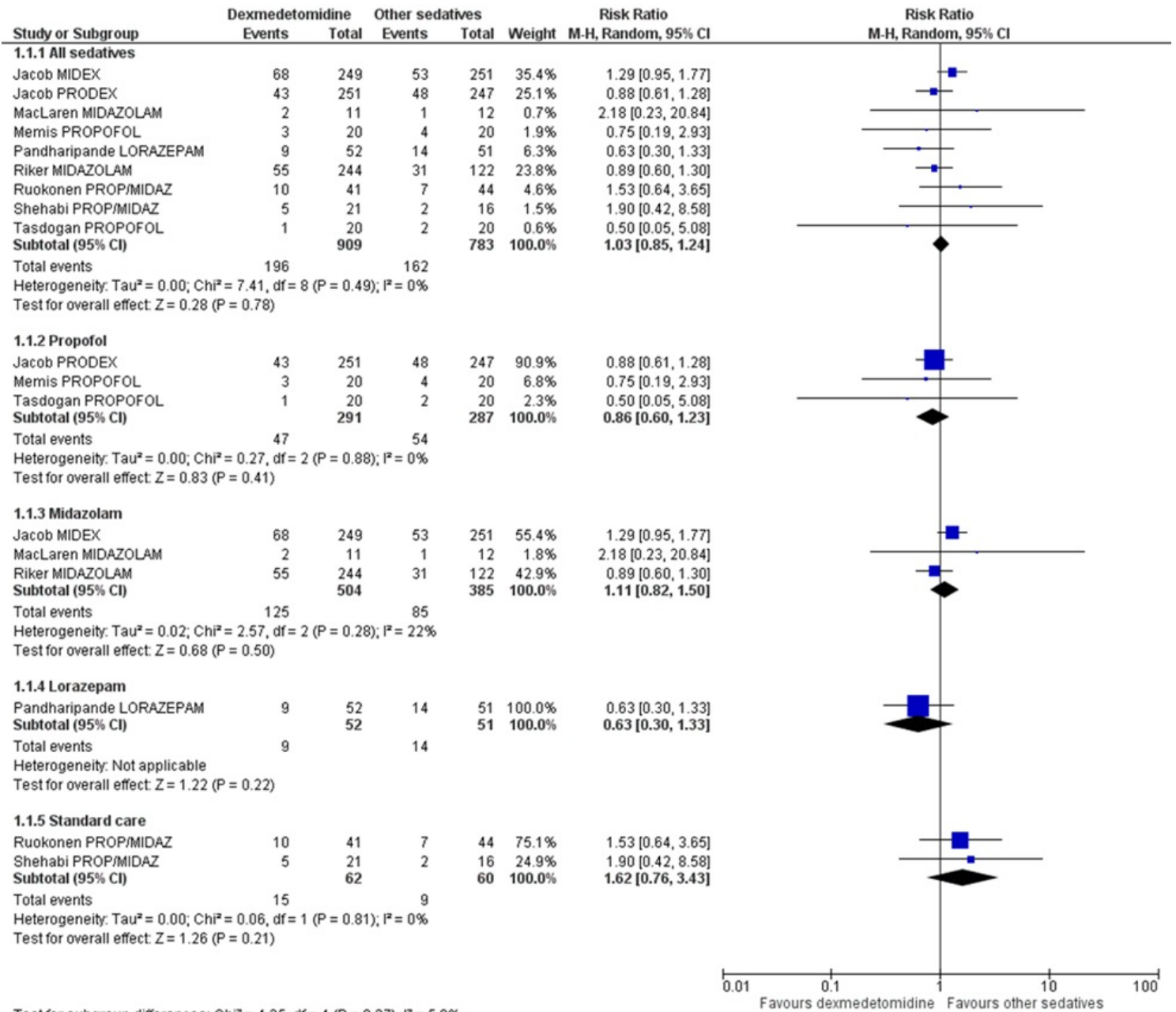
Resultaten

Mortaliteit

In totaal rapporteerden negen studies, met totaal 1.692 patiënten de uitkomstmaat mortaliteit. De precieze setting en follow-up duur is niet gespecificeerd in de review van Cruickshank. In totaal was de ziekenhuis mortaliteit 21,5% (196 van de 909) in de dexmedetomidine groep en 20,7% (162 van de 783) in de groep met de andere sedativa. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de groepen (RR 1,03 (95% BI 0,85 tot 1,24 (figuur 2)).

De resultaten voor mortaliteit zijn ook opgesplitst voor de verschillende middelen.

Figuur 2 Mortaliteit bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Test for subgroup differences: Chi² = 4.25, df = 4 (P = 0.37), I² = 5.8%

Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

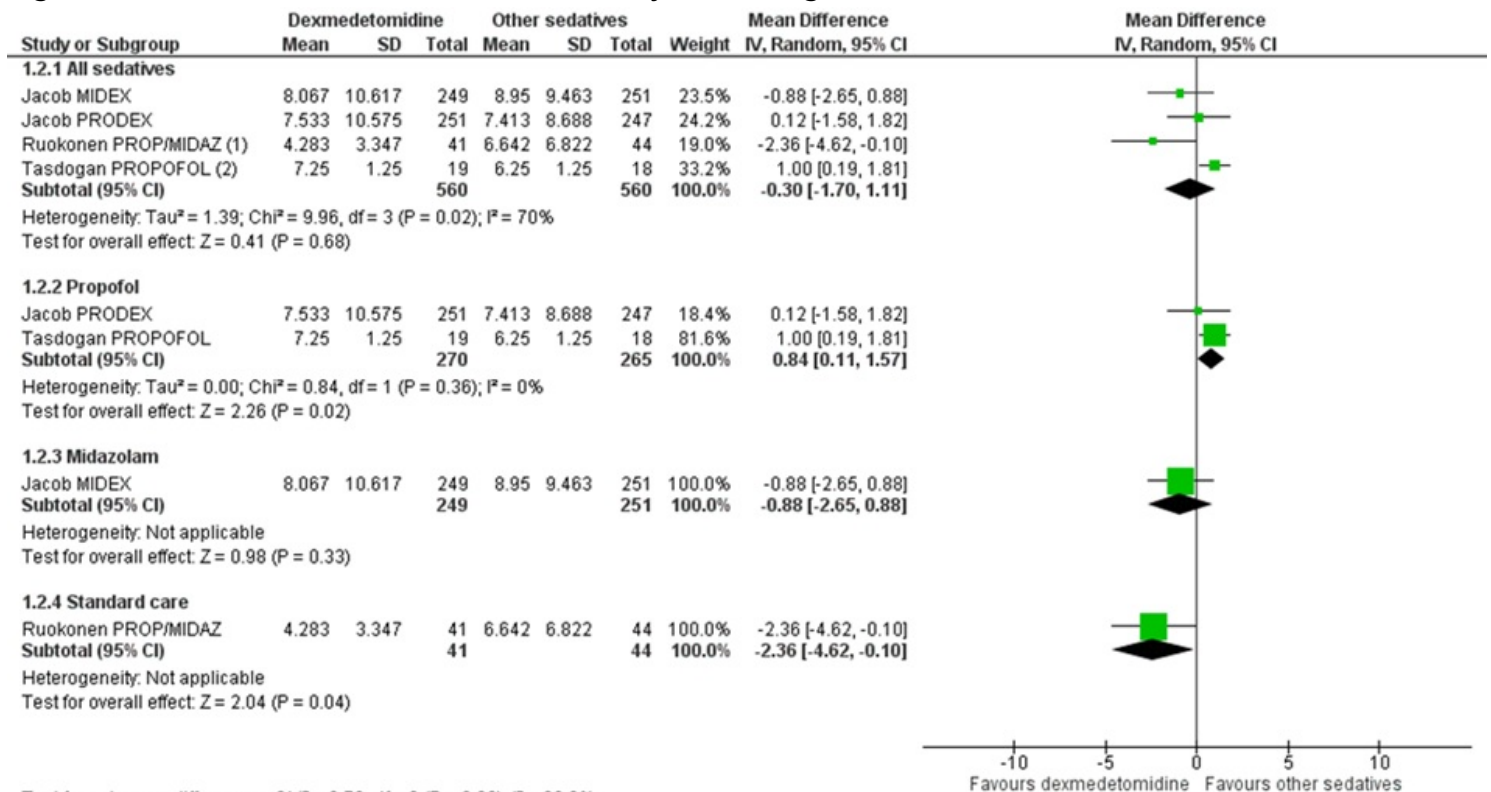
De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: selectieve uitval, zeven studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine en de uitkomstmaat mortaliteit is onduidelijk gedefinieerd (setting en tijd is niet aangegeven)). Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapolatie (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Duur mechanische ventilatie

In totaal rapporteerden vier studies, met in totaal 1.120 patiënten, over de duur van de mechanische ventilatie (in uren). Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in de gemiddelde duur tussen dexmedetomidine of andere sedativa (MD -0,30 uur (95% BI -1,70 tot 1,11 (figuur 3))).

Voor een deel van de data werden medianen getransformeerd of zijn standaarddeviaties geïmputeerd.

Figuur 3 Duur mechanische ventilatie (uren) bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Footnotes

(1) Medians: transformed and/or imputed data

(2) Medians: transformed and/or imputed data

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur mechanische ventilatie is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: selectieve uitval, drie studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine). Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, één studie was specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

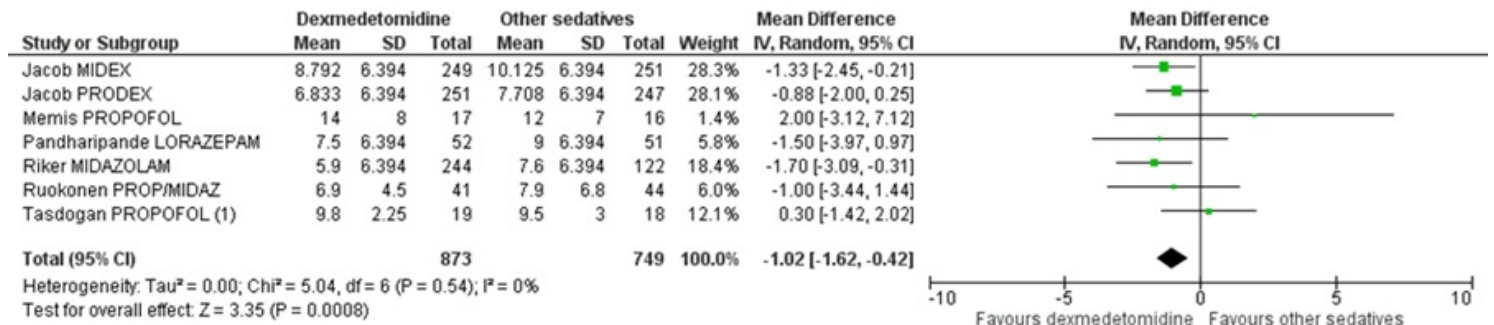
Intensive-careverblijfsduur

In totaal rapporteerden zeven studies, met in totaal 1.622 patiënten, over de verblijfsduur op de IC in dagen. Op basis van de meta-analyse was er een statistisch significant en klinisch relevant verschil in de gemiddelde

duur tussen de groepen (MD -1,02 dagen (95% BI -1,62 tot -0,42 (figuur 4) in het voordeel van de dexmedetomidine groep.

Voor een deel van de data werden medianen getransformeerd of zijn standaarddeviaties geïmputeerd.

Figuur 4 Verblijfsduur op de IC (dagen) bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Footnotes

(1) Medians transformed and/or inputted data

Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoptzet (risk of bias: geen blinding van patiënten en/of behandelaars, selectieve uitval, vijf studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine en data is getransformeerd/geïmputeerd vanwege de medianen). Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Ziekenhuisverblijfsduur

De uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur werd niet beschreven in de geïnccludeerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur kon niet worden bepaald wegens het ontbreken van data.

Delier

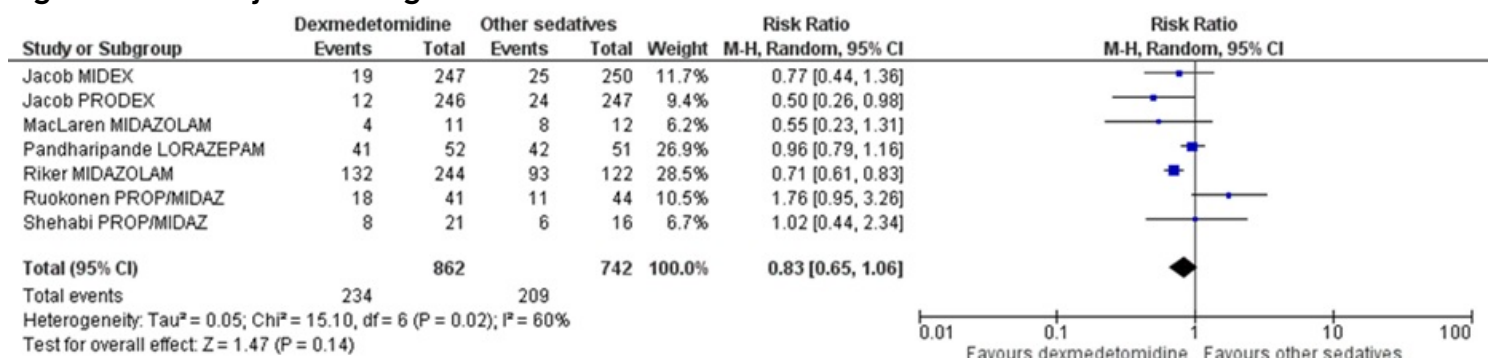
In totaal rapporteerden zeven studies delier, met in totaal 1.604 patiënten. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in het aantal patiënten met een delier tussen de groepen (RR 0,83 (95% BI 0,65 tot 1,06 (figuur 5)). In totaal had 27,1% (234 van de 862) van de patiënten een delier in de dexmedetomidine groep en 28,2% (209 van de 742) in de groep met de andere sedativa.

Delier was niet consistent gedefinieerd in de geïnccludeerde studies, verschillende instrumenten werden gebruikt. De meeste studies excludeerden patiënten met reeds bestaande neurologische aandoeningen en middelengebruik.

In deze richtlijn is ook een aparte module over medicamenteuze behandeling en preventie van delier [MR1] opgenomen. In de literatuuranalyse van de betreffende module werden studies geïnccludeerd die delier beschreven als primaire of belangrijke uitkomstmaat.

In de analyse van delier bij diverse sedatiemiddelen in de huidige analyse is delier beschreven als complicatie. Door het verschil in vraagstelling zijn de geïnccludeerde studies tussen de beide modules niet gelijk en daarmee zijn ook de conclusies enigszins verschillend.

Figuur 5 Delier bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

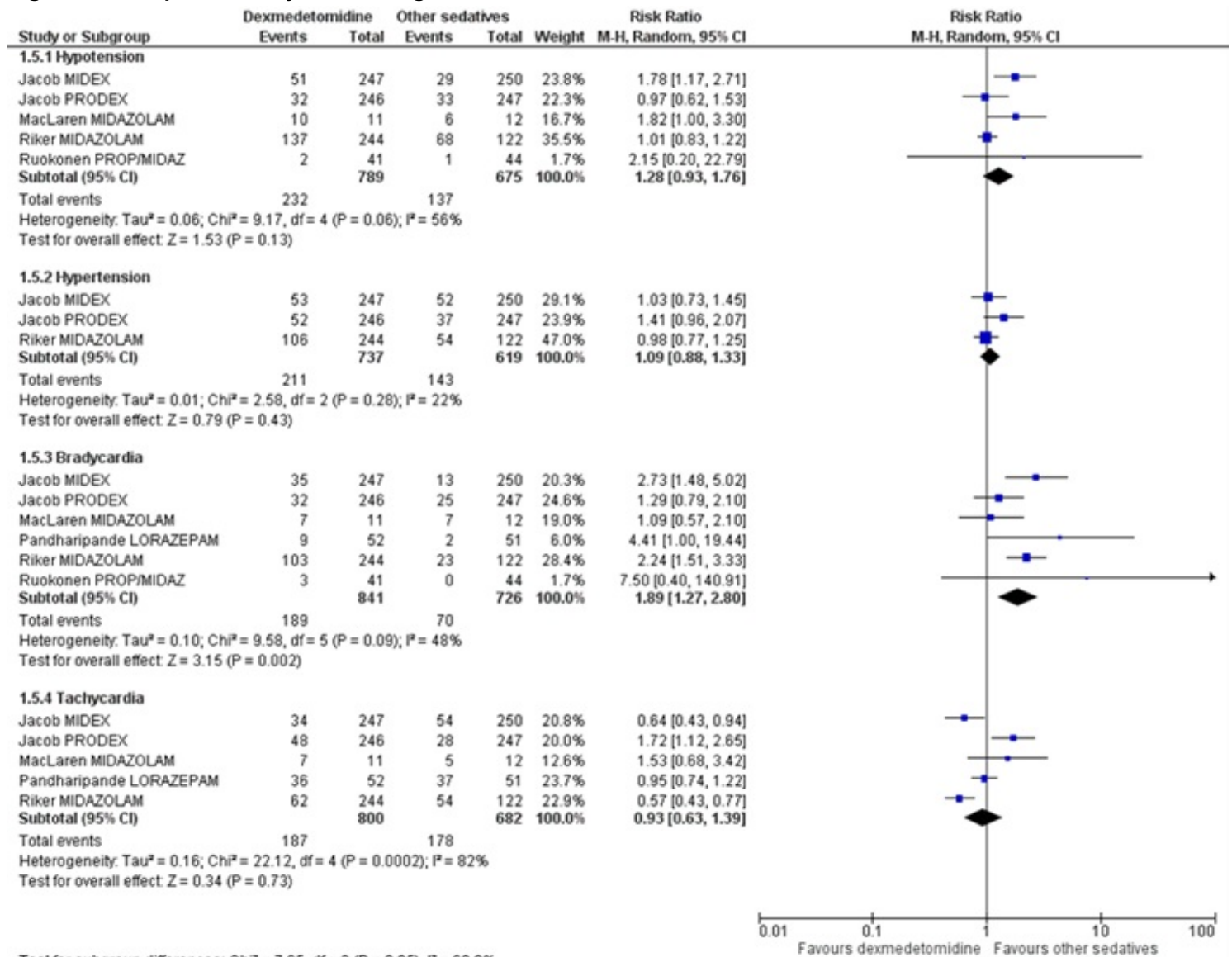
De bewijskracht voor de uitkomstmaat delier is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding van patiënten en/of behandelaars, selectieve uitval, vijf studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine en data is getransformeerd/geïmputeerd vanwege de medianen). Delier was bovendien niet consistent gedefinieerd als uitkomstmaat. Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapolatie (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Complicaties

In totaal rapporteerden zes studies, met in totaal 1.567 patiënten, over complicaties. De resultaten zijn opgesplitst in hypotensie, hypertensie, bradycardie en tachycardie. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in het aantal patiënten met hypertensie en tachycardie (RR 1,09 (95% BI 0,88 tot 1,33); en RR 0,93 (95% BI 0,63 tot 1,39)) (figuur 6). Voor hypotensie was er een niet significant verschil, maar wel een klinisch relevant verschil tussen de groepen in het voordeel van de groep met overige sedativa (RR 1,28 (95% BI 0,93 tot 1,76)). In totaal was er hypotensie bij 29% van de patiënten in de dexmedetomidine groep en 20% in de groep met de andere sedativa.

Voor bradycardie was er wel een statistisch significant en klinisch relevant verschil in het nadeel van dexmedetomidine (RR 1,89 (95% BI 1,27 tot 2,80)). In totaal was er bradycardie bij 22% van de patiënten in de dexmedetomidine groep en 10% in de groep met de andere sedativa. Patiënten in de dexmedetomidine groep hadden circa twee keer zoveel kans op bradycardie als patiënten in de groep met de overige sedativa.

Figuur 6 Complicaties bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties (hypotensie, hypertensie, bradycardie, tachycardie) is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoepzet (risk of bias: selectieve uitval, alle studies waren gefinancierd door producenten van dexmedetomidine). Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra

niveau verlaagd vanwege extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van dexmedetomidine vergeleken met clonidine, propofol, benzodiazepinen, midazolam, oxazepam, lorazepam of esketamine bij patiënten met sepsis?

P: patiënten met sepsis of septische shock;

I: dexmedetomidine;

C: clonidine, propofol, benzodiazepinen, midazolam, oxazepam, lorazepam of esketamine;

O: mortaliteit, duur mechanische ventilatie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, delier, sedatie-gerelateerde complicaties/bijwerkingen.

-

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en duur van de mechanische ventilatie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, delier, sedatie-gerelateerde complicaties/bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

-

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Voor mortaliteit werd een verschil van 3% aangehouden als klinisch relevant (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Verder hield de werkgroep voor IC-verblijfsduur en duur van mechanische ventilatie één dag aan als klinisch relevant verschil en voor ziekenhuisverblijfsduur twee dagen. Voor incidentie van ernstige bijwerkingen werd de standaardgrens van 25% verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde trials of systematische reviews over de betreffende sedatiemiddelen bij patiënten met sepsis. Omdat er weinig literatuur bekend was in patiënten met sepsis, en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC, hebben wij de literatuuranalyse uitgebreid met ernstig zieke IC-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 827 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde trials of systematische reviews betreffende de PICO, exclusiecriteria waren sedatie bij inductie, $n < 10$ per arm, opioïden/analgetica en studies primair gericht op delier. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie, de systematische review van Cruickshank (2016), definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cruickshank, M., Henderson, L., MacLennan, G., Fraser, C., Campbell, M., Blackwood, B., ... & Brazzelli, M. (2016). Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technology Assessment*.
- Dardalas I, Stamoula E, Rigopoulos P, Malliou F, Tsaousi G, Aidoni Z, Grosomanidis V, Milonas A, Papazisis G, Kouvelas D, Pourzitaki C. Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models. *Eur J Pharmacol*. 2019 Aug 5;856:172401. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.05.030. Epub 2019 May 17. PMID: 31108055.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
- Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, Jackson JC, Hoskins AS, Pun BT, Orun OM, Raman R, Stollings JL, Kiehl AL, Duprey MS, Bui LN, O'Neal HR Jr, Snyder A, Gropper MA, Guntupalli KK, Stashenko GJ, Patel MB, Brummel NE, Girard TD, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, Pandharipande PP; MENDS2 Study Investigators. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1424-1436. doi: 10.1056/NEJMoa2024922. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528922.
- Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J., ... & Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*, 307(11), 1151-1160.
- Ohta, Y., Miyamoto, K., Kawazoe, Y., Yamamura, H., & Morimoto, T. (2020). Effect of dexmedetomidine on inflammation in patients with sepsis requiring mechanical ventilation: a sub-analysis of a multicenter randomized clinical trial. *Critical Care*, 24(1), 1-8.
- Ruokonen, E., Parviainen, I., Jakob, S. M., Nunes, S., Kaukonen, M., Shepherd, S. T., ... & Takala, J. (2009). Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive care medicine*, 35(2), 282-290.

Sedatie: toediening

Uitgangsvraag

Wat is de optimale toedieningswijze voor patiënten met sepsis, continue infusie of interruptie?

Aanbeveling

Overweeg dagelijks of een sedatie-interruptie mogelijk is bij patiënten met sepsis die een diep sedatieniveau hebben om oversedatie te voorkomen.

Streef naar een zo licht mogelijk sedatieniveau bij patiënten met sepsis, bij voorkeur op basis van een sedatiescore.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van dagelijkse interruptie van sedatie ten opzichte van continue toediening van sedatie. De bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en ventilatieduur was zeer laag door indirectheid van het bewijs, inconsistentie in de resultaten en beperkte onderzoekspopulatie. Het is daarom op basis van de cruciale uitkomstmaten onduidelijk of continue of onderbroken toediening van sedatie de voorkeur verdient voor patiënten met sepsis. Er ligt hier een kennislacune.

Bij de belangrijke uitkomstmaten IC-verblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en incidentie van delier leken er geen verschillen te zijn tussen continue en onderbroken toediening van sedatie. Het was door de zeer lage bewijskracht onduidelijk of er een verschil was in complicaties (onbedoeld verwijderen van endotracheale tube en katheters, krijgen van een tracheotomie). Op basis van de literatuur is er derhalve geen voorkeur voor een van beide behandelstrategieën.

De review van Burry uit 2014 is echter gedateerd. In de afgelopen jaren is de praktijk van sedatie van bijna alle IC-patiënten veranderd, ten gunste van sedatie op geleide van sedatiescores zoals de Richmond-Agitation Sedation Scale (RASS). In de internationale PADIS-richtlijn wordt gestreefd naar een RASS van -2 tot +1 (of een equivalent wanneer een andere schaal wordt gebruikt), dit wordt gezien als lichte sedatie in de geëvalueerde studies (Devlin, 2018).

Bij sedatiescore-gestuurde sedatie, is interruptie niet altijd nodig, de continue sedatie kan zo nodig worden aangepast. Zeer diepe sedatie komt nog maar zelden voor bij IC-patiënten, enkele uitzonderingen zoals bijvoorbeeld patiënten met verhoogde intracranieële druk na trauma daargelaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Goede voorlichting en communicatie over behandeldoelen, voor- en nadelen, risico's en verwacht resultaat is belangrijk om een goede afweging te maken voor patiënten en naasten. Van dagelijks onderbreken van de sedatie en/of het zo

licht mogelijk sederen is in IC-patiënten, inclusief IC-patiënten met sepsis, aangetoond dat het de beademingsduur en de verblijfsduur op de IC verkort. Het is waarschijnlijk om aan te nemen dat dit voor alle patiënten met sepsis opgaat. Dit is een belangrijke uitkomst voor patiënten.

In het algemeen dient zoveel mogelijk gestreefd te worden naar geen tot een licht sedatieniveau, zodat de patiënt mee kan werken aan zijn/haar herstel, met derhalve minder ICU-acquired weakness en betere communicatie met zorgverlener en familie, conform de internationale PADIS-richtlijn (Devlin, 2018).

Ook het voorkomen van post intensive care syndrome (PICS) is een belangrijke uitkomstmaat voor patiënten. Er is mogelijk een associatie tussen het toepassen van de ABCDEF-bundel, waar een lichter sedatie niveau een onderdeel van is, en de preventie van PICS in IC-patiënten (Rawal, 2017).

Kosten (middelenbeslag)

Kosten spelen geen belangrijke rol in de besluitvorming rondom het wel of niet toepassen van sedatie-interruptie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen bijzonderheden ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie. De aanbeveling wordt al grotendeels gevolgd in de praktijk.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de beschikbare literatuur kan geen sterke aanbeveling worden gedaan ten aanzien van de keuze tussen continue sedatie of dagelijkse onderbreking. In de afgelopen jaren is de praktijk ten aanzien van sedatie veranderd, waarbij er steeds meer gebruik gemaakt wordt van sedatiescores zoals bijvoorbeeld de RASS. Wanneer gestreefd wordt naar een licht sedatieniveau, is de kans op oversedatie gering. Het gunstige effect van sedatie-interruptie kan grotendeels worden verklaard door het voorkomen van oversedatie. Bij streven naar een lichter sedatieniveau zal dit effect kleiner worden of verdwijnen.

Het is aannemelijk dat de nadelen van oversedatie voor ernstig zieke IC-patiënten, te weten langere beademings- en verblijfsduur en hoger risico op post-intensive care syndrome (PICS), ook van toepassing zijn voor patiënten met sepsis. Er zijn geen aanwijzingen dat er nadelige gevolgen zijn van lichtere sedatie.

Onderbouwing

Achtergrond

Sedatie en pijnstilling zijn een belangrijk onderdeel van de behandeling van patiënten met sepsis opgenomen op de intensive care (IC). Het wordt toegediend om pijn, discomfort, angst en agitatie te verlichten, bescherming te bieden tegen stressvolle en pijnlijke momenten, procedures mogelijk te maken, nachtelijke slaap te bevorderen en eventueel amnesie te induceren.

Sedativa worden vaak per continue infusie toegediend. Een risico hiervan is stapeling en daardoor te diepe sedatie, bijvoorbeeld door een veranderde nier- of leverfunctie. Stapeling van sedatie kan leiden tot een verlengde beademingsduur en hierdoor mogelijk tot verhoogde morbiditeit.

In de laatste jaren is het steeds meer gebruikelijk geworden om patiënten te sederen op geleide van een sedatie score, zoals bijvoorbeeld de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Hiermee wordt het niveau van sedatie of agitatie van de patiënt beschreven op een schaal van +4 tot -5, waarbij 0 kalm en alert is. Er is sprake van een diep sedatieniveau bij RASS -4 (geen reactie op aanspreken, enige beweging op aanraken/pijn prikkel)). Er wordt van een licht sedatieniveau gesproken bij RASS -2 (kortdurend (minder dan 10 seconden) wakker worden en oogcontact maken op aanspreken).

De werkgroep vroeg zich af of een geprotocolleerde benadering van sedatie van patiënten met sepsis (bijvoorbeeld met sedatie interruptie of streef sedatiediepte) beter zou zijn dan een niet geprotocolleerde benadering.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of onderbroken sedatie (interruptie) een effect heeft ten opzichte van continue sedatie op mortaliteit bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Burry, 2014)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of onderbroken sedatie (interruptie) een effect heeft ten opzichte van continue sedatie op de duur van mechanische ventilatie bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Burry, 2014)</i></p>
Laag GRADE	<p>Dagelijkse interruptie van sedatie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben ten opzichte van continue sedatie op de intensive-careverblijfsduur bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Burry, 2014)</i></p>
Laag GRADE	<p>Dagelijkse interruptie van sedatie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben ten opzichte van continue sedatie op de ziekenhuisverblijfsduur bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Burry, 2014)</i></p>
Laag GRADE	<p>Dagelijkse interruptie van sedatie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben ten opzichte van continue sedatie op het ontwikkelen van een delier in patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Burry, 2014)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of dagelijkse interruptie van sedatie een effect heeft ten opzichte van continue sedatie op de incidentie van adverse events (onbedoeld verwijderen van de endotracheale tube of katheters, noodzaak tot het verrichten van een tracheotomie) in patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Burry, 2014)</i></p>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

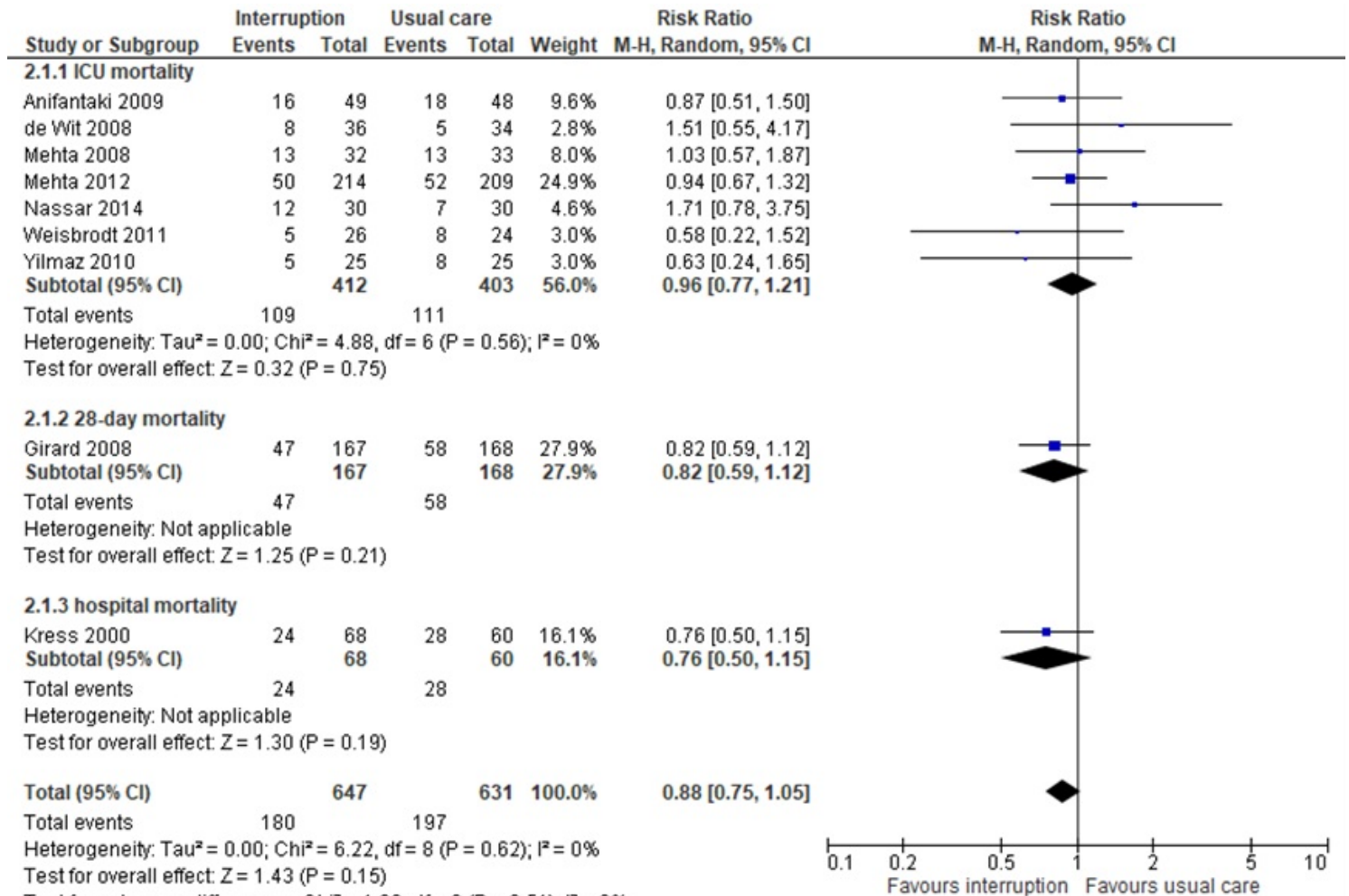
Beschrijving studies

Burry (2014) beschrijft een Cochrane systematische review met meta-analyse welke de duur van invasieve mechanische ventilatie onderzocht in kritisch zieke volwassen patiënten die behandeld werden door middel van intraveneuze sedatie met dagelijkse interruptie. Daarnaast werd onderzocht of sedatie met dagelijkse interruptie invloed had op de mortaliteit, verblijfsduur op de intensive care of in het ziekenhuis en adverse events. Er werd gezocht naar relevante literatuur tot februari 2014 in verschillende databases (the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2014, Issue 1); MEDLINE (OvidSP); EMBASE (OvidSP); CINAHL (EBSCOhost); Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS); Web of Science Citation Index; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); the Health Technology Assessment Database (HTA Database); trial registration websites; en referentielijsten van relevante artikelen). Randomized controlled trials (RCT's) welke het effect van sedatie met dagelijkse interruptie vergeleek met sedatie zonder dagelijkse interruptie in patiënten ≥ 16 jaar die behandeld werden met invasieve mechanische ventilatie en sedatie in een intensive care setting werden geïnccludeerd.

In de review van Burry (2014) werden negen RCT's geïnccludeerd welke het effect van sedatie met interruptie onderzochten. Sedatie met dagelijkse interruptie hield bij alle studies in dat een continue sedatie werd onderbroken totdat de patiënt wakker was en in staat was om simpele commando's op te volgen. Eén trial paste een maximale interruptie toe van zes uur. In de andere studies werd de duur van de interruptie niet geprotocolleerd. Voor de controlegroep hanteerden vier studies 'usual sedation practices' waarbij de uitvoer van de sedatie werd overgelaten aan de discretie van het team en gebruikten vijf studies een vast protocol. Twee studies pasten dit vaste protocol ook toe op de experimentele groep. In totaal participeerde 1282 volwassen patiënten in de RCT's. De studies die werden beoordeeld met een lage risk of bias, hoewel in de meeste van de geïnccludeerde studies geen blinding van patiënten en/of behandelaar kon plaatsvinden. Twee studies includeerden alle 'medische' IC-patiënten en de overige zeven studies includeerden ook chirurgische en trauma IC-patiënten.

Mortaliteit

De review van Burry (2014) includeerde negen studies met in totaal 1282 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op mortaliteit hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 0,88 (0,75 tot 1,05) in het voordeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Burry onderzocht het effect op verschillende typen mortaliteit (IC-mortaliteit, 28-daagse mortaliteit en ziekenhuismortaliteit). De gepoolde resultaten worden getoond in figuur 7. De kleinere kans op mortaliteit bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep als klinisch relevant beoordeeld.

Figuur 7 Mortaliteit bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten


df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect

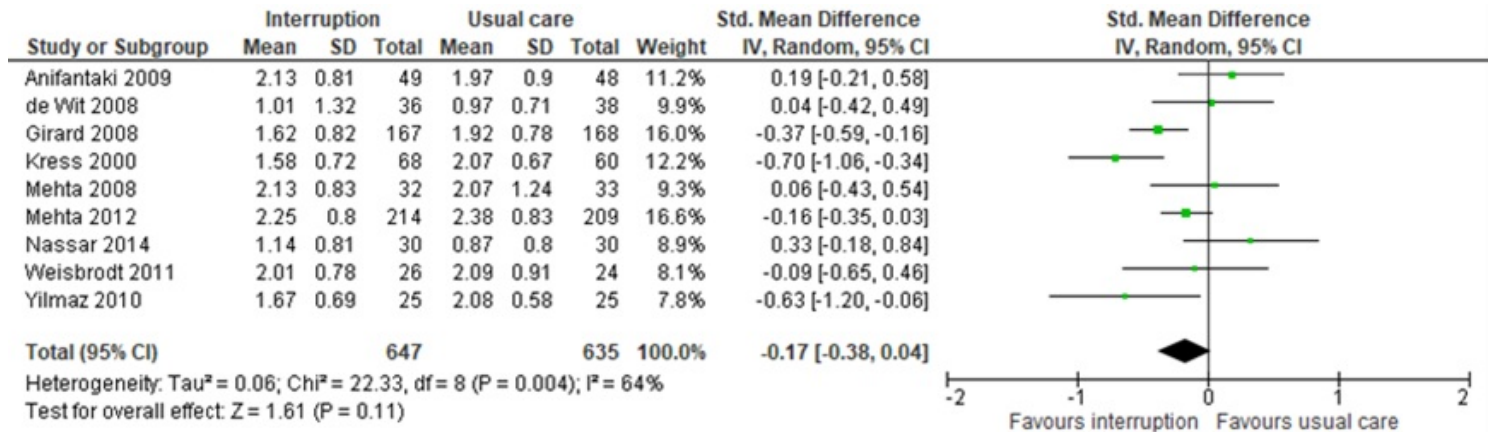
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en de beperkte onderzoekspopulatie (imprecisie).

Duur van mechanische ventilatie

De review van Burry (2014) includeerde negen studies met in totaal 1282 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op de duur van mechanische ventilatie hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een gemiddeld verschil (95% CI) van -0,14 (-0,30 tot 0,02) log dagen (zie figuur 8), en werd op basis van niet getransformeerde data -1.04 (-4,17 tot 2,09) dagen klinisch relevant geacht in het voordeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Op basis van een sensitiviteitsanalyse concludeerde Burry (2014) dat conclusies naar aanleiding van log-getransformeerde data niet verschilden van niet log-getransformeerde data.

Figuur 8 Duur van mechanische ventilatie in dagen (log-getransformeerd) bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect

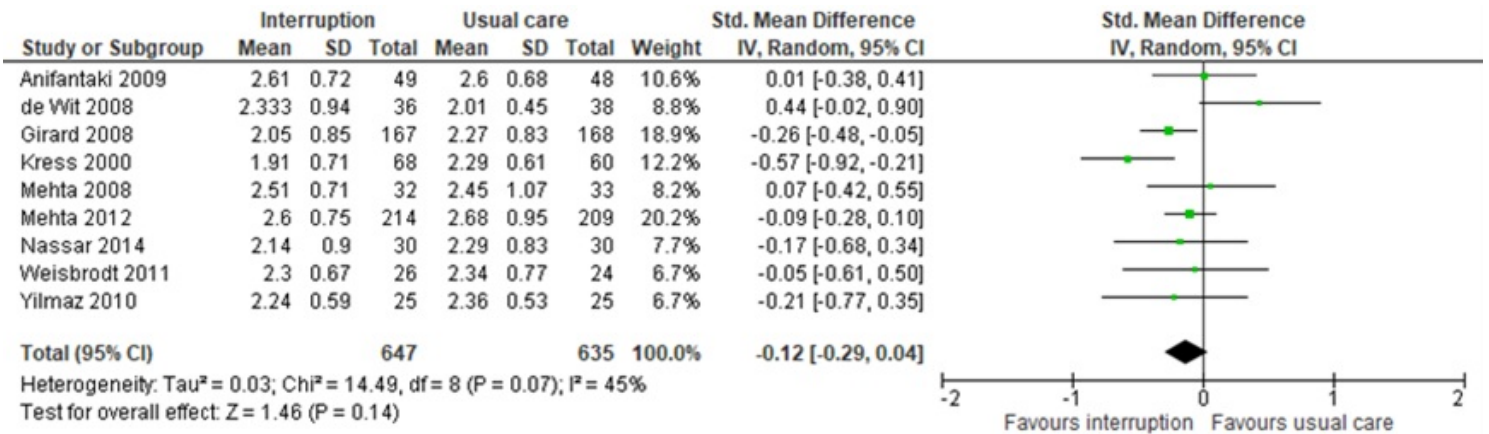
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van mechanische ventilatie is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie).

Intensive-careverblijfsduur

De review van Burry (2014) includeerde negen studies met in totaal 1282 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op de duur van IC-opname hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een gemiddeld verschil (95% CI) van -0,10 (-0,22 tot 0,03) log dagen (zie figuur 9) en werd op basis van niet getransformeerde data -0,85 (-2,42 tot 0,72) dagen niet klinisch relevant geacht. Op basis van een sensitiviteitsanalyse concludeerde Burry (2014) dat conclusies naar aanleiding van log-getransformeerde data niet verschilde van niet log-getransformeerde data.

Figuur 9 Duur van IC-opname in dagen (log-getransformeerd) bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect

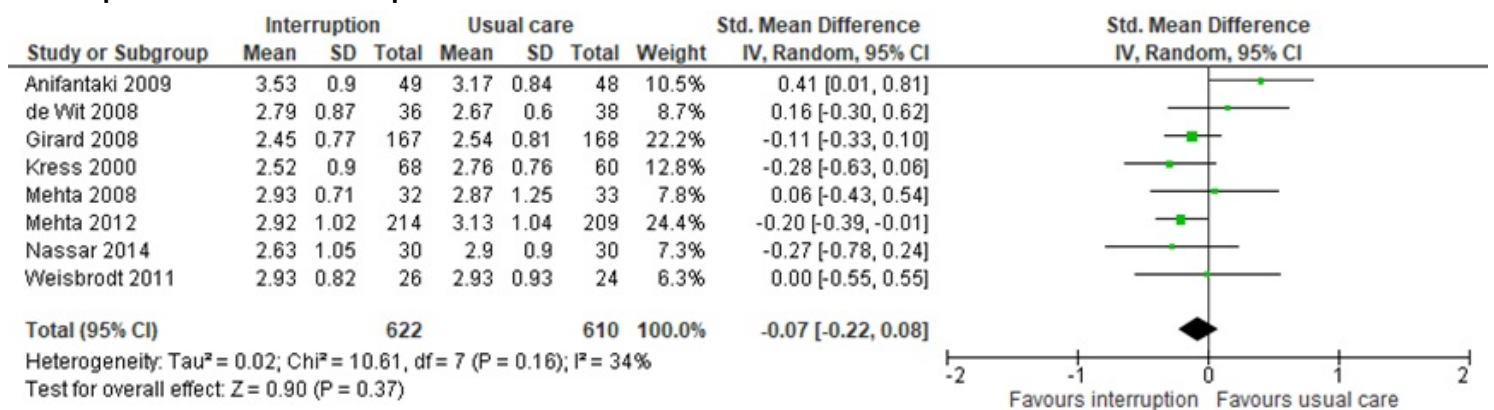
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid) en met één niveau vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee op laag.

Ziekenhuisverblijfsduur

De review van Burry (2014) includeerde acht studies met in totaal 1232 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op de duur van ziekenhuisopname hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een gemiddeld verschil (95% CI) van -0,06 (-0,20 tot 0,08) log (zie figuur 10) en werd op basis van niet getransformeerde data -0,46 (-4,00 tot 3,09) dagen niet klinisch relevant geacht. Op basis van een sensitiviteitsanalyse concludeerde Burry (2014) dat conclusies naar aanleiding van log-getransformeerde data niet verschilde van niet log-getransformeerde data.

Figuur 10 Duur van ziekenhuisopname in dagen (log-getransformeerd) bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid) en met één niveau vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee op laag.

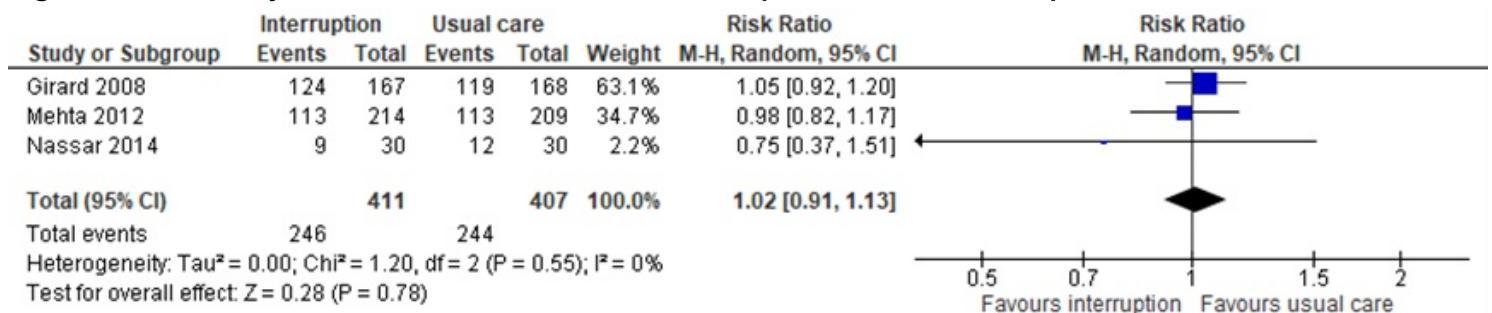
Delier

De review van Burry (2014) includeerde drie studies met in totaal 818 kritisch zieke patiënten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op het krijgen van een delier hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 1,02 (0,91 tot 1,13) in het nadeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Het gepoolde resultaat wordt getoond in figuur 11. Het verschil in kans op een delier bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep niet als klinisch relevant beoordeeld.

In deze richtlijn is ook een aparte module over medicamenteuze behandeling en preventie van delier[MR1] opgenomen. In de literatuuranalyse van de betreffende module werden studies geïncludeerd die delier beschreven als primaire of belangrijke uitkomstmaat.

In de analyse van delier bij diverse sedatieprotocollen in de huidige analyse is delier beschreven als complicatie. Door het verschil in vraagstelling zijn de geïncludeerde studies tussen de beide modules niet gelijk en daarmee zijn ook de conclusies enigszins verschillend.

Figuur 11 Delier bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat delier is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid) en met één niveau vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee op laag.

Complicaties

Burry (2014) beschreef diverse complicaties, weergegeven in figuur 12. De review includeerde zes studies met in totaal 1108 kritisch zieke patiënten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op het onbedoeld verwijderen van de endotracheale tube hebben bepaald. Het gepoolde effect betrof een risk ratio

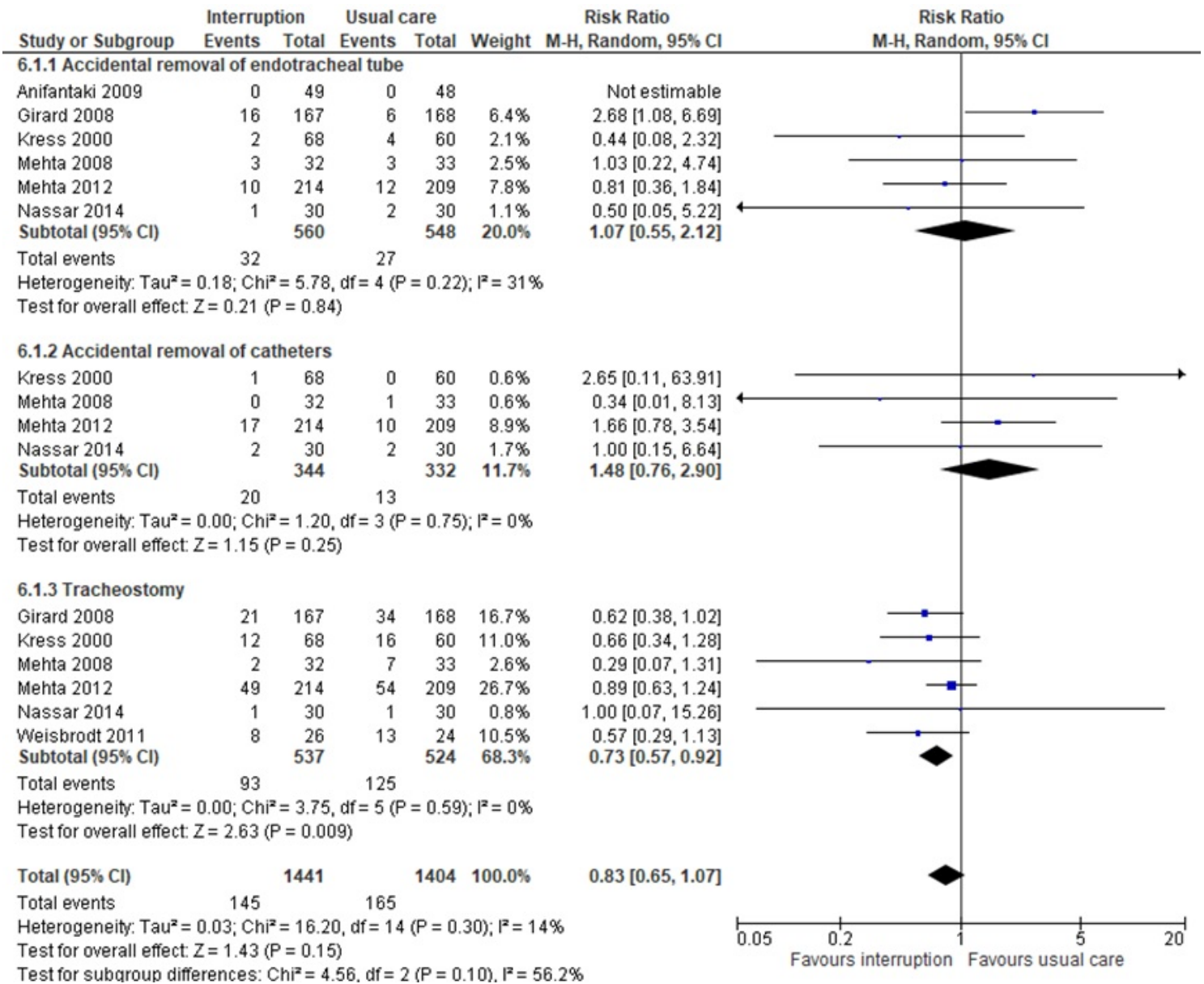
(95% CI) van 1.07 (0,55 tot 2,12) in het nadeel van sedatie met dagelijkse interruptie. De grotere kans op het onbedoeld verwijderen van de endotracheale tube bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep niet als klinisch relevant beoordeeld.

Daarnaast includeerde Burry (2014) vier studies met in totaal 676 kritisch zieke patiënten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op het onbedoeld verwijderen van katheters hebben onderzocht. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 1,48 (0,76 tot 2,90) in het nadeel van sedatie met dagelijkse interruptie. De grotere kans op het onbedoeld verwijderen van katheters bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep wel als klinisch relevant beoordeeld.

Ook beschreef Burry (2014) tracheotomie als complicatie in zes studies met in totaal 1061 kritisch zieke patiënten bij sedatie met en zonder interruptie. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 0,73 (0,57 tot 0,92) in het voordeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Het verschil werd door de werkgroep wel als klinisch relevant beoordeeld. Patiënten die sedatie met interruptie kregen, hadden gemiddeld een kleinere kans op het krijgen van een tracheostoma dan patiënten in de groep die continue sedatie kreeg.

Samen genomen is het RR op adverse events in deze studies 0,83 met een 95% BI van 0,65 tot 1,07.

Figuur 12 Adverse events bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en vanwege de beperkte onderzoekspopulatie (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van sedatie met interruptie vergeleken met sedatie zonder interruptie bij patiënten met sepsis?

- P:** volwassen patiënten met sepsis of septische shock;
I: sedatie met interruptie;
C: continue sedatie;
O: mortaliteit, duur mechanische ventilatie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, delier, sedatie-gerelateerde adverse events.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en duur mechanische ventilatie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en opnameduur, delier en sedatie gerelateerde adverse events voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009), en 25% voor de overige dichotome uitkomstmaten. Voor verblijfsduur op de IC, duur van ventilatie en ventilatievrije dagen werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 18 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) vanaf 1989. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Omdat niet duidelijk was of er artikelen gevonden zouden worden in een sepsispopulatie, is de populatie uitgebreid naar ernstig zieke patiënten en patiënten op de intensive care (IC). De screening van de systematische reviews in de literatuurzoekactie leverde 49 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of RCT's waarin de effecten van een sedatieprotocol met interruptie werd vergeleken met een sedatieprotocol zonder interruptie in patiënten met sepsis of IC-patiënten met betrekking tot mortaliteit, duur mechanische ventilatie, opnameduur, delirium, sedatie gerelateerde adverse events en sedatiediepte (RASS). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie tien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie (systematische review) definitief geselecteerd. Verdere screening van RCT's na publicatie van de review leverde geen additionele treffers op.

Resultaten

Eén onderzoek (Burry, 2014) is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Burry, L., Rose, L., McCullagh, I. J., Fergusson, D. A., Ferguson, N. D., & Mehta, S. (2014). Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7).

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.

Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J., Pandharipande, P. P., ... & Balas, M. C. (2018). Executive summary: clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. Critical care medicine, 46(9), 1532-1548.

Rawal, G., Yadav, S., & Kumar, R. (2017). Post-intensive Care Syndrome: an Overview. Journal of translational internal medicine, 5(2), 90–92. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0016>.

Delier

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling en preventie van delier bij patiënten met sepsis?

De uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen

1. Wat is de optimale medicamenteuze preventieve en actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis?
2. Wat zijn optimale niet-medicamenteuze preventieve maatregelen en wat is de beste actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis?

Onderbouwing

Achtergrond

Een sepsis is een ernstig ziektebeeld en wordt bij oudere patiënten vaak gecompliceerd door een delier. In de volgende modules is uitgezocht wat de optimale medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen zijn en in hoeverre een delier kan worden voorkomen bij patiënten met sepsis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Medicamenteuze behandeling van delier

Uitgangsvraag

Wat is de optimale medicamenteuze preventieve en actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 1a. Wat is de beste medicamenteuze behandeling om een delier te voorkomen bij patiënten met sepsis?
- 1b. Wat is de beste medicamenteuze behandeling van een delier bij patiënten opgenomen met sepsis?

Aanbeveling

Start niet met een antipsychoticum (zoals haloperidol, risperidone, quetiapine of ziprasidone) of met een cholinesterase remmer (zoals rivastigmine) om de duur van een delier te verkorten bij patiënten met sepsis op een IC.

Overweeg in geval van ernstige onrust het kortdurend gebruik van dexmedetomidine en/of een antipsychoticum, en in geval van psychotische verschijnselen (hallucinaties) een antipsychoticum.

Behandel patiënten met sepsis met een delier buiten de IC volgens de richtlijn delier bij volwassenen en ouderen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er was onvoldoende literatuur beschikbaar over delier bij volwassen patiënten met sepsis. De wetenschappelijke onderbouwing werd daarom gebaseerd op delier bij ernstig zieke IC-patiënten. Ook in deze categorie was het aantal geïncludeerde patiënten beperkt. Voor de hele populatie was geen onderscheid naar leeftijd te maken. Het blijft op basis van de literatuur onduidelijk hoe delier het beste kan worden voorkomen en behandeld bij patiënten met sepsis. Hier ligt een kennislacune.

Voor een delier bij oudere patiënten (> 75 jaar en ouder) of een delier bij patiënten met een dementie opgenomen in het ziekenhuis verwijzen wij naar de herziene richtlijn delier bij volwassenen en ouderen. Ook al worden vooral oudere patiënten getroffen door een delier, er is in het meeste onderzoek geen onderscheid in leeftijd gemaakt, zodat alle volwassenen zijn geïncludeerd. Naar de mening van de werkgroep zijn de aanbevelingen en aandachtspunten grotendeels leeftijdsafhankelijk.

Dat in een richtlijn over sepsis specifiek het delier bij sepsis of in dit hoofdstuk verbreed tot IC-patiënten wordt onderzocht is mede gebaseerd op IC-specifieke middelen zoals dexmedetomidine en clonidine.

Aangezien er veel literatuur is over sedativa zoals dexmedetomidine op de IC, wordt dit in deze richtlijn besproken. Voor het delier bij niet-IC-patiënten wordt daarom verwezen naar de herziene richtlijn delier bij volwassenen. Voor delier bij patiënten op de IC wordt verwezen naar de richtlijn Delier op de intensive care (in ontwikkeling/herziening). Opgemerkt moet worden dat patiënten op een medium-care die niet geïntubeerd of beademend zijn in strikte zin niet voldoen aan IC-criteria waarvoor beide richtlijnen deels van toepassing kunnen zijn.

Voor haloperidol werd geen bewijs gevonden dat het profylactisch gebruik bij IC-patiënten de incidentie van delier kan verminderen ten opzichte van placebo. Dexmedetomidine kan waarschijnlijk wel de incidentie van delier verminderen met bijna 50% ten opzichte van placebo, dit is een klinisch relevant verschil.

Dexmedetomidine vermindert mogelijk ook de incidentie ten opzichte van andere sedatiemiddelen met 35 tot 50%, zoals midazolam en propofol, en opioïden bij op de intensive care. Dit verschil is mogelijk niet klinisch relevant voor midazolam en opioïden, maar wel voor propofol. Dit voordeel van dexmedetomidine geldt niet voor de combinatie van midazolam en propofol. Alle studies zijn uitgevoerd in IC-patiënten, er is niet vermeld in de systematische reviews hoeveel patiënten hiervan patiënten met sepsis waren. In de bewijskracht is daarom ook afgewaardeerd voor deze indirecte vergelijking, dit betekent dat de conclusies wat meer onzekerheid bevatten. In een recente gepubliceerde multicenter, dubbelblind gerandomiseerde studie, verschenen na het uitvoeren van de literatuuranalyse, werd geen verschil gevonden tussen dexmedetomidine en propofol in het aantal dagen zonder delier of coma (10.7 versus 10.8 dagen; odds ratio 0,96; 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,74 tot 1,26; 422 patiënten) bij patiënten met sepsis op een IC (Hughes, 2021).

Een probleem voor de interpretatie van de beschikbare literatuur is dat dexmedetomidine grotendeels gebruikt werd als anxiolyticum bij patiënten met agitatie en hallucinaties, vergelijkbaar met de dagelijkse praktijk, en niet als sedativum. In de meta-analyse van Flükiger (2018) waren studies geïnccludeerd van patiënten met mechanische ventilatie en nachtelijke sedatie. De genoemde sedatiemiddelen werden dus niet altijd gebruikt voor delier preventie. Het is de vraag of deze resultaten impliceren dat alle patiënten op de IC preventief gesedeerd moeten worden om een delier te voorkomen. De werkgroep is van mening dat genoemde sedativa niet standaard gebruikt moeten worden om een delier te voorkomen, maar dat als er een indicatie is voor het gebruik van sedativa op de IC, dexmedetomidine de voorkeur heeft om een delier te voorkomen.

Om de duur van een delier te verkorten of de mortaliteit te verminderen hadden verschillende antipsychotica en rivastigmine geen effect in een meta-analyse op de duur van een delier. Voor het verminderen van onrust, psychotische verschijnselen zoals hallucinaties en/of wanen en angst bij de patiënt kunnen antipsychotica kortdurend gebruikt worden. De richtlijn [delier bij volwassenen en ouderen](#) adviseert bij deze verschijnselen om behandeling met antipsychotica te starten wanneer de patiënt een hoge lijdensdruk heeft en/of een gevaar is voor zichzelf of een ander en/of zijn behandeling in de weg staat (door bijvoorbeeld het uittrekken van infusen/lijnen). Dit advies kan ook op een IC worden gevolgd. In een kleine studie met clonidine werd wel een effect gevonden in de duur van een delier ten opzichte van placebo, maar dit was een studie met slechts 15 patiënten per groep. Er zijn dus onvoldoende aanwijzingen dat clonidine effectief is bij sepsis patiënten. Bij de behandeling van een delier is geen bewijs gevonden dat dexmedetomidine of andere sedativa de duur van een delier kon verkorten.

Er is geen direct bewijs gevonden dat behandeling met haloperidol of dexmedetomidine de verblijfsduur op een IC kan verkorten. Voor effecten van haloperidol, andere antipsychotica, dexmedetomidine of andere sedativa op cognitieve stoornissen, de duur van de mechanische ventilatie of kwaliteit van leven is geen informatie gevonden bij sepsis- of IC-patiënten in de bestudeerde literatuur.

Ten aanzien van bijwerkingen, geeft dexmedetomidine met name bradycardie als bijwerking en daarnaast ademhalingsdepressie en hypotensie, propofol geeft hemodynamische consequenties en midazolam geeft bijwerkingen die bij benzodiazepines passen (afhankelijkheid, meer kans op delier en ademhalingsdepressie).

In de studies is vaak gestart op het moment dat er sprake was van aanwijzingen voor een delier, onrust of angst, hetgeen in ieder geval een indicatie is tot sedatie voor minimaal 24 uur. Het is niet zo dat standaard bij opname met sepsis gestart wordt met sedatie, dus ook niet met dexmedetomidine.

In de richtlijn delier bij volwassenen wordt onderscheid gemaakt naar drie motore subtypes van delier; hyperactief delier, hypoactief delier en een gemengd type. Deze verdeling naar subtypes van een delier is in dit hoofdstuk over een delier bij sepsis niet gebruikt, omdat deze informatie in de literatuur ontbreekt. Volgens de recente literatuur dient een hypoactief delier niet medicamenteus behandeld te worden, dus ook niet met dexmedetomidine.

Studies voor de IC-patiënten zijn bij te verwachten sedatie behoefte van > 24 uur. Er zijn ook studies bij cardiale patiënten die perioperatief en kortdurend postoperatief behandeld zijn. Wanneer de indicatie voor sedatie vervalt, dient zo snel mogelijk gestaakt te worden met de sedatie.

Sedatie van alle patiënten ter preventie van een delier is niet wenselijk. Sedatie geeft op zich een verhoogde kans op complicaties zoals delier, polyneuropathie, verlengde opname- en beademingsduur, verhoogde kans op morbiditeit en mogelijk mortaliteit, hogere kosten en mogelijk zelfs infectie.

De werkgroep vindt dat dexmedetomidine niet op verpleegafdelingen moet worden gebruikt in de preventie van delier.

Melatonine gaf veelbelovende resultaten, met een afname in delierincidentie van 50%, maar bij een beperkt aantal patiënten en met een zeer breed betrouwbaarheidsinterval. Daarbij is melatonine erg lastig te doseren. Vooralsnog geven deze bevindingen onvoldoende aanleiding om het gebruik te overwegen in de Nederlandse zorg en moeten aanvullende studies worden afgewacht.

Benzodiazepines

Het onderwerp benzodiazepines is buiten de zoekvraag gelaten voor deze richtlijnmodule, omdat het geen direct knelpunt is voor de sepsis richtlijn, maar een generiek delier advies. De werkgroep heeft er daarom voor gekozen om deze adviezen in de overwegingen te plaatsen.

De werkgroep adviseert terughoudend te zijn met het gebruik van benzodiazepines bij patiënten met sepsis vanwege de associatie met delier. De voor- en nadelen van het gebruik dienen zorgvuldig afgewogen te worden.

Bij ernstige angst bij een niet-gesedeerde patiënt op de IC kan kortdurend gebruik van benzodiazepines (bijvoorbeeld lorazepam) overwogen worden. Dit wordt momenteel al frequent in veel klinieken toegepast.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

Het optreden van een delier als complicatie bij een sepsis, heeft grote impact voor de patiënt en diens partner, familie of mantelzorgers. Voor de meeste patiënten is een delier een angstige en vreemde ervaring die zij niet meer mee willen maken. Ook kan een delier als erg ontluisterend worden ervaren. Daarnaast zijn er langeretermijnevolgen, zoals een blijvende cognitieve verslechtering (Girard, 2010; Inouye, 2016; Pandharipande, 2013; Wolters, 2014). Het is voor een patiënt erg belangrijk als een delier voorkomen kan worden, door zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze maatregelen.

De voorkeuren van de patiënt voor een behandeling zijn niet onderzocht en zijn onbekend. Het principe van dexmedetomidine is dat de patiënt net voldoende in slaap is dat hij/zij niet geprikkeld wordt en wakker is bij aanspreken/handelingen. Over het algemeen wordt dit door de patiënt als prettig ervaren en beleeft de patiënt het delier beduidend minder. Andere sedativa worden niet ervaren tijdens de behandeling zelf, want die patiënten worden meestal pas weer wakker als de dosering gestaakt is, maar het nog niet uitgewerkt is.

Kosten (middelenbeslag)

Het voorkomen of beperken van een delier is kostenbesparend. Tot 2020 was dexmedetomidine nog onder patent, de prijs per ampul (generiek) is sindsdien fors gedaald waardoor het prijsverschil per behandeldag ten opzichte van de andere middelen nog slechts enkele euro's bedraagt en derhalve geen rol speelt in de keuze van het medicament. Er zijn aanwijzingen dat met dexmedetomidine, indien gebruikt als sedativa, de incidentie van een delier wordt verminderd. Dit heeft een direct voordeel voor de patiënt en kan mogelijk cognitieve stoornissen op lange termijn voorkomen, en daarmee kostenbesparend zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn momenteel geen nieuwe effectieve behandelingen beschikbaar om een delier bij IC-patiënten te voorkomen. Het gebruik van benzodiazepines moet zoveel mogelijk worden voorkomen omdat deze middelen geassocieerd zijn met een delier.

Indien er een indicatie is voor het gebruik van sedativa wegen de meerkosten van dexmedetomidine op tegen de mogelijke reductie van de incidentie van een delier op een IC.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de dagelijkse praktijk zal de keuze vooral gebaseerd worden op de mate van evidence enerzijds en de kosten, beschikbaarheid en bijwerkingen anderzijds. Vanwege onvoldoende literatuur over een delier bij volwassen patiënten met een sepsis is de wetenschappelijke onderbouwing gebaseerd op delier bij volwassen IC-patiënten. Voor preventie en behandeling van een delier bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis maar buiten de IC verwijzen wij naar de herziene richtlijn [delier bij volwassenen en ouderen](#). Voor haloperidol werd geen bewijs gevonden dat het profylactisch gebruik de incidentie van delier kan verminderen bij IC-patiënten ten opzichte van placebo. Dexmedetomidine kan waarschijnlijk wel de incidentie van delier verminderen met bijna 50% ten opzichte van placebo, dit is een klinisch relevant verschil. Dexmedetomidine profylaxe vermindert mogelijk ook de incidentie ten opzichte van andere sedatiemiddelen met 35 tot 50%, zoals midazolam en propofol, en opioïden bij op de intensive care. Dit verschil is mogelijk niet klinisch relevant voor midazolam en opioïden, maar wel voor propofol. Benzodiazepines zijn geassocieerd met het ontstaan van een delier en het gebruik van deze middelen moet zoveel mogelijk worden voorkomen.

Vanwege onvoldoende literatuur over een delier bij volwassen patiënten met een sepsis is de wetenschappelijke onderbouwing gebaseerd op delier bij volwassen IC-patiënten. Voor haloperidol en andere antipsychotica, werd geen bewijs gevonden dat het gebruik de ernst en duur van een delier kan verminderen bij IC-patiënten ten opzichte van placebo. Ook heeft haloperidol waarschijnlijk geen invloed op de verblijfsduur op de intensive care. Los van een delier kunnen er situaties zijn waarbij patiënt toch behandeld moet worden met antipsychotica om psychotische verschijnselen te onderdrukken. Ook rivastigmine was niet effectiever dan placebo op de duur van een delier. Dexmedetomidine, clonidine en quetiapine kunnen mogelijk de duur van een delier iets verminderen, maar dit is beschreven in een beperkt aantal studies met zeer kleine patiëntaantallen. Dexmedetomidine heeft waarschijnlijk geen effect op mortaliteit. Mogelijk kan medicamenteuze behandeling met dexmedetomidine de verblijfsduur op de intensive care verkorten. Van haloperidol, andere antipsychotica en rivastigmine is dit effect op de opname duur op een intensive care niet gevonden. Er werden geen effecten gevonden van haloperidol op ernstige bijwerkingen, verlenging QT-interval, en extrapiramidale symptomen bij IC-patiënten. De kwaliteit van leven, cognitie en duur van de mechanische ventilatie bij een delier bij IC-patiënten zijn onvoldoende beschreven in de bestuurd literatuur.

Onderbouwing

Achtergrond

De afgelopen jaren zijn er veel nieuwe publicaties verschenen over de medicamenteuze behandeling van een delier op de intensive care (IC). Mogelijk kan een medicamenteuze behandeling van een delier de duur en ernst van een sepsis verminderen.

Conclusies

Medicamenteuze behandeling om een delier te voorkomen

Redelijk GRADE	<p>Haloperidol vermindert waarschijnlijk de incidentie van delier niet ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Flükiger, 2018; Herling, 2018; Santos, 2017; Zayed, 2019; Rood, 2019)</i></p>
Redelijk GRADE	<p>Dexmedetomidine vermindert waarschijnlijk de incidentie van delier ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Flükiger, 2018; Pasin, 2014)</i></p>
Laag GRADE	<p>Dexmedetomidine vermindert mogelijk de incidentie van delier ten opzichte van andere sedatiemiddelen (midazolam, propofol, opioïden of midazolam in combinatie met propofol) bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Flükiger, 2018; Pasin, 2014)</i></p>

<p>Laag GRADE</p>	<p>Melatonine of melatonine receptoragonisten profylaxe vermindert mogelijk incidentie van delier ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bron: (Zhang, 2019)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Intraveneuze toediening van n-3 vetzuren vermindert mogelijk incidentie van delier ten opzichte van standaardbehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bron: (Burkhart, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of gebruik van dexmedetomidine tot meer bijwerkingen (hypotensie, bradycardie) leidt dan standaardsedativa bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bron: (Flükiger, 2018)</i></p>

Medicamenteuze behandeling om een delier te behandelen

<p>Laag GRADE</p>	<p>Medicamenteuze behandeling lijkt de duur van delier niet te verminderen ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Al-Qadheeb, 2014; Flükiger, 2018)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Behandeling met dexmedetomidine lijkt de duur van delier niet te verminderen ten opzichte van andere medicamenteuze behandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Al-Qadheeb, 2014)</i></p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Medicamenteuze behandeling heeft waarschijnlijk geen invloed op mortaliteit ten opzichte van placebo bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bron: (Zayed, 2019)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Behandeling met dexmedetomidine lijkt geen invloed te hebben op mortaliteit ten opzichte van andere behandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bron: (Al-Qadheeb, 2014)</i></p>

Redelijk GRADE	<p>Medicamenteuze behandeling met haloperidol heeft waarschijnlijk geen invloed op intensive-careverblijfsduur ten opzichte van placebo bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Zayed, 2019)</i></p>
Laag GRADE	<p>Medicamenteuze behandeling met dexmedetomidine verkort mogelijk verblijfsduur op de intensive care ten opzichte van standaardsedatie, maar niet ten opzichte van opiaten en placebo bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bron: (Flükiger, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies die verblijfsduur in het ziekenhuis rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.</p>
Laag GRADE	<p>Behandeling van delier met haloperidol lijkt geen invloed te hebben op de incidentie van ernstige bijwerkingen ten opzichte van placebo bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bron: (Flükiger, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies die kwaliteit van leven rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.</p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies die cognitieve functie rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.</p>

Duur van mechanische ventilatie

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies die duur van mechanische ventilatie rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.</p>
---------	--

Samenvatting literatuur

De geselecteerde studies beschrijven allemaal patiënten opgenomen op de intensive care (IC) en geclassificeerd als "ICU patients" of "critically ill patients", omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar was

over delier tijdens een sepsis, met uitzondering van één RCT (Burkhart, 2014). Er dient te worden opgemerkt dat voor sommige studies beschreven in SR's niet altijd duidelijk was of het profylaxe of behandeling betrof. In zulke gevallen werden de indelingen gevolgd die gemaakt werden in de SR's en daarvan werden de vooraf door de werkgroep gedefinieerde uitkomstmaten uitgewerkt.

Preventie

In de Cochrane review van Herling (2018) werden twaalf RCT's beschreven met in totaal 3885 patiënten, waarbij delier werd bestudeerd aan de hand van een aantal uitkomstmaten bij diverse behandelingen.

De meta-analyse van Pasin (2014) beschreef incidentie van "delirium, agitation, and/or confusion" in de IC-setting bij "critically ill patients", waarbij dexmedetomidine werd vergeleken met andere middelen in dertien manuscripten met in totaal 3029 patiënten. Alleen de studies waarbij tenminste delier was onderzocht, werden gebruikt in de analyse.

Santos (2017) onderzocht in een SR de effectiviteit van haloperidol profylaxe bij ernstig zieke volwassen patiënten op de IC met een hoog risico op delier, waarin 3 RCT's met in totaal 666 patiënten incidentie van delier beschreven.

Zhang (2019) analyseerde acht RCT's met in totaal 409 patiënten waar profylactische toediening van melatonine of melatonine receptor agonisten werd beschreven bij IC-patiënten, met onder andere als uitkomstmaat incidentie van delier.

De studie van Rood (2019) is een geregistreerde secundaire analyse van de multicenter gerandomiseerde REDUCE-trial naar kwaliteit van leven op lange termijn na haloperidol profylaxe (3x daags 1 of 2 mg) vergeleken met placebo. Incidentie van delier werd hierin beschreven bij 887 IC-patiënten.

De gerandomiseerde trial van Burkhart (2014) beschreef de effecten van intraveneus toegediende n-3 vetzuren op markers van hersenschade, evenals op delier incidentie en overleving bij patiënten met sepsis op de IC. De interventiegroep van 25 patiënten (waarvan voor 13 de toediening voortijdig werd beëindigd wegens een te hoge concentratie triglyceriden) werd vergeleken met standaardzorg bij 25 patiënten.

Behandeling

De SR van Al-Qadheeb (2014) beschreef (de relatie tussen) duur van delier en mortaliteit op de ICU. Zeventien interventies met in totaal 2.849 patiënten beschreven deze uitkomstmaten. In de huidige analyse zijn alleen de dertien farmacologische interventies beschreven.

Preventie en behandeling

Flükiger (2018) beschreef preventie (25 RCT's) en behandeling (drie RCT's) van delier op de IC en vergeleek dexmedetomidine met placebo of andere middelen voor de uitkomstmaat incidentie van delier. In een studie werd de duur van delier vergeleken tussen dexmedetomidine en placebo.

In de meta-analyse van Zayed (2019) werd haloperidol vergeleken met placebo voor preventie en behandeling van delier op de IC. Zes RCT's met 2552 patiënten beschreven incidentie van delier, mortaliteit, verblijfsduur op de IC en ernstige bijwerkingen.

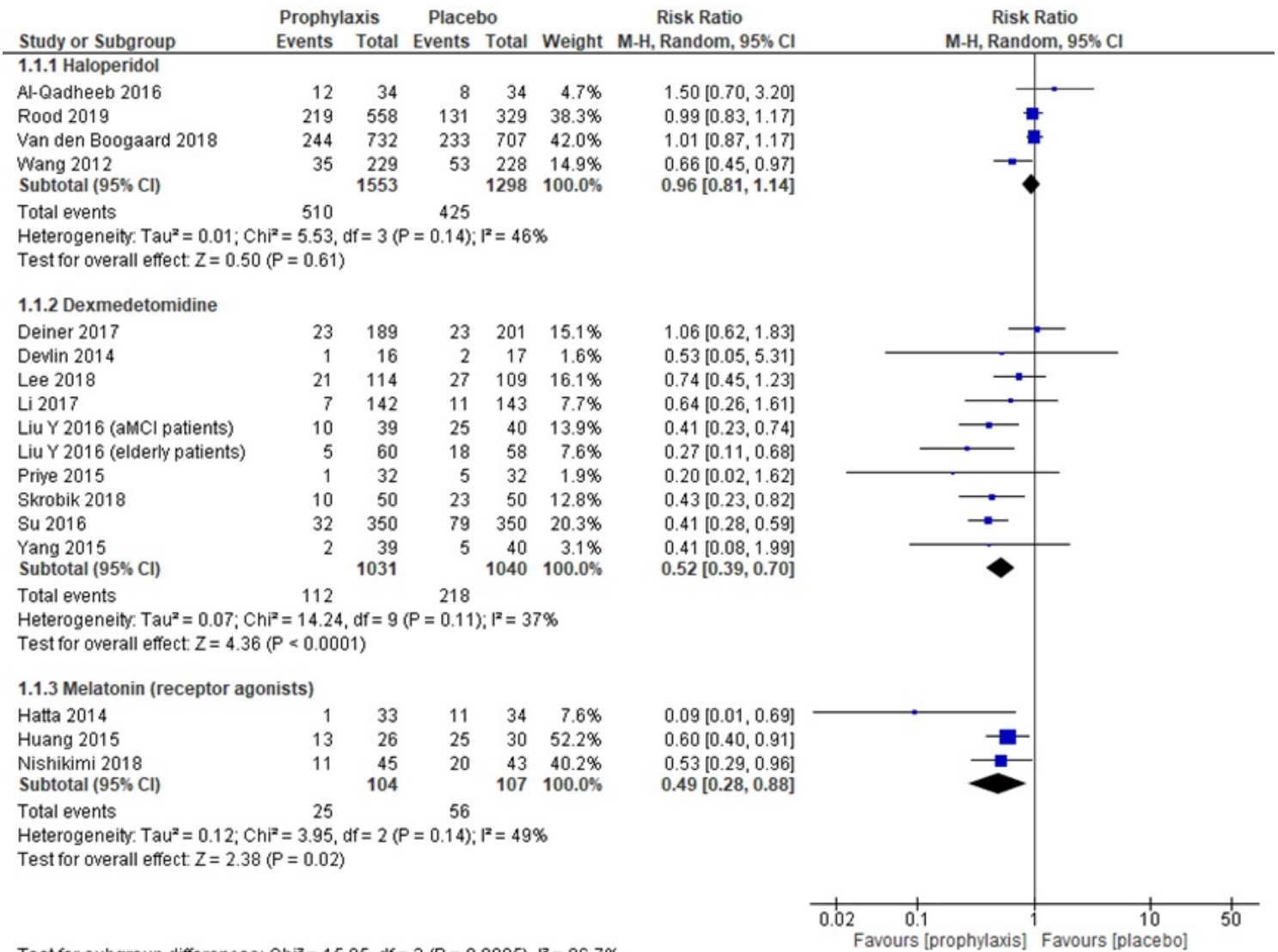
Resultaten

1. Medicamenteuze behandeling om een delier te voorkomen

1.1. Incidentie van delier

Incidentie van delier werd door een aantal studies (Flükiger, 2018; Herling, 2018; Santos, 2017; Zayed, 2019; Zhang, 2019; Rood, 2019) beschreven, waarbij verschillende middelen werden vergeleken met placebo (figuur 1) en waarbij dexmedetomidine werd vergeleken met andere middelen (figuur 2). Op basis van vier studies werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen haloperidol (1553 patiënten) en placebo (1298 patiënten), met een relatief risico (RR) op delier van 0,96 (95% BI 0,81 tot 1,14). Daarentegen werd op basis van negen studies wel een klinisch relevante vermindering van delierincidentie gevonden bij dexmedetomidine (1031 patiënten) vergeleken met placebo (1040 patiënten), met een RR van 0,52 (95% BI 0,39 tot 0,70). In een klein aantal patiënten werd een lagere incidentie van delier gevonden bij melatonine en melatonine receptor agonisten (104 patiënten) ten opzichte van placebo (107 patiënten) met een RR van 0,49 (95% BI 0,28 tot 0,88).

Figuur 1 Delier incidentie bij profylactische medicatie versus placebo bij IC-patiënten



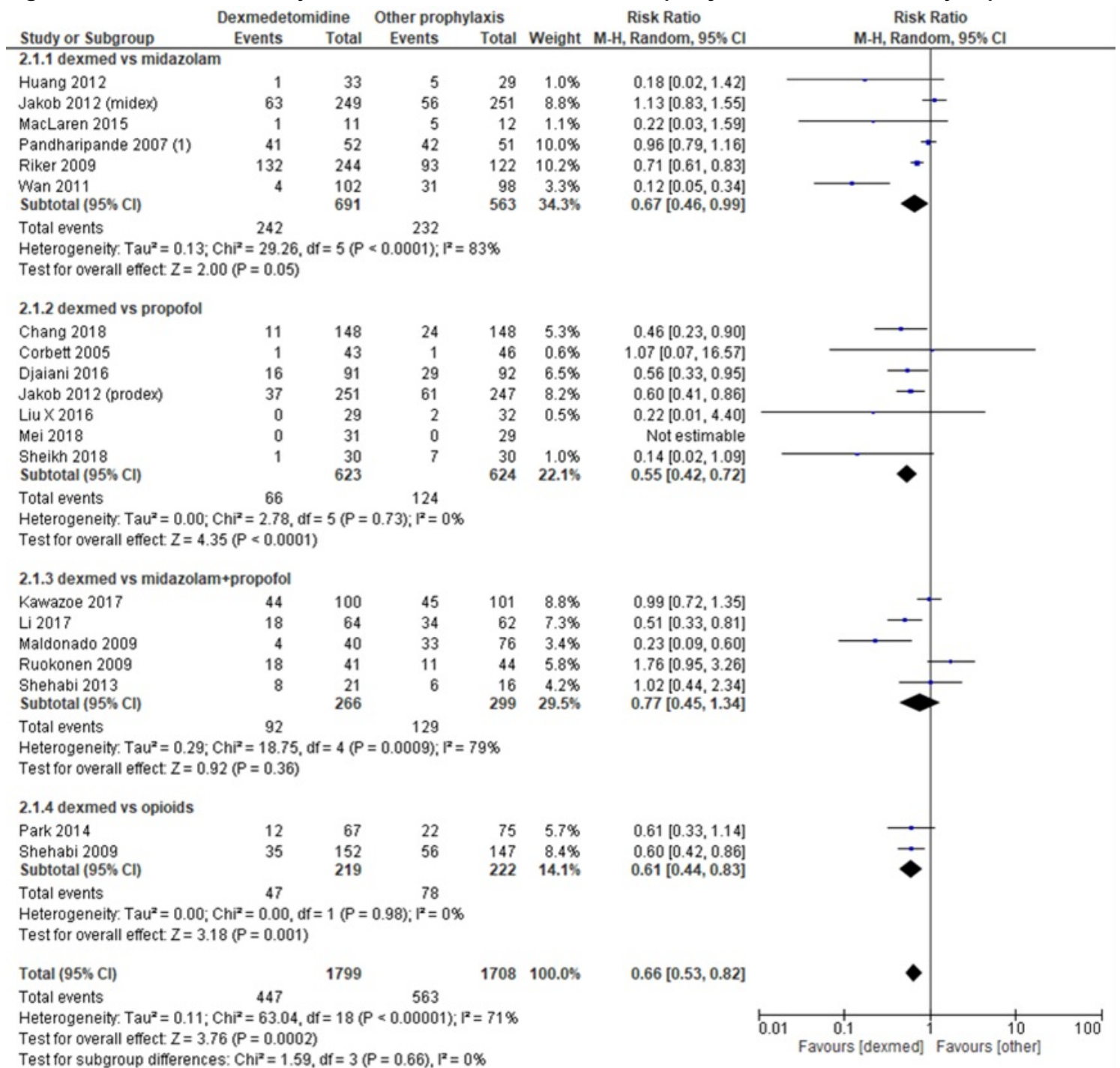
Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Flükiger, 2018; Herling, 2018; Santos, 2017; Zayed, 2019; Zhang, 2019; Rood, 2019.

Bij dexmedetomidine werd een lagere incidentie van delier gevonden ten opzichte van andere middelen, met een RR van 0,66 en een 95% BI van 0,53 tot 0,82, bij 1799 versus 1708 patiënten in 20 studies (Flükiger, 2018; Pasin, 2014). Vergeleken met midazolam (RR 0,67; 95% BI 0,46 tot 0,99; 6 studies met 474 patiënten), propofol (RR 0,55; 95% BI 0,42 tot 0,72; 7 studies met 1247 patiënten) en opiaten (RR 0,61; 95% BI 0,44 tot 0,83; 2 studies met 441 patiënten) en midazolam gecombineerd met propofol (RR 0,77; 95% BI 0,45 tot 1,34; vijf studies met 365 patiënten) waren deze verschillen klinisch relevant. In de studie naar het effect van n-3 vetzuren bij patiënten met sepsis vond Burkhart (2014) een RR op delier van 0,95 (95% BI 0,66 tot 1,38) bij 21 versus 20 patiënten. Dit verschil is niet klinisch relevant.

In deze richtlijn is ook een module over sedatie [MR1] opgenomen. In de literatuuranalyse van de betreffende modules werden studies geïnccludeerd die dexmedetomidine gebruikten met als doel te sederen, waarbij

delier werd gerapporteerd als complicatie. Door het verschil in vraagstelling zijn de geïncludeerde studies tussen de huidige module en de sedatie modules niet gelijk en daarmee zijn ook de conclusies enigszins verschillend.

Figuur 2 Delier incidentie bij dexmedetomidine versus andere profylactische medicatie bij IC-patiënten



Footnotes

(1) lorazepam

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); χ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Flükiger, 2018; Pasi, 2014

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog. Voor de uitkomstmaat incidentie van delier is afgewaardeerd met één niveau tot redelijk vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) voor de vergelijkingen tussen haloperidol versus placebo en dexmedetomidine versus placebo. Voor de vergelijking tussen dexmedetomidine en andere middelen is met nog een niveau afgewaardeerd tot laag vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie.

Voor de vergelijking tussen melatonine (receptor agonisten) versus placebo is afgewaardeerd tot laag vanwege bestudeerde populatie (indirect bewijs) en de beperkte populatieomvang (imprecisie). Voor de vergelijking tussen n-3 vetzuren en controle werd afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie) en voor beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

1.2. Ernstige bijwerkingen

In de SR van Flükiger (2018) zijn bijwerkingen beschreven, maar met de opmerking dat deze niet systematisch zijn onderzocht en als exploratief moeten worden beschouwd. Er wordt geconcludeerd dat dexmedetomidine vergeleken met standaard sedativa het risico op bradycardie (RR 2,05; 95% BI 1,31 tot 3,22; I^2 36%) en hypotensie (RR 1,26; 95% BI 1,04 tot 1,54; I^2 9%) verhoogt, maar gedetailleerde informatie over de vergelijking is niet weergegeven.

Bewijskracht van de literatuur

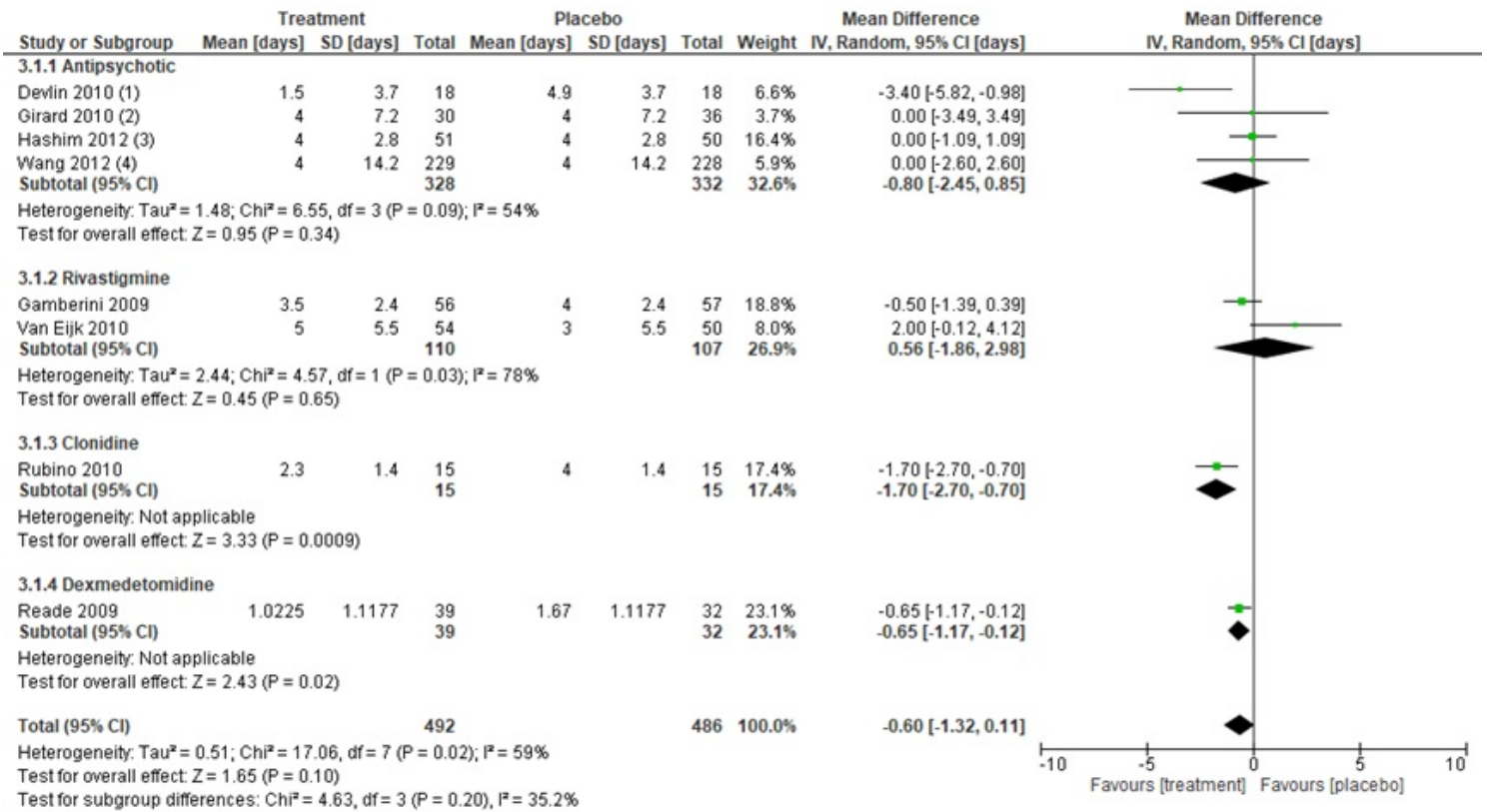
Voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen is afgewaardeerd met drie niveaus tot zeer laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs), vanwege het beperkte aantal events (imprecisie) en vanwege het risico op bias door de beperkte informatie en het ontbreken van een systematische zoekstrategie.

2. Medicamenteuze behandeling om een delier te behandelen

2.1. Duur van delier

Een aantal SR's beschreef medicamenteuze behandeling van delier en hanteerde daarbij duur van delier als uitkomstmaat. Diverse vormen van medicatie werden vergeleken met placebo (figuur 3). Daarnaast werd dexmedetomidine vergeleken met andere sedatiemiddelen (figuur 4). Op basis van de SR's van Al-Qadheeb (2014) en Flükiger (2018) werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen medicamenteuze behandeling en placebo, met een gemiddeld verschil van 0,60 dagen (95% BI -1,32 tot 0,11) in het voordeel van medicatie in 8 studies met in totaal 978 patiënten. Wanneer naar afzonderlijke middelen gekeken werd, dan verminderden quetiapine (gemiddeld verschil -3,40 dagen; 95% BI -5,82 tot -0,98; 18 patiënten per groep), clonidine (gemiddeld verschil -1,70 dagen; 95% BI -2,70 tot -0,70; 15 patiënten per groep) en dexmedetomidine (gemiddeld verschil -0,65 dagen; 95% BI -1,17 tot -0,12; 39 versus 32 patiënten) duur van delier, maar dit waren enkele studies met zeer kleine patiëntaantallen (15 tot 39 per groep). In 6 trials met in totaal 908 patiënten (Al-Qadheeb, 2014) werd dexmedetomidine vergeleken met andere medicatie en was het gemiddeld verschil 0,96 dagen (95% BI -2,12 tot 0,21) in het voordeel van eerstgenoemde, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Figuur 3 Duur van delier bij medicamenteuze behandeling versus placebo bij IC-patiënten



Footnotes

- (1) Quetiapine
- (2) Ziprasidone
- (3) Risperidone
- (4) Haloperidol

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Al-Qadheeb, 2014; Flükiger, 2018

Figuur 4 Duur van delier bij dexmedetomidine versus andere medicamenteuze behandeling bij IC-patiënten



Footnotes

- (1) dexmed vs midazolam
- (2) dexmed vs propofol
- (3) dexmed vs lorazepam
- (4) dexmed vs haloperidol
- (5) dexmed vs midazolam
- (6) dexmed vs morphine

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Al-Qadheeb (2014)

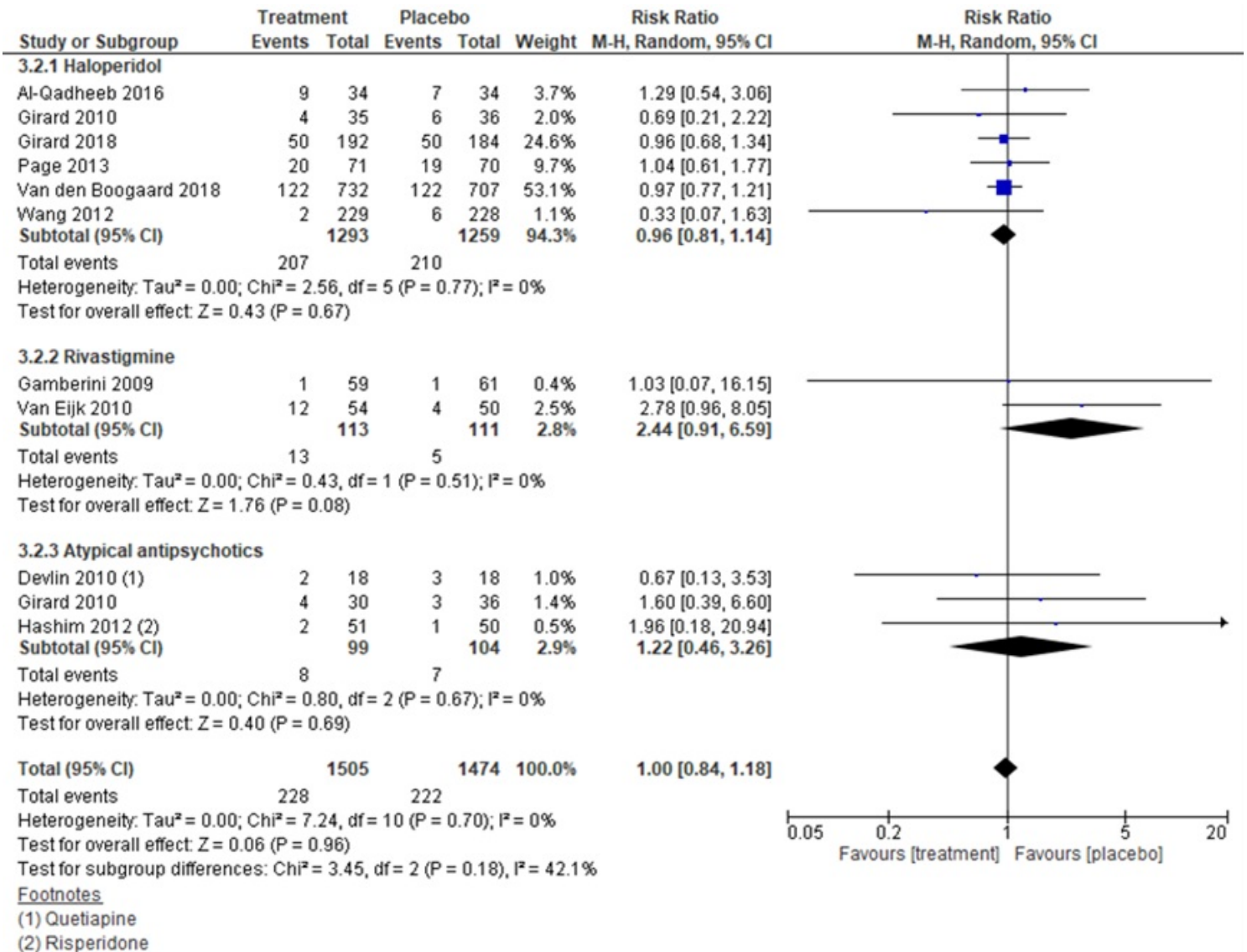
Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat duur van delier is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en vanwege een beperkte populatieomvang (imprecisie).

2.2. Mortaliteit

Een aantal studies rapporteerde mortaliteit als uitkomstmaat bij medicamenteuze behandeling van delier bij IC-patiënten, waarbij geen significante verschillen werden gevonden. Zayed (2019) beschreef studies die medicamenteuze behandeling vergeleek met placebo. In elf studies met in totaal 1505 behandelde en 1474 controlepatiënten werd geen verschil gevonden, met een RR van 1,00 en een 95% BI van 0,84 tot 1,18 (figuur 5). In zes studies naar haloperidol met 1293 versus 1259 patiënten werd een RR ten opzichte placebo gevonden van 0,96 (95% BI 0,81 tot 1,14). In twee studies naar rivastigmine met in totaal 224 patiënten werd een RR gevonden van 2,44 ten opzichte van placebo (95% BI 0,91 tot 6,59). Drie trials bestudeerden atypische antipsychotica en vonden bij 203 patiënten een RR van 1,22 (95% BI 0,46 tot 3,26). Daarnaast beschreef een trial mortaliteit bij ziprasidone ten opzichte van haloperidol en vond een RR van 1,17 (95% BI 0,32 tot 4,27) bij 30 versus 35 patiënten (Al-Qadheeb, 2014).

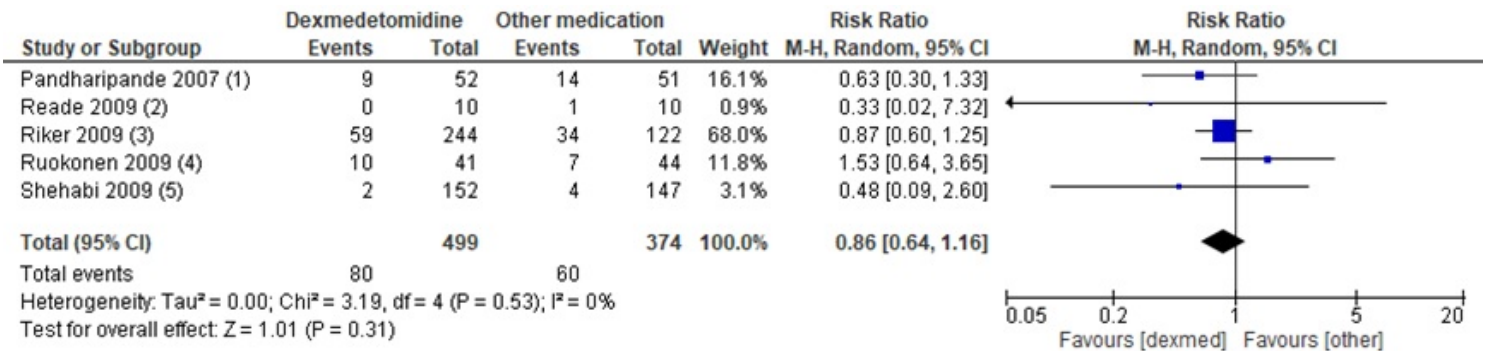
Figuur 5 Mortaliteit bij medicamenteuze behandeling versus placebo bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Zayed (2019)

Vijf studies vergeleken dexmedetomidine (499 patiënten) met andere medicatie (374 patiënten) en vonden een RR op mortaliteit van 0,86 met een 95% BI van 0,64 tot 1,16 in het voordeel van dexmedetomidine (figuur 6). Dit verschil was niet significant (Al-Qadheeb, 2014).

Figuur 6 Mortaliteit bij dexmedetomidine versus andere medicamenteuze behandeling bij IC-patiënten



Footnotes

(1) vs lorazepam

(2) vs haloperidol

(3) vs midazolam

(4) vs midazolam/propofol standard care

(5) vs morphine

Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval. Bron: Al-Qadheeb (2014)

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking van medicamenteuze behandeling versus placebo is afgewaardeerd met één niveau tot redelijk vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en voor de vergelijking van dexmedetomidine versus andere medicamenteuze behandeling met twee niveaus tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en vanwege een beperkte populatieomvang (imprecisie).

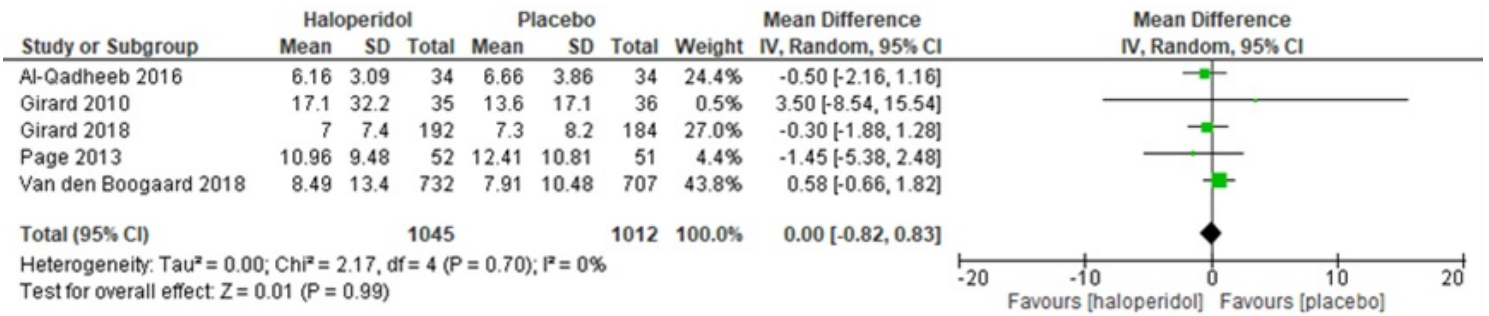
2.3. Intensive-careverblijfsduur

Verblijfsduur op IC werd in verschillende studies beschreven (figuur 7). Zayed (2019) vond geen verschillen tussen haloperidol en placebo (figuur 7) in vijf studies met 1045 versus 1012 patiënten (gemiddeld verschil 0,00; 95% BI -0,82 tot 0,83). Flükiger (2018) gaf een overzicht van verblijfsduur op de IC bij dexmedetomidine vergeleken met verschillende andere medicatie, maar zonder de afzonderlijke studiedata weer te geven. Dit bemoeilijkt het bepalen van de verdeling van de data en van de bewijskracht van de conclusies. In vijf datasets van in totaal 1508 patiënten werd geen verschil gevonden tussen dexmedetomidine en placebo (gemiddeld verschil -0,03; 95% BI -0,08 tot 0,01). Ook tussen dexmedetomidine en opiaten werd geen verschil gevonden (gemiddeld verschil 0,03; 95% BI -0,26 tot 0,33), in twee datasets met in totaal 441 patiënten. Daarentegen werd in 11 datasets met in totaal 1983 patiënten een kortere verblijfsduur op IC gevonden bij behandeling met dexmedetomidine vergeleken met standaard sedatie (gemiddeld verschil -1,29 dagen; 95% BI -2,15 tot -0,42). De statistische heterogeniteit in deze vergelijking was met 82% hoog.

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat verblijfsduur op de IC is afgewaardeerd met één niveau tot redelijk vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) voor de vergelijking tussen haloperidol en placebo. Voor de vergelijking tussen dexmedetomidine met andere middelen werd met twee niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en vanwege een beperkte onderzoekspopulatie (imprecisie).

Figuur 7 Verblijfsduur op intensive care bij haloperidol versus placebo



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); χ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Zayed (2019)

2.4. Ziekenhuisverblijfsduur

Verblijfsduur in het ziekenhuis werd niet beschreven in de geïncludeerde studies.

-

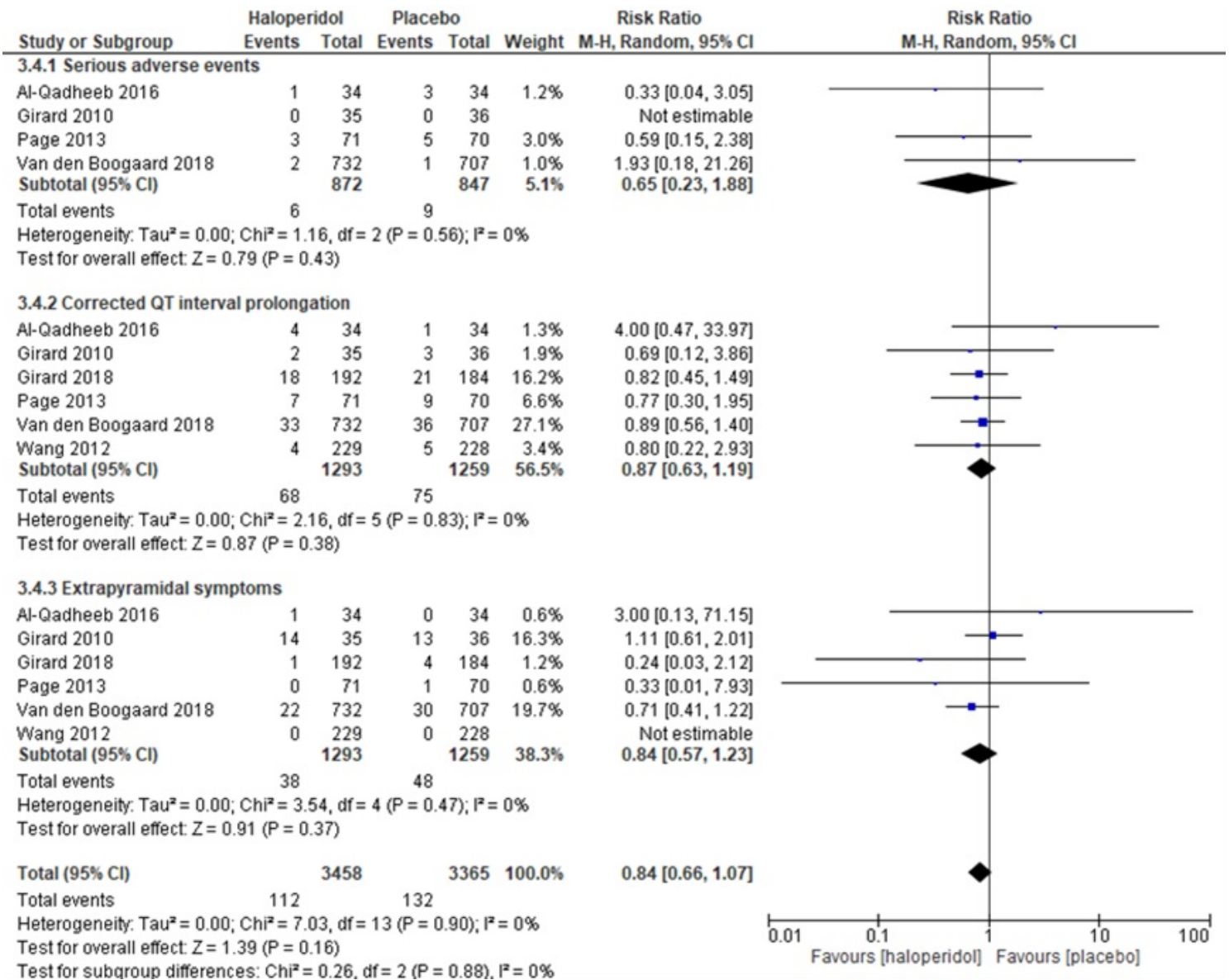
Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het ontbreken van data kon de bewijskracht niet worden bepaald voor ziekenhuisverblijfsduur.

2.5. Ernstige bijwerkingen

Zayed (2019) analyseerde bijwerkingen bij gebruik van haloperidol vergeleken met placebo in 6 studies (figuur 8). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen op het gebied van "serious adverse events" (RR 0,65; 95% BI 0,23 tot 1,88; 4 studies met 872 versus 847 patiënten), "corrected QT-interval prolongation" (RR 0,87; 95% BI 0,63 tot 1,19; 6 studies met 1293 versus 1259 patiënten), "extrapyramidal symptoms" (RR 0,84; 95% BI 0,57 tot 1,23; 6 studies met 1293 versus 1259 patiënten) of het totaal daarvan (RR 0,84; 95% BI 0,66 tot 1,07).

Figuur 8 Bijwerkingen bij haloperidol versus placebo bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Zayed, 2019

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en het beperkte aantal events (imprecisie).

2.6. *Kwaliteit van leven*

Kwaliteit van leven is niet beschreven in de geïncludeerde studies bij de behandeling van delier.

2.7. *Cognitieve functie*

Cognitieve functie is niet beschreven in de geïncludeerde studies bij de behandeling van delier.

2.8. *Duur van mechanische ventilatie*

Duur van mechanische ventilatie is niet beschreven in de geïncludeerde studies bij de behandeling van delier.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van profylactische medicamenteuze behandeling van delier bij volwassen patiënten met sepsis?

- P:** volwassen en met name oudere patiënten met sepsis opgenomen op de intensive care;
- I:** medicamenteuze profylactische behandeling;
- C:** onderlinge vergelijking van medicatie, placebo, *usual care*;
- O:** incidentie van delier, ernstige bijwerkingen.

Deelvraag 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van delier ten opzichte van andere medicatie of placebo bij volwassen patiënten met sepsis?

- P:** volwassen en met name oudere patiënten met sepsis opgenomen op de intensive care;
- I:** medicamenteuze behandeling met antipsychotica, sedativa of andere middelen;
- C:** onderlinge vergelijking van medicatie, placebo, *usual care*;
- O:** duur van delier, mortaliteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen, duur van mechanische ventilatie (bij actieve behandeling).

Relevante uitkomstmaten

Voor preventieve behandeling achtte de werkgroep incidentie van delier en ernstige bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Voor actieve behandeling achtte de werkgroep duur van delier en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en IC-verblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen en duur van ventilatie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De ernst van een delier is moeilijk te meten. Over het voorkomen van een delier lopen de getallen in de literatuur uiteen door het gebruik van verschillende definities en grote verschillen in het tijdstip en de manier waarop een delier wordt vastgesteld. Mede gelet op deze variatie vindt de werkgroep een reductie in het voorkomen van een delier van 25% klinisch relevant. Ook een verkorting van het delier met een dag (24 uur) is een duidelijk meetbaar verschil en van klinisch belang. De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Verder hield de werkgroep voor IC-verblijfsduur en duur van mechanische ventilatie 1 dag aan als klinisch relevant verschil en voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen. Voor incidentie van ernstige bijwerkingen werd de standaardgrens van 25% aangehouden. Voor continue schalen voor kwaliteit van leven en cognitieve functie werd uitgegaan van een grens van 10%.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 7 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over medicamenteuze behandeling ter preventie en behandeling van delier bij patiënten met sepsis en septische shock, gepubliceerd vanaf 1990. Omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar is specifiek over delier bij sepsis en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC, hebben wij de literatuuranalyse uitgebreid met volwassen ernstig zieke IC-patiënten met een delier, waarbij geen onderscheid gemaakt is naar de verschillende soorten intensive cares. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 298 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 mogelijke systematische reviews (SR's) en 15 RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zeven SR's en twee RCT's definitief geselecteerd. Deze zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn weergegeven in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Al-Qadheeb NS, Balk EM, Fraser GL, et al. Randomized ICU trials do not demonstrate an association between interventions that reduce delirium duration and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2014;42(6):1442-1454. doi:10.1097/CCM.0000000000000224.

Burkhardt CS, Dell-Kuster S, Siegemund M, et al. Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence of sepsis-associated delirium in septic patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58(6):689-700. doi:10.1111/aas.12313.

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.

Dittrich T, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Rüegg S, Marsch S, Sutter R. Risk factors for new-onset delirium in patients with bloodstream infections: independent and quantitative effect of catheters and drainages-a four-year cohort study. Ann Intensive Care. 2016 Dec;6(1):104. doi: 10.1186/s13613-016-0205-x. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27797086; PMCID: PMC5085969.

Flükiger J, Hollinger A, Speich B, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care. 2018;8(1):92. Published 2018 Sep 20. doi:10.1186/s13613-018-0437-z.

Girard T.D, Jackson, J.C. Pandharipande, P.P.; Pun, B.T.; Thompson, J.L.; Shintani, A.K.; Gordon, S.M.Canonico, A.E.; Dittus, R.S.; Bernard, G.R.; et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Crit Care Med 2010,38,1513–1520.

Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD009783. Published 2018 Nov 23. doi:10.1002/14651858.CD009783.pub2.

Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, Jackson JC, Hoskins AS, Pun BT, Orun OM, Raman R, Stollings JL, Kiehl AL, Duprey MS, Bui LN, O'Neal HR Jr, Snyder A, Gropper MA, Guntupalli KK, Stashenko GJ, Patel MB, Brummel NE, Girard TD, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, Pandharipande PP; MENDS2 Study Investigators. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. N Engl J Med. 2021 Apr 15;384(15):1424-1436. doi: 10.1056/NEJMoa2024922. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528922.

- Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement* 2016;12(7):766–75.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369(14):1306–16.
- Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(6):1459-1466. doi:10.1053/j.jvca.2014.03.010.
- Rood PJT, Zegers M, Slooter AJC, et al. Prophylactic Haloperidol Effects on Long-term Quality of Life in Critically Ill Patients at High Risk for Delirium: Results of the REDUCE Study. *Anesthesiology.* 2019;131(2):328-335. doi:10.1097/ALN.0000000000002812.
- Santos E, Cardoso D, Neves H, Cunha M, Rodrigues M, Apóstolo J. Effectiveness of haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk of delirium: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2017;15(5):1440-1472. doi:10.11124/JBISRIR-2017-003391.
- van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, Pretorius D, de Koning J, Simons KS, Dennesen PJW, Van der Voort PHJ, Houterman S, van der Hoeven JG, Pickkers P; REDUCE Study Investigators, van der Woude MCE, Besselink A, Hofstra LS, Spronk PE, van den Bergh W, Donker DW, Fuchs M, Karakus A, Koeman M, van Duijnhoven M, Hannink G. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Feb 20;319(7):680-690. doi: 10.1001/jama.2018.0160. Erratum in: *JAMA.* 2018 Apr 10;319(14):1510. PMID: 29466591; PMCID: PMC5839284.
- Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014;18(3):1–7.
- Yamamoto T, Mizobata Y, Kawazoe Y, Miyamoto K, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H. Incidence, risk factors, and outcomes for sepsis-associated delirium in patients with mechanical ventilation: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2020 Apr;56:140-144. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.018. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31901649.
- Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, et al. Haloperidol for the management of delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2019;50:280-286. doi:10.1016/j.jcrc.2019.01.009.
- Zhang Q, Gao F, Zhang S, Sun W, Li Z. Prophylactic use of exogenous melatonin and melatonin receptor agonists to improve sleep and delirium in the intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1059-1070. doi:10.1007/s11325-019-01831-5.

Niet-medicamenteuze behandeling van delier

Uitgangsvraag

Wat zijn optimale niet-medicamenteuze preventieve maatregelen en wat is de beste actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

2a. Zijn er niet-medicamenteuze preventieve maatregelen om een delier te voorkomen bij patiënten met sepsis?

2b. Wat is de beste niet-medicamenteuze behandeling van een delier bij patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met sepsis op de IC alleen niet-medicamenteuze maatregelen ter preventie of behandeling van een delier, indien deze geen hoge kosten meebrengen en eenvoudig uit te voeren zijn.

Behandel patiënten met sepsis met een delier buiten de IC volgens de richtlijn delier bij volwassenen en ouderen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Een delier is een ernstige complicatie bij patiënten met sepsis, zorgt voor een langere ziekenhuisverblijfsduur en kan leiden tot langetermijncomplicaties. De incidentie van delier bij patiënten met sepsis op een IC is niet goed bekend, maar het optreden van een delier bij IC-patiënten wordt geschat op ongeveer 30% (Salluh, 2015; Wassenaar, 2016). Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze interventies de incidentie, duur en ernst van delier verminderen. Vanwege het ontbreken van specifieke informatie voor de sepsispopulatie op de IC in de literatuur is er een literatuuronderzoek verricht naar verschillende niet-medicamenteuze maatregelen en behandelingen bij volwassen patiënten opgenomen op de IC.

Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk of niet-medicamenteuze preventieve maatregelen de incidentie van delier en ernstige bijwerkingen kunnen verminderen. Ook blijft het onduidelijk of een niet-medicamenteuze actieve behandeling de duur van delier kan verkorten en de mortaliteit kan verlagen bij volwassen patiënten met sepsis op de IC. In een aantal RCT's werd een klinisch relevante verlaging van het risico op delier gerapporteerd, terwijl in de overige RCT's juist geen klinisch relevant verschil werd waargenomen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd in de geselecteerde studies met preventieve maatregelen als interventie. Daarnaast rapporteerden de meeste RCT's geen klinisch relevante verschillen wat betreft de duur van delier en mortaliteit.

De totale bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten is zeer laag voor zowel de preventieve maatregelen als de behandeling van delier. Dit komt voornamelijk doordat de interventies vaak maar in één studie werden beschreven waarin een gering aantal patiënten werden geïncludeerd met een beperkt voorkomen van delier. Bij een aantal studies ontbrak een adequate sample-size berekening. Het is daarom goed mogelijk dat nieuwe studies de conclusies kunnen veranderen. Er is meer onderzoek nodig, bij voorkeur bij patiënten met sepsis, om uitsluitsel te krijgen of preventieve maatregelen en niet-medicamenteuze behandelingen van

delier de duur en/of ernst van delier verminderen met inclusie van voldoende aantallen patiënten. Patiënten met sepsis kunnen namelijk op de IC liggen, maar zeker ook op verpleegafdelingen. De patiënten op verpleegafdelingen zijn in deze literatuursamenvatting niet meegenomen. Een ander methodologisch punt is dat een aantal studies de effecten van een multicomponent interventies heeft onderzocht, waardoor de effecten van afzonderlijke interventies niet te beoordelen zijn. Ook op basis van de belangrijke uitkomstmaten kan niet worden bepaald of preventieve maatregelen en niet-medicamenteuze behandeling van delier effectief en veilig zijn.

Bij een delier spelen meerdere risicofactoren een rol, zoals cognitieve stoornissen, slaapdeprivatie, immobiliteit, visuele beperkingen en gehoorstoornissen. Bij niet-IC-patiënten zijn er aanwijzingen dat een interventie gericht op meerdere risicofactoren een reductie van het delier kunnen geven (Inouye, 1999). Van een aantal studies geïnccludeerd in deze richtlijn, zijn de effecten van een multicomponent ergotherapie interventie onderzocht. Deze interventies bestonden uit meerdere sensorische stimuli, zoals het voorkomen van oedeem en doorligplekken, cognitieve stimulatie, training van basale dagelijkse activiteiten zoals hygiëne en eten, fysiotherapie gericht op de bovenste extremiteiten en dagelijks bezoek van de familie. De resultaten van pilotstudies zijn gepubliceerd in Bannon (2019). Wij zijn van mening dat grotere studies, met een adequate sample-size, waarin multi-component interventies worden toegepast, een betere onderbouwing zullen geven aan de gestelde PICO vragen.

Er zijn geen subgroepen geïdentificeerd waarvoor de voor- en nadelen van de interventie of de bewijskracht anders uitvallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Het belangrijkste doel van de niet-medicamenteuze interventies is preventie of verkorten van de duur van een delier. Het optreden van een delier wordt door patiënten zeer wisselend beleefd. Ook het verminderen van de ernst van een delier is voor patiënt en verzorgers van groot belang. Sommige patiënten hebben geen herinnering meer aan een delier wanneer zij zijn hersteld, maar voor de partner en mantelzorgers is het vaak een ontluisterende ervaring. Andere patiënten geven aan dat het optreden van een delier tijdens de periode van een ernstige ziekte waarvoor een IC-opname noodzakelijk was als een zeer belastende periode te hebben ervaren wat zij ook nooit meer willen maken. De genoemde interventies lijken niet belastend voor de patiënt. Naast van patiënt kunnen de interventies als positief ervaren (flexibelere bezoektijden, betrokkenheid bij behandeling van patiënt). Daarnaast kan de rol van naasten als positief worden ervaren door patiënten omdat hun gezicht en stem vertrouwd is.

Kosten (middelenbeslag)

Over het algemeen wordt de opnameduur op een IC verlengd bij het ontstaan van een delier. Bovendien kan een delier leiden tot cognitieve stoornissen op lange termijn, een verminderde kwaliteit van leven en het post-IC syndroom. Ook geeft een delier een hogere werkbelasting voor de verpleging. Daarmee zijn de kosten bij een delier duidelijk hoger dan bij patiënten die geen delier hebben doorgemaakt. De preventie van een delier of verkorten van de duur van het delier kan kostenbesparend zijn. Dit moet dan afgewogen worden tegen de kosten van een interventie. De kosten van een interventie zijn natuurlijk erg afhankelijk van deze

interventie zelf (flexibele bezoektijden, licht, dag-nachtritme brengen waarschijnlijk minimale kosten met zich mee; maar interventies zoals intensieve fysiotherapie en familie trainen vragen extra tijd van personeel en brengen daardoor meer kosten met zich mee).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van de bestudeerde literatuur lijkt een enkele interventie geen effect op vermindering van de ernst en duur van een delier te hebben. Juist de combinatie van meerdere interventies kunnen mogelijk tot een succes leiden, hetgeen momenteel wordt onderzocht in meerdere studies. De Nederlandse UNDERPIN-ICU studie (protocol: Wassenaar, 2017) onderzocht een bundel van niet-medicamenteuze verpleegkundige interventies bestaande uit het optimaliseren van visus, gehoor, oriëntatie, slaap, cognitie en mobilisatie bij 1749 IC-patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een delier. Het gebruik van deze bundel van niet-medicamenteuze maatregelen had geen effect op deliervrije dagen in de eerste 28 dagen na een IC opname, noch op andere uitkomstmaten (proefschrift Rood, 2020). Totdat de resultaten van andere lopende studies beschikbaar zijn zal er mogelijk terughoudendheid zijn met betrekking tot implementatie van een interventiebundel. Het implementeren van een interventiebundel kan alleen werken, als het hele behandelteam (medisch, verpleegkundig, ondersteunend en consultatief) hieraan mee doet en dus getraind wordt. En inwerk- en implementatieprogramma kost tijd en daarmee geld. De interventies op zichzelf zijn relatief makkelijk in te voeren (verlengen bezoektijden, lichttherapie, oordopjes, bril/gehoorapparaat, filmpjes van familie) en kosten niet veel tijd of geld per interventie. Ook het geven van psycho-educatie, zowel schriftelijk als mondeling aan patiënt en familie nog voor het optreden van een delier lijkt goed uitvoerbaar.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het belangrijkste doel van de niet-medicamenteuze interventies is preventie of verkorten van de duur van een delier. Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van een of een combinatie van meerdere niet-medicamenteuze interventies ter voorkoming of verkorting van een delier aantonen. Ondanks de kleine aantallen patiënten, deels in pilot studies lijken verschillende interventies toch de incidentie van delier of zelfs de mortaliteit te verminderen. Omdat het voornaamste tegenargument voor interventies de kosten betreft is dit een belangrijk aspect om mee te nemen. De kostenafweging dient per situatie te worden gemaakt.

Onderbouwing

Achtergrond

Mogelijk kan een niet-medicamenteuze behandeling van een delier de duur en ernst van een delier verminderen of delier voorkomen bij patiënten met sepsis. Niet-farmacologische interventies voor een delier, zoals vermindering van prikkels, geluid, heroriëntatie, rooming in van familieleden (inclusief flexibele bezoeken), naasten of andere mantelzorgers spelen een belangrijke rol in de dagelijkse behandeling van patiënten die zijn opgenomen op ene IC. Zie hiervoor ook de richtlijn Delirium op de intensive care. Het bewaken van een dag-nacht ritme met bijvoorbeeld lichttherapie overdag en minimaliseren van licht gedurende de nacht, het aanbieden van rustgevende achtergrondmuziek, het zo snel mogelijk mobiliseren van patiënt en het optimaliseren van sensore beperkingen (gebruik van gehoorapparaten en bril) zijn veel genoemde maatregelen waarvan de effectiviteit niet duidelijk is voor patiënten met sepsis.

Conclusies

Deelvraag 1: Preventieve maatregelen

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of preventieve maatregelen de incidentie van delier verlagen ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019; Eghbali-Babadi, 2017; Rosa, 2019)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin ernstige bijwerkingen van preventieve maatregelen werden beschreven bij patiënten met sepsis op de intensive care was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat. Er werden slechts sporadisch ernstige bijwerkingen genoemd.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019)</i></p>

Deelvraag 2: Behandeling

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de duur van delier verkorten bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019; Nydahl, 2019)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de mortaliteit verminderen bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019; Herling, 2018, Rosa, 2019)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de intensive-careverblijfsduur verkorten bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Nydahl, 2019; Herling, 2018; Rosa, 2019)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de kwaliteit van leven verbeteren bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de cognitieve functie verbeteren bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019; Herling, 2018)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de kans op ernstige bijwerkingen verhogen bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Bannon, 2019; Herling, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de duur van mechanische ventilatie verkort bij patiënten met sepsis op de intensive care.</p> <p><i>Bronnen: (Herling, 2018; Rosa, 2019)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de ziekenhuisverblijfsduur werd beschreven bij patiënten met sepsis op de intensive care was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.</p>

Samenvatting literatuur

Systematic reviews

De SR van **Bannon (2019)** werd als uitgangspunt genomen. De studie vergeleek het effect van niet-medicamenteuze interventies met standaard zorg op de incidentie en duur van delier bij volwassen patiënten opgenomen op de IC. RCT's over de effectiviteit van verschillende niet-medicamenteuze interventies bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC werden geïnccludeerd. Niet-gerandomiseerd onderzoek werd geëxcludeerd. Er werd gezocht naar relevante literatuur in Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, PsycINFO, AMED en de Cochrane database tot en met maart 2018. Vijftien RCT's rapporteerden de uitkomstmaat incidentie of duur van delier voor de vergelijking tussen niet-medicamenteuze interventies en standaard zorg bij volwassen patiënten opgenomen op de IC. Verschillende niet-medicamenteuze interventies werden beschreven in dit review: fysiotherapie, ergotherapie, therapie met fel licht, oorpluggen, spiegels, heroriëntatie en verschillende multicomponent interventies. Elf van de vijftien RCT's rapporteerden de incidentie van delier. Een meta-analyse werd uitgevoerd voor vier RCT's die de niet-medicamenteuze interventie 'therapie met fel licht' rapporteerden. Acht RCT's rapporteerden de uitkomstmaat duur van het delier. Een meta-analyse werd uitgevoerd voor twee RCT's die de niet-medicamenteuze interventie 'multicomponent physical therapy' rapporteerden. Voor de overige interventies kon geen meta-analyse worden uitgevoerd. Alle 15 RCT's hadden een risico op bias vanwege het ontbreken van blinding. Een aantal studies had een klein aantal patiënten geïnccludeerd zonder een adequate sample-size berekening. Voor informatie over de follow-up en het aantal patiënten in de interventie en controlegroep verwijzen we graag naar de bijlage met Evidence tabel.

De SR van **Herling (2018)** werd als aanvulling op de SR van Bannon (2019) gebruikt. De studie beschreef het effect van preventieve interventies ten opzichte van standaard zorg bij volwassen patiënten opgenomen op de IC. De studie includeerde RCT's over de effectiviteit van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC. Niet-gerandomiseerd onderzoek werd geëxcludeerd in de review. Er werd gezocht naar relevante literatuur in Medline, Embase, BIOSIS, Web of Science, LILACS, CINAHL en de Cochrane database tot en met april 2018. In deze RCT werden in totaal 12

RCT's geïncludeerd: zeven RCT's met een medicamenteuze interventie en vijf RCT's met een niet-medicamenteuze interventie. Van deze vijf RCT's was alleen de RCT van Brummel (2014) nog niet opgenomen in de SR van Bannon (2019) en werd daarom ook uitgewerkt in deze literatuursamenvatting. Deze RCT had ook een risico op bias vanwege het ontbreken van blindering. Daarnaast beschreef de SR van Herling (2018) uitkomstmaten die niet in de SR van Bannon (2019) werden gerapporteerd.

RCT's

In de cluster cross-over RCT van **Rosa (2019)** werd onderzocht of flexibele bezoeken op de IC van invloed zijn op de incidentie van delier. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder en waren opgenomen op de IC. Patiënten met een coma langer dan 96 uur of de aanwezigheid van de volgende symptomen voor het begin van de studie werden geëxcludeerd: delier, hersendood, exclusief palliatieve zorg, niet kunnen communiceren, verwachte IC opname van minder dan 48 uur, verwacht overlijden binnen 24 uur, gevangenen, geen beschikbaar familielid om deel te nemen aan de studie of eerdere deelname aan de studie. De interventie bestond uit flexibele bezoeken waarbij het familielid tot 12 uur lang aanwezig mocht zijn op de IC en informatie kreeg over (procedures op) de IC (onderwijsmoment). De controlegroep kreeg bezoek tijdens de 'normale' bezoeken en deze bezoekers kregen geen extra informatie (standaardzorg). De studie includeerde 1.685 patiënten, waarvan 837 ernstig zieke patiënten met de interventie flexibele bezoeken en 848 ernstig zieke patiënten met de gebruikelijke bezoeken. Patiënten werden gevolgd tot ontslag uit het ziekenhuis, overlijden of tot een maximum van 30 dagen.

In de stepped-wedge cluster pilot RCT van **Nydahl (2019)** werd onderzocht of vroege mobilisatie van ernstig zieke patiënten op de IC invloed heeft op de incidentie van delier. De studie includeerde ernstig zieke patiënten (18 jaar of ouder) opgenomen op de IC. Patiënten werden geëxcludeerd als zij in palliatieve staat waren, eerder geen toestemming hadden gegeven om hun data voor onderzoek te gebruiken, eerder al geïncludeerd waren in de studie of niet in staat waren tot mobilisatie. De interventie bestond uit een vroeg mobilisatie protocol, waarbij voor elke patiënt individuele mobiliteitsdoelen werden gesteld. In totaal ontvingen 120 patiënten de interventie vroege mobilisatie en 152 patiënten ontvingen deze interventie niet (controle arm). Alle IC- afdelingen startten met een controle periode, waarna elke maand willekeurig een IC-afdeling werd toegewezen aan de interventie. De eerste maand was een implementatiefase, daarna begonnen de daadwerkelijke metingen. Patiënten werden gevolgd tot ontslag van de IC of tot een maximum van 28 dagen.

In de RCT van **Eghbali-Babadi (2017)** werd onderzocht of communicatie met de familie de incidentie van delier vermindert bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de cardiovasculaire chirurgie IC. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden een familielid beschikbaar om mee te doen, geen historie van een drugs, alcohol of sigaretten verslaving, geen delier, niet blind of doof en geen intubatie met een tracheale buis. Patiënten werden geëxcludeerd in het geval van overlijden, in het geval de familie niet wilde meedoen of wanneer er acute complicaties optraden na de operatie. De interventie bestond uit een bezoek van een familielid op de ochtend na de operatie. Dit familielid heeft de dag voor dit bezoek een onderwijsmoment gehad om de familieleden informatie te geven over delier en ze te leren hoe te communiceren met de patiënt. De controlegroep ontving standaard zorg. In totaal ontvingen 68 patiënten de interventie en 34 patiënten ontvingen deze interventie niet (controlegroep). Patiënten werden in totaal drie keer beoordeeld op delier, twee keer in de ochtend en een keer in de avond.

Resultaten

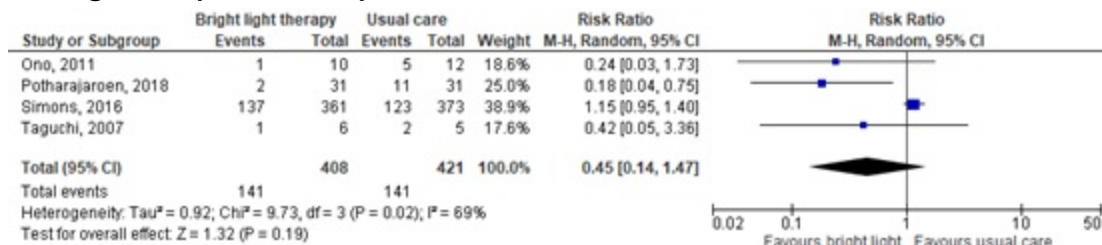
Deelvraag 1: Preventieve maatregelen

Incidentie van delier

De uitkomstmaat incidentie van delier werd in 12 RCT's beschreven (Alvarez, 2017; Eghbali-Babadi, 2017, Finotto, 2006; Giraud, 2016; Karadas, 2016; Moon, 2015; Ono, 2011; Potharajaroen, 2018; Rosa, 2019; Simons, 2016; Taguchi, 2007; Van Rompaey, 2012) De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

Vier verschillende RCT's bestudeerden het effect van therapie met fel licht (**Bannon 2019**). In figuur 9 worden de resultaten van deze vier studies gepresenteerd. Het gepoolde relatief risico (RR) bedroeg 0,45 in het voordeel van fel licht therapie, met een breed 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,10 tot 2,13. Hoewel de grootte van het effect klinisch relevant was, waren de verschillen niet statistisch significant.

Figuur 9 De incidentie van delier bij het wel of niet ondergaan van de interventie fel licht therapie bij ernstig zieke patiënten op de intensive care



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Bron: Bannon, 2019.

De overige interventies konden niet gepoold worden weergegeven door de verschillende aard van de interventies.

In de pilot RCT van Alvarez (**Bannon, 2019**) werd een multicomponent ergotherapie interventie bestudeerd bestaande uit meerdere sensore stimuli, het voorkomen van oedeem en doorligplekken, cognitieve stimulatie, training van basale dagelijkse activiteiten zoals hygiëne en eten, fysiotherapie gericht op de bovenste extremiteiten en dagelijks bezoek van de familie. In totaal kregen 2 van de 65 (3,0%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier, ten opzichte van 14 van de 65 (20%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,15; 95% BI 0,02 tot 1,03). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen een klinisch relevant lager risico lijken te hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

In de RCT van Finotto (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent interventie bestudeerd bestaande uit oriëntatie en cognitieve stimulatie door aanraking, het corrigeren van sensorische problemen, reduceren van geluid en het faciliteren van participatie van de familie en voorlichting over delier. In totaal kregen 3 van de 17 (17,6%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier, ten opzichte van 6 van de 31 (19,4%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,91; 95% BI 0,18 tot 4,73). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen geen lager risico hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie. Bovendien is het gerapporteerde verschil klinisch niet relevant.

In de pilot RCT van Giraud (**Bannon, 2019**) werd het gebruik van verschillende spiegels bestudeerd als heroriënterend hulpmiddel, ter ondersteuning van het zelfbewustzijn, ondersteuning van hand-oog coördinatie en als communicatie hulpmiddel. In totaal kregen 20 van de 115 (17,4%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier gerapporteerd, ten opzichte van 17 van de 108 (15,7%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 1,10; 95% BI 0,51 tot 2,40). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep een hoger risico hebben op het krijgen van een delier. Echter het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

In de RCT van Karadas (**Bannon, 2019**) werd het effect van dagelijkse fysiotherapie bestudeerd. In totaal kregen 4 van de 47 (8,5%) ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC met de interventie een delier, ten opzichte van 10 van de 47 (21,3%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,40; 95% BI 0,10 tot 1,67). Dit geeft een aanwijzing dat patiënten in de interventiegroep een klinisch relevant lager risico hebben op het krijgen van een delier.

In de RCT van Moon (**Bannon, 2019**) werd het effect bestudeerd van een multicomponent interventie op risicofactoren zoals ondervoeding, infectie, pijn, aanwezigheid van een urinekatheter, vocht of elektrolyten disbalans, immobiliteit en slaapttekort. In totaal kregen 12 van de 60 (20,0%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier, ten opzichte van 21 van de 63 (33,3%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,60; 95% BI 0,32 tot 1,11). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen een klinisch relevant lager risico hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

In de RCT van Rompaey (**Bannon, 2019**) werd het dragen van oordopjes tijdens de nacht bestudeerd. Van de 69 ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC die sliepen met oordopjes tijdens de nacht kregen 14 (20,3%) patiënten een delier, ten opzichte van 13 (19,4%) van de 67 patiënten met standaard zorg (RR 1,05; 95% BI 0,53 tot 2,06). Dit betekent dat er geen verschil in incidentie van delier is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

In de RCT van **Eghbali-Babadi (2017)** werd het effect van communicatie in combinatie met een onderwijscomponent tussen de patiënt en een familielid bestudeerd. Tijdens de eerste ochtend na de operatie hadden 4/34 (11,8%) patiënten in de interventiegroep een delier, ten opzichte van 8/34 (23,5%) patiënten met standaard zorg (RR 0,50; 95% BI 0,17 tot 1,51). Tijdens de eerste avond na de operatie hadden 4/34 (11,8%) patiënten in de interventiegroep een delier, ten opzichte van 11/34 (32,4%) in de controlegroep (RR 0,36; 95% BI 0,13 tot 1,03). Tijdens de tweede ochtend na de operatie hadden 3/34 (8,8%) patiënten in de interventiegroep een delier, ten opzichte van 7/34 (20,6%) patiënten in de controlegroep (RR 0,43; 95% BI 0,12 tot 1,52). Op alle drie de meetmomenten werd er een klinisch relevant lager risico op delier gevonden in de interventiegroep.

In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. In totaal kregen 157 van de 831 (18,9%) ernstig zieke patiënten met interventie een delier, ten opzichte van 170 van de 845 (20,1%) ernstig zieke met standaard zorg (RR 0,91; 95% BI 0,73 tot 1,15). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen geen lager risico hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

Bewijskracht van de literatuur

Met uitzondering van de interventie fel licht therapie konden de resultaten van de verschillende interventies niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie van delier voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncludeerd, maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events en vanwege de overschrijding van het BI met de grenzen voor klinische besluitvorming (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Ernstige bijwerkingen (bij preventieve maatregelen)

Geen enkele studie heeft de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij preventieve maatregelen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen (bij preventieve maatregelen) is niet te beoordelen, omdat dit niet in de geïncludeerde literatuur is beschreven.

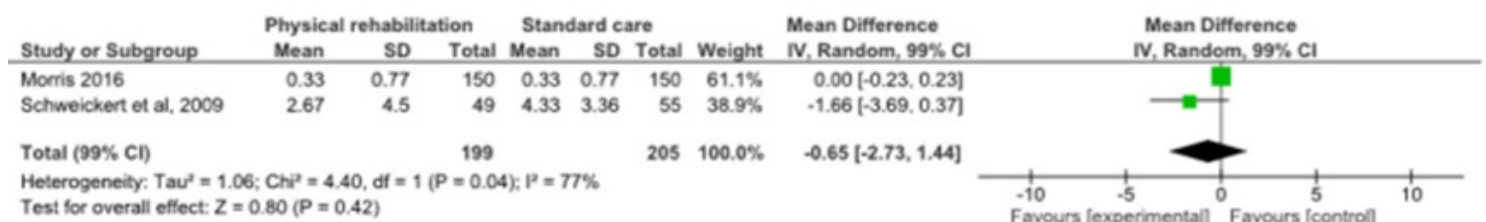
Deelvraag 2: actieve behandeling

Duur van delier

De uitkomstmaat duur van delier werd in 8 verschillende RCT's beschreven (Alvarez, 2017; Giraud, 2016; Karadas, 2016; Morris, 2016; Munro, 2017; Nydahl, 2019; Schweickert, 2009; Simons, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

Twee RCT's bestudeerden het effect van een multicomponent fysiotherapie op de duur van delier **Bannon, 2019**). In figuur 10 worden de resultaten van deze twee studies gepresenteerd. De duur van delier in de interventie groep was 0,65 dagen korter (95% BI -2,73 tot 1,44), ten opzichte van de duur van het delier in ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Echter het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

Figuur 10 De duur van delier bij het wel of niet ondergaan van de interventie fysiotherapie bij ernstig zieke patiënten op de intensive care



Experimental: fysiotherapie; Control: standaardzorg; Bron: Bannon, 2019; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

In de pilot RCT van Alvarez (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent ergotherapie interventie bestaande uit meerdere sensore stimuli, het voorkomen van oedeem en doorligplekken, cognitieve stimulatie, training van basale dagelijkse activiteiten zoals hygiëne en eten, fysiotherapie gericht op de bovenste extremiteiten en dagelijks bezoek van de familie bestudeerd. De gemiddelde duur van delier was 1,83 dagen (standaarddeviatie (SD) 1,87) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 2 dagen

(SD 1,34) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Gemiddeld was de duur van delier 0,17 dagen korter bij ernstig zieke patiënten met interventie (95% BI -0,91 tot 0,57), ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie. Het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.

In de pilot RCT van Giraud (**Bannon, 2019**) werd het gebruik van verschillende spiegels bestudeerd als heroriënterend hulpmiddel, ter ondersteuning van het zelfbewustzijn, ondersteuning van hand-oog coördinatie en als communicatie hulpmiddel. En werd de duur van delier beschreven na een maximale follow-up van 12 weken. De gemiddelde duur van delier was 1 dag (IQR 1 tot 3) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 2 dagen (IQR 1 tot 8) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Dit betekent dat de duur van delier 1 dag korter was bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie (95% BI van -2,02 tot 0,02). Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant.

In de RCT van Karadas (**Bannon, 2019**) werd het effect van dagelijkse fysiotherapie bestudeerd op de duur van delier na een follow-up tot aan ontslag. De mediane duur van delier was 15 uur (range 3 tot 144 uur) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 38 uur (range 9 tot 120 uur) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg (95% BI van -42 tot 34). De duur van delier was 23 uur korter bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie. Het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.

In de pilot RCT van Munrc (**Bannon, 2019**) werd het effect van een ingesproken bericht door een familielid bestudeerd op de duur van delier na een follow-up van drie dagen. De gemiddelde duur van delier was 0,3 dagen (SD 0,48) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 0,9 dagen (SD 1,28) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Gemiddeld was de duur van delier 0,6 dagen korter bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie (95% BI van -1,44 tot 0,24). Het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.

In de RCT van Simons (**Bannon, 2019**) werd het effect van lichttherapie beschreven op de duur van delier na een follow-up van 3 dagen. De gemiddelde duur van delier was 2,66 uur (SD 2,97) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 3,00 uur (SD 2,23) bij ernstig zieke patiënten met standaardzorg. Gemiddeld was de duur van delier 0,34 uur korter bij ernstig zieke patiënten met interventie (95% BI -0,84 tot 0,16), ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie. Echter het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.

In de pilot RCT van **Nydahl (2019)** bestudeerde het effect van een mobilisatie protocol op de duur van delier. Het aantal delier-vrije dagen werd beschreven bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC na een follow-up van 28 dagen. In de interventie groep was de mediaan 28 dagen (interkwartiel range (IQL) 24,7 tot 28 dagen), in de controlegroep (standaard zorg) was de mediaan ook 28 dagen (IQL 26 tot 28 dagen). Dit betekent dat er geen verschil in het aantal delier vrije dagen is gevonden in de mediaan van het aantal delier vrije dagen tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de

uitkomstmaat duur van delier voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal events en vanwege de overschrijding van het BI met de grenzen voor klinische besluitvorming (beide imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Mortaliteit

De uitkomstmaat mortaliteit werd in 5 RCT's beschreven (Brummel, 2014; Moon, 2015; Rosa, 2019; Schweickert, 2009, Simons, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

In de RCT van Brumme (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. Er werd een lager risico op mortaliteit gerapporteerd voor de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep (standaard zorg) (RR 0,94; 95% BI 0,40 tot 2,20). Dit verschil is klinisch niet relevant.

In de RCT van Moon (**Bannon, 2019**) werd het effect bestudeerd van een multicomponent interventie op risicofactoren zoals ondervoeding, infectie, pijn, aanwezigheid van een urinekatheter, vocht of elektrolyten disbalans, immobiliteit en slaaptkort. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen overleden 4 van de 60 patiënten (6,7%), ten opzichte van 13 van de 63 ernstig zieke patiënten met standaard zorg (20,6%) (RR 0,38; 95% BI 0,13 tot 1,13). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen een klinisch relevant lager risico lijken te hebben op overlijden ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

In de RCT van Schweickert (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent fysiotherapie bestudeerd. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen overleden 9 van de 49 patiënten (18,4%), ten opzichte van 14 van de 55 ernstig zieke patiënten met standaard zorg (25,5%) (RR 0,72; 95% BI 0,27 tot 1,92). Dit verschil was klinisch relevant.

In de RCT van Simons (**Bannon, 2016**) werd het effect van therapie met fel licht bestudeerd. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen overleden 66 van de 361 patiënten (18,0%), ten opzichte van 73 van de 373 ernstig zieke patiënten met standaard zorg (20,0%) (RR 0,93; 95% BI 0,69 tot 1,26). Dit betekent dat er geen klinisch relevant verschil is in mortaliteit bij ernstig zieke patiënten met en zonder interventie.

In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. In totaal zijn 124 van de 837 (14,8%) ernstig zieke patiënten met interventie overleden, ten opzichte van 121 van de 840 (14,4%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 1,01; 95% BI 0,77 tot 1,32). Dit betekent dat er geen verschil in mortaliteit is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen

patiënten met sepsis zijn geïncludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events en vanwege de overschrijding van het BI met de grenzen voor klinische besluitvorming (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Intensive-careverblijfsduur

De uitkomstmaat IC-verblijfsduur werd in 5 RCT's beschreven (Brummel, 2014; Moon, 2015; Nydahl, 2019; Rosa, 2019; Simons, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

In de RCT van Brumme (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. Het gemiddelde verschil tussen de interventie en controlegroep (standaard zorg) is 1,23 dagen (95% BI -0,68 tot 3,14). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep iets meer dan 1 dag korter op de IC opgenomen liggen, een klinisch relevant verschil.

In de RCT van Moon (**Herling, 2018**) werd het effect bestudeerd van een multicomponent interventie op risicofactoren zoals ondervoeding, infectie, pijn, aanwezigheid van een urinekatheter, vocht of elektrolyten disbalans, immobiliteit en slaapttekort. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen was de IC-verblijfsduur 10,8 dagen (SD 9,7), ten opzichte van 10,0 dagen (SD 11,8) in de groep met ernstig zieke patiënten met standaard zorg. De interventiegroep lag 0,8 dagen langer opgenomen op de IC ten opzichte van de controlegroep (-3,01 tot 4,61). Het gerapporteerde verschil is ten nadele van de interventie, maar niet klinisch relevant.

In de RCT van Simons (**Herling, 2018**) werd het effect van therapie met fel licht bestudeerd. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen was de IC-verblijfsduur 4 dagen (IQR 2-8), ten opzichte van 4 dagen (IQR 2-9) in de groep met ernstig zieke patiënten zonder interventie. De interventiegroep lag gemiddeld 0,33 dagen korter op de IC ten opzichte van de controlegroep (standaard zorg) (95% BI -1,03 tot 0,37). Dit betekent dat er geen klinisch relevant verschil is in IC-verblijfsduur bij ernstig zieke patiënten met en zonder interventie.

In de pilot RCT van **Nydahl (2019)** werd het effect bestudeerd van een mobilisatie protocol op de duur van delier. In de interventie groep was de mediaan 19 dagen (interkwartiel range (IQL) 5,5 tot 24 dagen), in de controlegroep (standaard zorg) was de mediaan 21 dagen (IQL 9 tot 25 dagen). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep 2 dagen korter opgenomen liggen op de IC. Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant.

In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. Ernstig zieke patiënten met en zonder interventie (standaard zorg) hadden beiden een gemiddelde verblijfsduur van 5 dagen (95% BI 3 tot 8 dagen). Dit betekent dat er geen verschil in IC-verblijfsduur is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

- Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door het ontbreken van blinding) en wegens beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Ziekenhuisverblijfsduur

De uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'ziekenhuisverblijfsduur' is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

Kwaliteit van leven

De uitkomstmaat kwaliteit van leven werd in twee RCT's beschreven (Giraud, 2016; Morris, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

In de pilot RCT van Giraud (**Bannon, 2019**) werd de EQ-5D gebruikt om de kwaliteit van leven te meten. De gemiddelde EQ-5D 'visual analogue scale' was 73 (SD 19) in ernstig zieke patiënten met de interventie met spiegels, ten opzichte van 77 (SD 15) in ernstig zieke patiënten zonder de interventie. Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen 4 punten lager (4%) scoorden ten opzichte van patiënten met standaard zorg. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant. De EQ-5D index score was 0,87 (SD 0,13) in ernstig zieke patiënten met de interventie spiegels, ten opzichte van 0,87 (SD 0,13) in ernstig zieke patiënten zonder de interventie ($p=0,95$). Dit betekent dat er geen verschil in kwaliteit van leven is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

In de RCT van Morris (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent fysiotherapie bestudeerd. De SF-36 werd gebruikt om de kwaliteit van leven te meten (fysieke en mentale gezondheid). De gemiddelde fysieke gezondheid van de interventiegroep was 3,4 punten hoger (3,4%) ten opzichte van standaard zorg (95% BI -0,02 tot 7,0). De gemiddelde mentale gezondheid van de interventiegroep was 4,4 punten hoger (4,4%) ten opzichte van standaard zorg (95% BI -1,2 tot 6,0). De gerapporteerde verschillen zijn niet klinisch relevant.

-

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blinding (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Cognitieve functie

De uitkomstmaat cognitieve functie werd in drie RCT's beschreven (Alvarez, 2017; Brummel, 2014; Morris, 2016) door middel van de 'Mini Mental Scale Assessment (MMSE). De verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht. Omdat in de RCT van Alvarez (**Bannon, 2019**) een nulmeting van de MMSE ontbrak kunnen we het effect van de interventie niet beoordelen voor deze uitkomstmaat.

In de RCT van Brummel (**Herling, 2018**) werd het effect van een combinatie van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. In de interventie groep steeg de MMSE van 25,4 (95% CI 24,7 tot 26,1) bij ontslag tot 27,6 (27,0 tot 28,2) na 6 maanden. In de controlegroep bedroeg de MMSE 25,1 (24,3 tot 25,8) bij ontslag en 27,0 (26,4 tot 27,6) na 6 maanden. Het gemiddelde verschil in MMSE was 0,97 (95% BI van -0,19 tot 2,13) tussen de interventie en controlegroep (standaard zorg). Dit verschil is klinisch niet relevant.

In de RCT van Morris (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent fysiotherapiebehandeling op de duur van delier bestudeerd. De studie rapporteerde geen klinisch relevante verschillen.

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitieve functie voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blinding (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncludeerd maar de gehele IC-populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Ernstige bijwerkingen (bij behandeling)

De uitkomstmaat ernstige bijwerkingen (bij actieve behandeling) werd in 3 RCT's beschreven (Brummel, 2014; Morris, 2016; Schweickert, 2009). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

In de RCT van Brumme (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. In deze studie werd één ernstige bijwerking gerapporteerd van een patiënt met acute pijn in de rug gepaard met 'hypertensive urgency' tijdens een fysiotherapie sessie.

Twee RCT's bestudeerden het effect van een multicomponent fysiotherapie (Morris, 2016; Schweickert, 2009). In de RCT van Morris (**Bannon, 2019**) werd geen verschil gevonden in het aantal ernstige bijwerkingen tussen beide groepen (totaal 300 patiënten). In de RCT van Schweickert (**Bannon, 2019**) werd tijdens één van de 498 therapie sessies een desaturatie van 80% waargenomen, één event waarbij de arteriële lijn werd verwijderd en in 4% van alle cases werd de therapie beëindigd (bij 49 patiënten in de interventiegroep).

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start

daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blindering (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïnccludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Duur van mechanische ventilatie

De uitkomstmaat duur van mechanische ventilatie werd in twee RCT's beschreven (Brummel, 2014; Rosa, 2019). De verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

In de RCT van Brumme (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. De mediaan was 25,3 dagen (IQR 0 tot 28,9) in de interventie groep, ten opzichte van 27,4 dagen (IQR 0 tot 29,2) in de controlegroep (standaard zorg). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep ongeveer 2 dagen korter aan de mechanische ventilatie liggen (95% BI van -14,98 tot 10,78). Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant in het voordeel van de interventie.

In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. Het aantal mechanische ventilatie vrije dagen in de eerste zeven opnamedagen werd beschreven. Indirect geeft dit informatie over de duur van mechanische ventilatie. Het gemiddeld aantal ventilatie vrije dagen in ernstig zieke patiënten met interventie is 5,9 dagen (SD 2,2), ten opzichte van 6,0 dagen (SD 2,1) in de controlegroep (standaard zorg). Het verschil tussen deze twee groepen bedraagt 0,1 dag. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van mechanische ventilatie voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op een RCT en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blindering (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïnccludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Tabel 9.11 Overzicht van de resultaten van de verschillende interventies

Interventie	Studie	Uitkomstmaten						
		Incidentie delier	Duur delier	Mortaliteit	IC-verblijfsduur	Kwaliteit van leven	Cognitieve functie	Ernstige bijwerkingen

Lichttherapie	Bannon, 2019 (Ono, 2011; Potharajoen, 2018; Simons, 2016; Taguchi, 2007)	Klinisch relevant (RR 0,45; 95%BI 0,10 tot 2,13)	Geen verschil	Geen verschil	Geen verschil	-	-	-
Heroriëntatie d.m.v. spiegels	Giraud, 2016	Geen verschil	Klinisch relevant (1 dag korter; 95% BI van - 2,02 tot 0,02)	-	-	Geen verschil	-	-
Oordopjes	Van Rompaey, 2012	Geen verschil	-	-	-	-	-	-
Mobilisatie	Nydahl, 2019	-	Geen verschil	-	Klinisch relevant (2 dagen korter)	-	-	-
Fysiotherapie	Karadas, 2016	Klinisch relevant (RR 0,40; 95% BI 0,10 tot 1,67)	Geen verschil	-	-	-	-	-
Multicomponent fysiotherapie	Bannon, 2019 (Morris, 2016; Schweickert, 2009)	-	Geen verschil	Klinisch relevant (RR 0,72; 95% BI 0,27 tot 1,92)	-	Geen verschil	Geen verschil	Geen ver
Multicomponent ergotherapie	Alvarez, 2017	Klinisch relevant (OR 0,15; 95% BI 0,02 tot 1,03)	-	-	-	-	-	-

Fysiotherapie en cognitieve therapie	Brummel, 2014	-	-	Geen verschil	Klinisch relevant (1,23 dagen korter; 95% BI -0,68 tot 3,14)	-	Geen verschil	Geen ver
Communicatie met familie	Eghbali-Babadi, 2017	Klinisch relevant (RR 0,43; 95% BI 0,12 tot 1,52).	-	-	-	-	-	-
Communicatie met familie	Munro, 2017	-	Geen verschil	-	-	-	-	-
Flexibele bezoeken	Rosa, 2019	Geen verschil	-	Geen verschil	Geen verschil	-	-	-
Multicomponent	Finotto, 2006	Geen verschil	-	-	-	-	-	-
Multicomponent	Moon, 2015	Klinisch relevant (RR 0,60; 95% BI 0,32 tot 1,11)	-	Klinisch relevant (RR 0,38; 95% BI 0,13 tot 1,13)	Geen verschil	-	-	-

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1: Preventieve maatregelen

- P:** volwassenen patiënten met sepsis;
I: niet-medicamenteuze preventieve maatregelen om delier te voorkomen;
C: standaard zorg, placebo;
O: Incidentie van delier, ernstige bijwerkingen.

Deelvraag 2: Behandeling

- P:** volwassenen patiënten met sepsis;
I: niet-medicamenteuze behandeling van delier;
C: standaard zorg, placebo;

O: duur van delier, mortaliteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen, duur van mechanische ventilatie.

Relevante uitkomstmaten

Voor preventieve maatregelen achtte de werkgroep incidentie van delier en ernstige bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Voor actieve behandeling achtte de werkgroep duur van delier en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen en duur van ventilatie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Voor de overige dichotome uitkomstmaten werd de GRADE standaardgrens van 25% als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden. Voor verblijfsduur op de intensive care (IC), duur van delier en duur van mechanische ventilatie werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekhuisverblijfsduur 2 dagen. Voor de overige continue uitkomstmaten werd een verschil van 10% als klinisch relevant gedefinieerd, voor bijwerkingen een verschil van 5%.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 7 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over niet-medicamenteuze behandeling ter preventie en behandeling van delier bij patiënten met sepsis en septische shock, gepubliceerd vanaf 1990. Omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar is over delier bij sepsis en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC heeft de werkgroep ervoor gekozen de literatuuranalyse uit te breiden naar ernstig zieke patiënten op de IC. De interventie sedatie interruptie is in deze module achterwege gelaten omdat dit wordt uitgewerkt in de module Optimale sedatiemethode [MR1] in deze richtlijn. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 298 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend (gerandomiseerd) onderzoek of systematische reviews (SR's) waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen het wel of niet toepassen van een niet-medicamenteuze preventieve maatregel of actieve behandeling van delier bij volwassen patiënten opgenomen op de intensive care én waarin de uitkomstmaten incidentie of duur van delier, ernstige bijwerkingen, mortaliteit, IC-/ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie of duur van mechanische ventilatie worden beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 SR's en 13 RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vijf studies definitief geselecteerd.

Resultaten

In totaal zijn vijf studies opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan twee SR's en drie RCT's. Voor de cruciale uitkomstmaten zijn de originele studies geraadpleegd ter aanvulling op de informatie uit de SR's. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van

de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

[MR1]Link naar submodule sedatietoediening

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bannon L, McGaughey J, Verghis R, Clarke M, McAuley DF, Blackwood B. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019 Jan;45(1):1-12. doi: 10.1007/s00134-018-5452-x. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30506354.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Eghbali-Babadi M, Shokrollahi N, Mehrabi T. Effect of Family-Patient Communication on the Incidence of Delirium in Hospitalized Patients in Cardiovascular Surgery ICU. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2017 Jul-Aug;22(4):327-331. doi: 10.4103/1735-9066.212985. PMID: 28904548; PMCID: PMC5590365.
- Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, Svenningsen H, Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 23;11(11):CD009783. doi: 10.1002/14651858.CD009783.pub2. PMID: 30484283; PMCID: PMC6373634.
- Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669-676. doi:10.1056/NEJM199903043400901.
- Nydahl P, Günther U, Diers A, Hesse S, Kerschensteiner C, Klarmann S, Borzikowsky C, Köpke S. PROtocol-based MObilizaTION on intensive care units: stepped-wedge, cluster-randomized pilot study (Pro-Motion). *Nurs Crit Care.* 2020 Nov;25(6):368-375. doi: 10.1111/nicc.12438. Epub 2019 May 24. PMID: 31125163.
- Rood, P. Non-pharmacological prevention and treatment of delirium in the ICU. Proefschrift Radboudumc, 1 december 2020.
- Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MMS, Kochhann R, de Moura RM, Eugênio CS, Haack TDSR, Barbosa MG, Robinson CC, Schneider D, de Oliveira DM, Jeffman RW, Cavalcanti AB, Machado FR, Azevedo LCP, Salluh JIF, Pellegrini JAS, Moraes RB, Foernges RB, Torelly AP, Ayres LO, Duarte PAD, Lovato WJ, Sampaio PHS, de Oliveira Júnior LC, Paranhos JLD, Dantas ADS, de Brito PIPGG, Paulo EAP, Gallindo MAC, Pilau J, Valentim HM, Meira Teles JM, Nobre V, Birriel DC, Corrêa E Castro L, Specht AM, Medeiros GS, Tonietto TF, Mesquita EC, da Silva NB, Korte JE, Hammes LS, Giannini A, Bozza FA, Teixeira C; ICU Visits Study Group Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit: The ICU Visits Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul 16;322(3):216-228. doi: 10.1001/jama.2019.8766. PMID: 31310297; PMCID: PMC6635909.
- Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h2538. Published 2015 Jun 3. doi:10.1136/bmj.h2538.
- Wassenaar A, Rood P, Schoonhoven L, Teerenstra S, Zegers M, Pickkers P, van den Boogaard M. The impact of nUrsiNg DELiRium Preventive INterventions in the Intensive Care Unit (UNDERPIN-ICU): A study protocol for a multi-centre, stepped wedge randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2017 Mar;68:1-8. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.11.018. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28013104.

Transfusiebeleid

Uitgangsvraag

Voor deze module wordt verwezen naar de [richtlijn bloedtransfusiebeleid, transfusiebeleid voor IC-patiënten](#).

In deze module is sepsis expliciet als subgroep beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Mobilisatie

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe dienen patiënten met sepsis te worden gemobiliseerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wanneer is het veilig voor patiënten met sepsis om te starten met (vroeg) mobilisatie en activatie?
2. Wat zijn de meest effectieve interventies met de daarbij behorende FITT-criteria (frequentie, intensiteit, therapie, tijd) voor mobiliseren en training van patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Streef ernaar bij patiënten met sepsis op een intensive care zo vroeg mogelijk te beginnen met mobilisatie en activatie, met inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.

Start bij patiënten met sepsis op een verpleegafdeling zo vroeg mogelijk met mobilisatie en activatie, tenzij anders aangegeven door de behandelend arts.

Streef bij patiënten met sepsis naar de meest actieve vorm van mobilisatie en activatie om een optimale trainingsprikkel te geven, met inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het vroeg starten met mobilisatie en/of activatie van patiënten met sepsis kan mogelijk fysieke achteruitgang voorkomen. Echter wanneer en hoe patiënten met sepsis gemobiliseerd dienen te worden was tot op heden nog onbekend. Er is een literatuuronderzoek verricht naar: 1) de ongunstige effecten van vroeg starten met mobilisatie en activatie ten opzichte van laat starten of standaard zorg bij volwassen patiënten met sepsis; en 2) de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van mobilisatie en activatie bij volwassen patiënten met sepsis.

Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk of vroege mobilisatie het risico op mortaliteit verhoogt bij volwassen patiënten met sepsis ten opzichte van standaard zorg. De twee studies zijn inconsistent wat betreft de risico's op mortaliteit en daarom is het niet mogelijk hier een conclusie uit te trekken. Daarnaast is de bewijskracht voor deze uitkomstmaat zeer laag omdat de studie gebaseerd is op een zeer gering aantal patiënten. Hier ligt een kennislacune. In IC-patiënten zijn de voor- en nadelen van mobilisatie en/ of activatie beter bekend. In een systematische review van 14 RCT's is beschreven dat actieve mobilisatie en revalidatie op de IC geen impact hebben op mortaliteit bij IC-patiënten, wanneer veiligheid consensus richtlijnen en teambenadering gevolgd worden (Tipping, 2017; Okada 2019). Hierbij worden mobilisatie en activatie beschreven als vormen van actieve handelingen. Dit kunnen actieve interventies zijn die in bed uitgevoerd kunnen worden: actieve oefentherapie op bed, actief fietsen op bed, transfers van lig naar zit in bed, zitten op rand van bed; maar ook alle actieve interventies uit het bed: transfer van bed naar stoel, sta-transfertraining, statafel, en lopen. Al deze handelingen worden uitgevoerd door een lid van het IC

team en vinden daadwerkelijk op de IC plaats. Studies gericht op passieve therapie zoals passief oefenen op bed, passief fietsen en elektrostimulatie en studies die in een langdurig beademingscentrum of revalidatie setting plaatsvonden werden niet meegenomen in de systematische review (Tipping, 2017).

Op basis van de literatuur lijkt er geen risico te zijn op het ontstaan van bijwerkingen gerelateerd aan het vroeg starten met mobilisatie bij patiënten met sepsis. In een gerandomiseerde pilotstudie werden geen bijwerkingen gerapporteerd. De bewijskracht van de literatuur is echter laag omdat de studie is gebaseerd op een zeer gering aantal patiënten. Dit wil zeggen dat het mogelijk is dat er op basis van vervolgonderzoek andere conclusies getrokken kunnen worden. Bij IC-patiënten zijn de nadelen van het vroegtijdig starten met mobilisatie en activatie beter bekend. In de systematische reviews van Menges (2021) en Tipping (2017) werd beschreven dat het aantal bijwerkingen bij actieve mobilisatie en activatie verhoogd is. Bijwerkingen die optraden waren bijvoorbeeld desaturatie < 80%, verlaagde hartfrequentie, hypo- of hypertensie en het verwijderen van tube of belangrijke lijnen. Van studies met passieve vormen van interventies is bekend dat deze een laag aantal ongewenste bijwerkingen hebben (Maheswaran, 2020). Echter ook bij deze interventies zijn wel bijwerkingen gevonden, maar deze zijn meer gericht op dislocatie van lijnen en tube (Fossat, 2018). Voor de behandeling van IC-patiënten is het wenselijk om eventuele bijwerkingen te beperken, vandaar dat het wenselijk is om deze patiënten te laten starten met vroege mobilisatie en activatie, wanneer zij voldoen aan de specifieke veiligheidsvoorwaarden (Tabel 11.3) (Sommers, 2015). Deze specifieke veiligheidsvoorwaarden gelden als (relatieve) contra-indicaties voor het mobiliseren uit bed en actieve fysiotherapie van een IC-patiënt. Voor het mobiliseren uit bed en het activeren van een patiënt die voldoet aan een van de criteria dient vooraf overleg plaats te vinden met de IC-verpleegkundige en/of intensivist. Deze veiligheidscriteria zijn op basis van consensus van 14 Nederlandse ziekenhuizen opgesteld en middels post-HBO scholing geïmplementeerd in de Nederlandse ziekenhuizen. Voor een sepsispatiënt op de verpleegafdeling zijn geen veiligheidsvoorwaarden beschreven, hierbij wordt ervan uit gegaan dat deze hemodynamisch stabiel is en dat er in principe geen reden is om niet te mobiliseren, tenzij de behandelend arts aangeeft dat het niet mag.

Tabel 11.3 Relatieve contra-indicaties voor het mobiliseren uit bed en actieve fysiotherapie bij een IC-patiënt

Hartslag	<ul style="list-style-type: none"> • Recent myocard ischemie • Hartfrequentie < 40 en > 130 p/min
Bloeddruk	<ul style="list-style-type: none"> • Map < 60 mmHg en > 110 mmHg
Saturatie	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 90%
Beademingsparameters	<ul style="list-style-type: none"> • FiO₂ ≥ 0.6 (60%) • PEEP ≥ 10cm H₂O
Ademhalingsfrequentie	<ul style="list-style-type: none"> • > 40 p/min
Bewustzijnsniveau van patiënt	<ul style="list-style-type: none"> • RASS-score: -4, -5, 3, 4
Dosis inotropica	<ul style="list-style-type: none"> • Dopamine ≥ 10 µg/kg/min • Nor/adrenaline ≥ 01 µg/kg/min
Temperatuur	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 38,5 graden Celsius • ≤ 36 graden Celsius
Overige	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische blik <ul style="list-style-type: none"> ◦ Zweeten ◦ Afwijkende gelaatskleur ◦ Pijn ◦ Vermoeidheid • Chirurgische contra-indicaties (onder andere instabiele fracturen, botlap, open buik/thorax) • Aanwezigheid van lijnen die mobilisatie onveilig maken, zoals intra-aortale ballonpomp, impella, niet-geschroefde pace makerdraad in vena femoralis • Neurologisch instabiel: ICP ≥ 20 cmH₂O

Bron: Sommers (2015)

Vanwege het ontbreken van literatuur die de cruciale uitkomstmaat functionaliteit/activiteit rapporteert kon er geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het type interventie dat voor betere resultaten zorgt voor patiënten met sepsis. In één RCT werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de IC-

opnameduur bij patiënten waarbij passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in of uit bed werd toegepast, ten opzichte van patiënten waarbij alleen passieve en actieve oefentherapie op bed werd toegepast. Echter de bewijskracht van de literatuur is zeer laag omdat het gebaseerd is op een studie met een hoog risico op bias en omdat de studie gebaseerd is op een zeer gering aantal patiënten. Ook hier ligt dus een kennislacune. Bij IC-patiënten zijn de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van mobilisatie en activatie niet eenduidig beschreven. Hierdoor is er geen eenduidige conclusies te trekken ten aanzien van de meest effectieve interventie en de daarbij behorende FITT-criteria (Eggman, 2018; Machado, 2017; Mc William, 2018; Medrinal, 2018; Reid, 2018; Wright, 2017). Wel zien we in afzonderlijke studies dat vroege mobilisatie en activatie positieve effecten hebben om de fysieke uitkomsten van IC-patiënten te verbeteren (Castro- Avila, 2015; Reid, 2018) en de verblijfsduur te verkorten (Needham, 2010). Tevens wordt er vanuit kwalitatief onderzoek door overlevers van de IC aangegeven dat revalidatie een belangrijk rol speelt in het herijken van toekomstig functioneren (Corner 2019). Echter door de verschillen in dagelijkse zorg, het gebruik van verschillende FITT-criteria en het gebruik van verschillende inclusiecriteria blijven de totale conclusies moeilijk te trekken (Hodgson, 2016). Uitgaande van de enorme impact van sepsis, inactiviteit en bedrust op het musculoskeletale systeem, inclusief diafragma zwakte binnen 24 uur en extreem spiermassa verlies binnen 1 week (Friedrich, 2015; Parry, 2015; Puthuchear, 2013; Puthuchear, 2018), is het van belang om vroegtijdige mobilisatie en activatie te starten om deze negatieve effecten te beperken. Om overbelasting te voorkomen en veiligheid te waarborgen is het van belang dat bij iedere behandeling bij patiënten op de IC de veiligheidscriteria in acht genomen worden (tabel 11.3). Tevens wordt er aanbevolen om het aantal herhalingen van de oefeningen, de duur van de behandeling en de daarbij behorende intensiteit te noteren en tevens de mate van vermoeidheid indien mogelijk, middels de Borg score (Balady, 2010) uit te vragen. Op deze wijze kan de mate van belasting vastgesteld worden en overbelasting worden voorkomen (Sommers, 2015).

De totale bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten van beide deelvragen is zeer laag. Er is meer onderzoek nodig bij patiënten met sepsis, om uitsluitel te krijgen wanneer en hoe patiënten met sepsis gemobiliseerd en geactiveerd dienen te worden. Echter uitgaande van de negatieve effecten van sepsis, inactiviteit en bedrust en verkorting van de verblijfsduur door tijdige mobilisatie bij ernstig zieke patiënten, wordt er aanbevolen dat het starten van de mobilisatie en revalidatie zo vroegtijdig mogelijk dient plaats te vinden. Dit geldt voor patiënten op de IC als patiënten op de verpleegafdeling. Op het gebied van de juiste interventie met de daarbij behorende optimale FITT criteria kunnen we geen specifieke aanbeveling geven, deze vragen dienen nog verder onderzocht te worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Vroege mobilisatie en activatie zijn veelbelovende interventies om de negatieve gevolgen van inactiviteit, bedrust en de ernstige ziekte op het fysiek functioneren te beperken, waardoor de fysieke uitkomsten ((adem)-spierzwakte, verminderde longcapaciteit, inspanningstolerantie en ADL (algemene dagelijkse levensverrichtingen) zelfstandigheid) bij ontslag uit het ziekenhuis geoptimaliseerd kunnen worden. Ondanks de hoge mate van inspanning die de laag belastbare en ernstig zieke patiënten dienen te ondergaan bij de mobilisatie en activatie, wordt deze toch door patiënten op de IC als waardevol ervaren bij het opstellen van de korte termijn doelen en het doorlopen van de verschillende mijlpalen (Corner, 2019). Door het geven van

vroegtijdige informatie over het revalidatieproces, met de daarbij behorende mijlpalen, geeft dit inzicht voor de patiënt waardoor het verwachtingspatroon richting ontslag en behalen van mijlpalen aangepast kan worden. Patiënten ervaren de mobilisatie/ activatie als hoopvol. Het geeft hun structuur in de dag, de intrinsieke motivatie wordt aangesproken en met het verbeteren van de functionaliteit zien ze ook weer het vertrouwen in eigen lichaam en de eigen regie terugkeren, wat tevredenheid over de behandeling bewerkstelligt.

Kosten (middelenbeslag)

Het vroegtijdig starten van mobilisatie en activatie zorgt voor een toename in aantal Fte's (met name fysiotherapie), wat extra financiële kosten met zich meebrengt. Deze kosten winnen zich echter niet altijd direct terug op het moment dat de interventie plaatsvindt, maar kunnen bij IC-patiënten wel voor verkorting van ziekenhuisverblijfsduur en een verbeterd fysiek functioneren bij sepsis- en IC-patiënten bij ontslag zorgen (Ahn, 2018; Kayambu, 2015; Needham, 2010). Bij IC-patiënten zijn de lange-termijn-effecten en zorgverbruik beschreven (van Beusekom, 2019a; van Beusekom, 2019b; Haines, 2018; van der Schaaf). Echter, interventie studies gericht op kostenreductie voor de lange termijn zijn tot op heden nog niet gepubliceerd. Het op te zetten REACH netwerk: "Rehabilitation After Critical Illness and Hospital discharge" binnen de ZonMw subsidieronde Juiste Zorg op de Juiste Plek heeft naast het ontwikkelen van een optimaal revalidatieprogramma, ook kostenreductie als een primaire uitkomstfactor benoemd.

-

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Vanwege het ontbreken van studies bij patiënten met sepsis ten aanzien van de implementatie van vroege mobilisatie en activatie kan er alleen informatie gegeven worden vanuit de subgroep IC-patiënten. Bij IC-patiënten is vroeg mobilisatie en activatie haalbaar, wanneer veiligheid, consensus richtlijnen en teambenadering gevolgd worden (Reid, 2018). Belemmerende factoren voor implementatie van vroeg mobilisatie en activatie zijn onder andere sedatie, hemodynamische instabiliteit, onvoldoende kennis van veiligheidscriteria, aanwezigheid van beademing en onvoldoende personeel (Capell, 2018; Nydahl, 2014; Team study investigators, 2015; Wahab, 2016). In Nederland vindt de implementatie van vroege mobilisatie en activatie op het gebied van fysiotherapie, plaats binnen de post HBO scholing voor fysiotherapeuten op de IC. 80% van de ziekenhuizen gebruiken de beschreven veiligheidscriteria voor het bepalen van het startmoment van mobilisatie en activatie en 71% is in staat is om de dagelijkse zorg te leveren, waarbij het tekort aan personeel hierin de grootste rol speelt. Naast de scholing voor fysiotherapeuten op de IC, is het van belang dat ook het medische personeel geschoold wordt op het gebied van kennis en vaardigheden t.a.v. mobilisatie en activatie. De fysiotherapeut van desbetreffende afdeling kan hierin een belangrijke sleutelrol in spelen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Vroegtijdige mobilisatie en activatie voor ernstig zieke patiënten wordt aanbevolen ter preventie van fysieke achteruitgang. Bij IC-patiënten is beschreven dat vroege mobilisatie en activatie op de IC geen impact heeft op mortaliteit bij IC-patiënten, wanneer veiligheid, consensusrichtlijnen en teambenadering gevolgd worden. Het is van belang om eventuele bijwerkingen van vroege mobilisatie en activatie te voorkomen of te beperken.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Om het fysiek functioneren van patiënten met sepsis te verbeteren dient een optimale trainingsprikkel aangeboden te worden. Aangezien we hier te maken hebben met een laag belastbare en soms medisch instabiele patiënten groep is het van belang dat de trainingsprikkel bereikt dient te worden, maar dat er tegelijkertijd ook rekening wordt gehouden met de veiligheid van de interventie en dient de fysieke overbelasting vermeden te worden. Bij IC-patiënten wordt er aanbevolen om zo snel mogelijk, afhankelijk van de hemodynamische stabiliteit en belastbaarheid van de patiënt te starten met mobilisatie en activatie. Passieve interventies kunnen al zeer vroeg in het proces plaatsvinden, waarbij zo snel mogelijk overgegaan dient te worden naar actievere vormen van mobilisatie en activatie, met inachtneming van de veiligheidscriteria en de mate van ervaren inspanning van de patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

We zien dat patiënten met sepsis die onderhevig zijn aan inflammatoire cytokines en inactiviteit op basis van het ernstig ziek zijn, ten opzichte van algemeen geconditioneerde ziekenhuispatiënten, te maken hebben met een versneld verlies van spiermassa (perifeer en ademspieren/diafragma) en conditie, wat leidt tot verlengde beademingsduur bij beademde patiënten en beperkingen in het fysiek functioneren (Callahan, 2009; Dress, 2017; Friedrich, 2015; Hofhuis, 2008).

Vroegtijdige mobilisatie en activatie voor ernstig zieke patiënten wordt aanbevolen ter preventie van fysieke achteruitgang. Het moment om veilig te starten met mobilisatie en activatie is echter niet beschreven voor patiënten met sepsis. Om beperkingen van het fysiek functioneren te minimaliseren dient men idealiter een optimale trainingsprikkel toe. Hierbij dient de trainingsbelasting voldoende te zijn, maar dient tegelijkertijd de oefensessie veilig te zijn en moet fysiologische overbelasting worden vermeden. Kennis over veilige en effectieve trainingsinterventies bij patiënten met sepsis ontbreekt nog.

Conclusies

Deelvraag 1: Timing

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de mortaliteit toeneemt bij het toepassen van vroege mobilisatie ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Ahn, 2018; Kayambu, 2015)</i>
----------------------------	--

Laag GRADE	Mogelijk is er geen verhoogd risico op bijwerkingen bij het toepassen van vroege mobilisatie ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Kayambu, 2015)</i>
-----------------------	---

Deelvraag 2: Type interventie

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de functionaliteit/activiteit werd gerapporteerd bij patiënten met sepsis was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
--------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de intensive-careverblijfsduur afneemt bij het toepassen van passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in of uit bed ten opzichte van alleen passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten op bed bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Hickmann, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de ziekenhuisverblijfsduur werd gerapporteerd bij patiënten met sepsis was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.</p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of het aantal bijwerkingen toeneemt bij het toepassen van passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in en uit bed ten opzichte van alleen passieve en actieve oefentherapie en bij het toepassen van elektrospierstimulatie van quadriceps en biceps ten opzichte van actieve/passieve oefentherapie bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Hickmann, 2018; Shen, 2017)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de duur van de beademing afneemt bij het toepassen van passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in of uit bed ten opzichte van alleen passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten op bed bij patiënten met sepsis.</p> <p><i>Bronnen: (Hickmann, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van kwantitatieve gegevens over spierkracht bij patiënten met sepsis was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.</p>

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1: Timing

De RCT van **Ahn (2018)** vergeleek vroege mobilisatie en activatie met standaard zorg op het functioneel herstel bij volwassen patiënten met ernstige sepsis. Volwassen patiënten (> 20 jaar) die de spoedeisende hulp bezochten met ernstige sepsis (bewezen of vermoedelijke infectie met twee of meer criteria voor systemische inflammatie en daarbij orgaan falen of hypotensie werden gerandomiseerd voor het starten met vroege mobilisatie en activatie of standaard zorg. Exclusiecriteria waren: zwangerschap, infectie van het centrale zenuwstelsel, onderliggende cognitieve of functionele beperkingen waardoor patiënten niet zelfstandig zijn, verwacht overlijden binnen 24 uur, contra-indicatie voor mobilisatie en activatie en risico voor het verslechteren van de conditie door mobilisatie en activatie. In totaal ontvingen 21 patiënten de interventie vroege mobilisatie en activatie en 19 patiënten standaardzorg. De interventie bestond uit één tot

tweemaal daagse mobilisatie of activatie door middel van gerichte oefeningen (passieve en actieve oefentherapie gericht op het verbeteren van de beweeglijkheid van de gewrichten, NMES, zitten, staan, lopen en andere vormen van mobilisatie afhankelijk van de conditie van de patiënt) voor ten minste 1 uur samen met een fysiotherapeut vanaf het moment van randomiseren tot aan ontslag uit het ziekenhuis. De controlegroep ontving standaard zorg (passieve en actieve oefentherapie op bed gericht op het verbeteren van de beweeglijkheid van de gewrichten en zitten in bed). De follow-up bedroeg van 6 maanden. Deze studie heeft een laag risico op bias.

De RCT van **Kayambu (2015)** vergeleek het effect van vroege mobilisatie en activatie door middel van fysiotherapie ten opzichte van standaard zorg bij volwassen patiënten met sepsis. Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) opgenomen op de IC met mechanische ventilatie voor ≥ 48 uur met een diagnose sepsis, ernstige sepsis of septische shock. Exclusiecriteria waren: hoofdwonden, brandwonden, letsel aan de wervelkolom, meerdere botbreuken in de onderste ledematen, patiënten met septische shock die niet op de maximale behandeling reageerden, stervend of verwacht overlijden binnen 48 uur. In totaal ontvingen 26 patiënten de interventie vroege mobilisatie en activatie door middel van fysiotherapie en 24 patiënten standaard zorg. De interventie bedroeg een één tot tweemaal daags individueel mobilisatie en activatie programma van 30 minuten voorgeschreven door een IC onderzoeksfysiotherapeut. Dit programma kon bestaan uit NMES, passieve en actieve oefentherapie gericht op het verbeteren van de beweeglijkheid van de gewrichten, zitten, transfers in en uit bed, lopen en andere vormen van mobilisatie afhankelijk van de conditie van de patiënt. De therapie werd gestart binnen 48 uur na sepsis diagnose en duurde tot aan het ontslag van de IC. De controlegroep ontving standaard zorg (fysiotherapie van een IC fysiotherapeut). De totale follow-up duur was 90 dagen. Deze studie heeft een laag risico op bias.

Deelvraag 2: Type interventie

De RCT van **Hickmann (2018)** vergeleek het effect van twee soorten vroege fysiotherapie bij volwassen patiënten met sepsis. Volwassen patiënten met een septische shock werden geïnccludeerd binnen 72 uur na IC-opname. Exclusiecriteria waren: pre-existerende cognitieve beperkingen, ondervoeding of cachexie, niet zelfstandig kunnen lopen, beenamputatie, botbreuken, het krijgen van chemotherapie, chronische corticosteroïde behandeling, cardiorespiratoir arrest, verwachte IC-opname van minder dan 7 dagen, stopzetten van de therapie en dreigend overlijden. In totaal werden 19 patiënten geïnccludeerd, 9 in de interventiegroep en 10 in de controlegroep. De interventie bestond uit tweemaal daagse fysiotherapie bestaande uit passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten en passief of actief fietsen in stoel of bed gedurende zeven dagen. De controlegroep ontving eens per dag passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten. De fysiotherapie werd in beide gevallen gestart in de eerste 72 uur na diagnose van septische shock. De follow-up bedroeg 28 dagen. Aan het einde van de follow-up konden alle patiënten uit de interventiegroep (100%) en het merendeel van de patiënten uit de controlegroep (83%) verplaatst worden naar een stoel en lopen onder begeleiding van een fysiotherapeut. Deze studie heeft een hoog risico op bias, vanwege de subjectieve uitkomstmaten, een onbekende randomisatieprocedure, het ontbreken van blindering van de patiënten en zorgverleners, en vanwege een verschil in startmoment van de eerste mobilisatie sessie.

De RCT van **Shen (2017)** vergeleek het effect van elektrospierstimulatie op de quadriceps en biceps spieren ten opzichte van actieve of passieve oefentherapie van de extremiteiten bij volwassen patiënten met ernstige

sepsis en acuut falen van de ademhaling. Volwassen patiënten (20-90 jaar) opgenomen met ernstige sepsis waarbij mechanische ventilatie (> 72 uur) werd toegepast werden geïnccludeerd. Exclusiecriteria waren: huidafwijking of infectie rondom de dijen, acuut myocardinfarct in de eerste week, levensbedreigende hartritmestoornissen, zwangerschap, verwacht overlijden binnen een maand, ernstige encefalopathie met coma zonder spontane ademhaling, ongecontroleerde epilepsie, patiënt was volledig bij bewustzijn en in staat om actieve oefeningen te voltooien, infectieziekte (tuberculose of griep), ademhalingsstoornissen waarbij neuromusculaire blokkers gegeven werden en patiënten aan de hart-long machine. In totaal ontvingen 18 patiënten met sepsis de interventie elektrospierstimulatie en 7 patiënten met sepsis actieve of passieve oefentherapie van de extremiteiten zonder elektrostimulatie (controlegroep). De follow-up duur was tot aan ontslag uit het ziekenhuis. Deze studie heeft een hoog risico op bias, vanwege de subjectieve uitkomstmaten, een onbekende randomisatieprocedure en het ontbreken van blindering van patiënten, zorgverleners en uitkomstbeoordelaars.

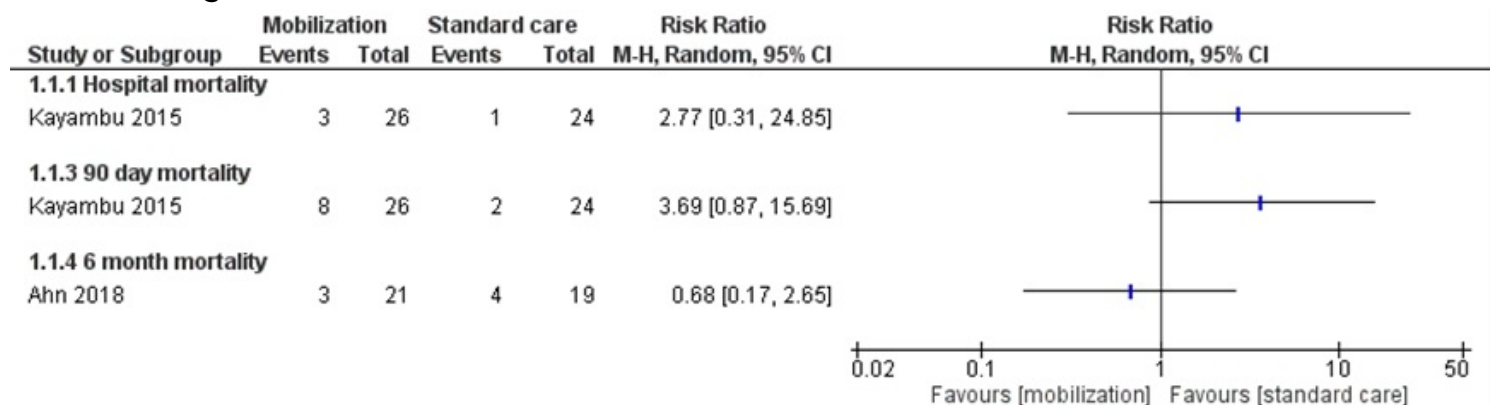
Resultaten

Deelvraag 1: Timing

Mortaliteit

In beide RCT's werd de uitkomstmaat mortaliteit beschreven (**Ahn, 2018; Kayambu, 2015**). In figuur 2 zijn de resultaten (relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) van deze twee studies weergegeven. De follow-up periode van de uitkomstmaat mortaliteit was verschillend binnen deze twee RCT's en daarom zijn de resultaten van deze studies niet gepooled. Gedurende de studie van **Kayambu (2015)** overleden 3 van de 26 patiënten in de interventiegroep (11,5%), ten opzichte van 1 van de 24 patiënten (4,2%) uit de controlegroep (RR 2,77; 95% BI 0,31 tot 24,85) tijdens opname in het ziekenhuis. Ook na 90 dagen was het risico op overlijden nog steeds hoger in de interventiegroep (RR 3,69; 95% BI 0,87 tot 15,69). Beide gerapporteerde verschillen zijn klinisch relevant in het voordeel van de controlegroep. Gedurende de studie van **Ahn (2018)** overleden 3 van de 21 patiënten uit de interventiegroep (14,3%), ten opzichte van 4 van de 19 patiënten uit de controlegroep (21,1%) (RR 0,68; 95% BI 0,17 tot 2,65) na maximale follow-up van 6 maanden. Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant in het voordeel van de interventie.

Figuur 2 Mortaliteit bij patiënten met sepsis met interventie vroege mobilisatie ten opzichte van standaard zorg



CI: betrouwbaarheidsinterval

-

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). Daarnaast is de bewijskracht met nog twee niveaus verlaagd vanwege de overschrijding van het betrouwbaarheidsinterval met de grenzen voor klinische besluitvorming en vanwege het zeer gering aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht van de literatuur komt hiermee uit op zeer laag.

Bijwerkingen

In de RCT van **Kayambu (2015)** werd in geen enkele patiënt in de interventiegroep een bijwerking gerapporteerd tijdens de oefensessies. Er is dus geen toename in RR bij vroege fysiotherapie ten opzichte van standaard zorg. In de RCT van **Ahn (2018)** werd de uitkomstmaat bijwerkingen niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerde trial en start daarom op hoog. De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd vanwege het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op laag.

Deelvraag 2: Type interventie

Functionaliteit/activiteit

De uitkomstmaat functionaliteit/activiteit werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionaliteit/activiteit is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

Intensive-careverblijfsduur

In de RCT van **Hickmann (2018)** bedroeg de mediane IC-verblijfsduur 6,7 dagen (interkwartielrange (IQR) 4,8 tot 21,0 dagen) in de interventiegroep, ten opzichte van 7,3 (IQR 6,8 tot 15,3 dagen) dagen in de controlegroep. Dit betekent dat patiënten die de interventie manuele mobilisatie met fietstherapie ontvingen 0,6 dagen korter opgenomen liggen op de IC ten opzichte van patiënten die alleen passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten ontvingen. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) omdat blindering van patiënten en zorgverleners ontbrak. Daarnaast is er met twee niveaus verlaagd vanwege een zeer gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Ziekenhuisverblijfsduur

De uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur is niet te beoordelen, omdat dit niet is beschreven.

Bijwerkingen

In beide RCT's werden bijwerkingen in de interventiegroep beschreven (**Hickmann, 2018; Shen, 2017**). In de RCT van **Hickmann (2018)** werd tijdens één van de 69 sessies (1,4%) een 'safety event' gerapporteerd, namelijk een reversibele hypotensie. Dit komt overeen met een bijwerking in 1 van de 9 patiënten (11,1%) in de interventiegroep waarbij actieve en passieve oefentherapie met fietstherapie in of uit bed werd toegepast. In de controlegroep waarbij alleen passieve en actieve oefentherapie op bed werd toegepast werden geen 'safety events' gerapporteerd. Dit betekent dat er een klinisch relevant verhoogd risico is op bijwerkingen bij toepassing van de interventie groep. In de RCT van **Shen (2017)** werden in geen van de patiënten in de interventiegroep schade aan de huid, hartritme stoornissen of andere bijwerkingen gerapporteerd. Daarnaast werden er geen bijwerkingen in de controlegroep gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) omdat blinding van patiënten en zorgverleners ontbrak, verschillende therapieën met elkaar worden vergeleken en daarnaast was het startmoment voor vroege mobilisatie verschillend voor de interventie en controlegroep in de studie van **Hickmann (2018)**. Daarnaast is er met twee niveaus verlaagd vanwege een zeer gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Duur van beademing (bij beademde patiënten)

In de RCT van **Hickmann (2018)** bedroeg de mediane duur van beademing 5,5 dagen (interkwartielrange (IQR) 1,8 tot 16,9 dagen) in de interventiegroep, ten opzichte van 4,7 (IQR 1,9 tot 10,8 dagen) dagen in de controlegroep. Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen 0,8 dagen langer mechanisch werden beademd ten opzichte van patiënten die alleen manuele mobilisatie ontvingen. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van beademing is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) omdat het startmoment voor vroege mobilisatie verschillend voor de interventie en controlegroep. Daarnaast is er met twee niveaus verlaagd vanwege een zeer gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Spierkracht

In de studie van **Hickmann (2018)** werd de spierkracht gemeten door een geblindeerde fysiotherapeut door middel van een 'MRC-score' op dag 1 en dag 7. Er waren slechts resultaten beschikbaar van vijf patiënten (3 uit de controlegroep en 2 uit de interventiegroep) omdat patiënten niet bij bewustzijn waren, niet mee

wilden werken of omdat er geen geblindeerde fysiotherapeut beschikbaar was. Omdat dit te weinig samples zijn om een goede vergelijking te maken, rapporteerde de studie geen verschillen tussen de patiënten waarbij de interventie werd toegepast ten opzichte van de controlegroep.

In de studie van **Shen (2017)** werd de spierkracht gemeten door middel van de 'handgrip dynamometer'. Echter 17 van de 25 patiënten waren niet in staat om deze test uit te voeren in verband met te weinig kracht, mate van sedatie en/of onvoldoende coöperatief waren. Acht patiënten hebben de test wel uitgevoerd, echter er werd geen vergelijking gemaakt tussen patiënten waarbij de interventie elektrospierstimulatie werd toegepast ten opzichte van patiënten waarbij actieve of passieve oefentherapie zonder elektrostimulatie werd toegepast (controlegroep).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'spierkracht' is niet te beoordelen, omdat dit onvoldoende is beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1: Timing

Wat zijn de ongunstige effecten van vroeg starten met mobilisatie/training van volwassen patiënten met sepsis ten opzichte van laat starten of standaardzorg?

- P:** volwassen patiënten met sepsis;
- I:** vroege start van mobilisatie en activatie (passieve oefentherapie/actieve oefentherapie);
- C:** late start of standaardzorg;
- O:** mortaliteit en bijwerkingen.

-

Deelvraag 2: Type interventie

Wat zijn de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van mobilisatie en activatie?

- P:** volwassen patiënten met sepsis;
- I:** mobilisatie/passieve therapie/actieve therapie;
- C:** vergelijking van interventies onder I;
- O:** functionaliteit/activiteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, bijwerkingen, duur van beademing (bij beademde patiënten) en spierkracht.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte bijwerkingen en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten voor deelvraag 1. Voor deelvraag 2 achtte de werkgroep functionaliteit/activiteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, bijwerkingen, duur van beademing en spierkracht werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- Functionaliteit/activiteit: (*Johns Hopkins highest level of mobility score* (JH-HLM), 6-minute walk test (6MWT) en de *Morton Mobility Index* (DEMMI)).
- Spierkracht: *Medical Research Council* (MRC) *sum score* en *hand-held dynamometer* (HHD).

De overige uitkomstmaten werden niet a priori door de werkgroep gedefinieerd; hiervoor werden de in de literatuur gebruikte definities gehanteerd. De werkgroep volgde de in de literatuur gebruikte definities van vroege en late start van behandeling.

Binnen de literatuur worden de termen "mobilisatie", "activatie" en "revalidatie" vaak door elkaar heen gebruikt. Om eenduidigheid te creëren hebben we onderstaande definities overgenomen:

Binnen de literatuur over de intensive care (IC) wordt met de term mobilisatie vaak het proces van verplaatsen uit bed verstaan. Internationale definities ten aanzien van de verschillende vormen van mobilisatie worden beschreven in de "ICU Activity Codes and Definitions" (2012). In onderstaande tabel worden de activiteiten beschreven bij de verschillende vormen van mobilisatie bij IC-patiënten.

Tabel 11.1 De verschillende mobilisatie vormen bij IC-patiënten.

Vorm	Definitie
Mobiliseren in bed (zithouding)	Verticalisatie in 70 tot 90 ^o met bed in stoelhouding
Mobiliseren op de rand van het bed	Zitten op rand van bed (mag met ondersteuning)
Mobiliseren in de stoel zonder te staan	Transfer bed-stoel (zonder te staan) met behulp van tillift, slide of tillen
Mobiliseren in stoel via stand met behulp van opstahulp	Transfer bed-stoel via stand (in staat om gewicht te dragen op beide benen) met behulp van opstahulp en ondersteuning van 1 tot 2 personen
Mobiliseren in stoel via stand	Transfer bed-stoel via stand (in staat om te stappen of te schuiven) al dan niet met gebruik van loophulpmiddel en ondersteuning van 1 tot 2 personen
Lopen	Lopen (minimaal 4 stappen; 2 met elke voet) al dan niet met loophulpmiddel en begeleiding

Onder activatie verstaan we:

- Passieve fysiotherapeutische interventies:
 - Passieve oefentherapie van de extremiteiten.
 - Passief fietsen.
 - Neuromusculaire elektrostimulatie (NMES).
- Actieve fysiotherapeutische interventies

- Actieve oefentherapie van de extremiteiten.
- Actief fietsen.
- Actieve ADL activiteiten in en rondom bed, zoals o.a.
 - Gaan zitten.
 - Staan.
 - Lopen.

Onder revalidatie verstaan we “herstel na een ongeval of medische ziekte of ingreep”. Het revalidatieproces kan zowel meerdere lichamelijke als psychische aspecten omvatten.

De werkgroep definieerde de standaardgrens voor de dichotome uitkomstmaat mortaliteit van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil ($RR < 0,97$ of $> 1,03$). Voor de uitkomstmaat bijwerkingen werd de incidentie van een bijwerking in meer dan 5% van de patiënten in de interventiegroep als klinisch relevant gedefinieerd. Voor verblijfsduur op de IC en duur van beademing werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen. Voor continue uitkomstmaten werd een verschil van 10% als klinisch relevant gedefinieerd.

Zoeken en selecteren (Methode)

Omdat de werkgroep er rekening mee hield dat er nauwelijks literatuur beschikbaar zou zijn over het vroeg starten met mobilisatie of activatie bij sepsis, en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC, hebben wij de literatuuranalyse uitgebreid naar de populatie ernstig zieke patiënten op de IC. In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 2 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over vroege mobilisatie bij patiënten met sepsis of patiënten op de IC gepubliceerd vanaf 1989. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 603 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of vergelijkend (gerandomiseerd) onderzoek waarin de 1) vergelijking wordt gemaakt tussen het vroeg starten met mobilisatie van patiënten vergeleken met een late start of standaardzorg waarin de uitkomstmaten bijwerkingen of mortaliteit worden gerapporteerd; of 2) vergelijking wordt gemaakt tussen verschillende typen van vroege mobilisatie van patiënten waarin de uitkomstmaten functionaliteit/activiteit, verkorting IC/opnameduur, bijwerkingen, duur van beademing of spierkracht worden gerapporteerd. Bij beschikbaarheid van literatuur in een sepsispopulatie, werden alleen deze artikelen geïnccludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 12 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

. In totaal zijn vier RCT's opgenomen in de literatuuranalyse. Deze beschreven interventies in een sepsispopulatie. Twee van deze RCT's zijn opgenomen onder deelvraag 1: timing. Vanwege het ontbreken van studies die de vergelijking maakten tussen vroeg en laat starten met mobilisatie, werden alleen studies geïnccludeerd die de vergelijking maakten tussen vroeg starten met mobilisatie versus standaardzorg. De

twee overige RCT's zijn opgenomen onder deelvraag 2: type interventie. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ahn, J. Y., Song, J. E., Ann, H. W., Jeon, Y., Ahn, M. Y., Jung, I. Y., Kim, M. H., Jeong, W., Jeong, S. J., Ku, N. S., Kim, J. M., Na, S., Cho, S. R., & Choi, J. Y. (2018). Effects of Early Exercise Rehabilitation on Functional Recovery in Patients with Severe Sepsis. *Yonsei medical journal*, 59(7), 843–851. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.7.843>.
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R. V., American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, & Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191–225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10 Suppl):S354-67. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e439. PMID: 20046121; PMCID: PMC3967515.
- Capell, E. L., Tipping, C. J., & Hodgson, C. L. (2019). Barriers to implementing expert safety recommendations for early mobilisation in intensive care unit during mechanical ventilation: A prospective observational study. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, 32(3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.05.005>.
- Castro-Avila, A. C., Serón, P., Fan, E., Gaete, M., & Mickan, S. (2015). Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 10(7), e0130722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130722>.
- Corner, E. J., Murray, E. J., & Brett, S. J. (2019). Qualitative, grounded theory exploration of patients' experience of early mobilisation, rehabilitation and recovery after critical illness. *BMJ open*, 9(2), e026348. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026348>.
- Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med*. 2017 Oct;43(10):1441-1452. doi: 10.1007/s00134-017-4928-4. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28917004.
- Eggmann, S., Verra, M. L., Luder, G., Takala, J., & Jakob, S. M. (2018). Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *PloS one*, 13(11), e0207428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207428>.
- Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, Larsson L. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015 Jul;95(3):1025-109. doi: 10.1152/physrev.00028.2014. PMID: 26133937; PMCID: PMC4491544.
- Haines, K. J., Berney, S., Warrillow, S., & Denehy, L. (2018). Long-term recovery following critical illness in an Australian cohort. *Journal of intensive care*, 6, 8. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0276-x>.
- Hickmann, C. E., Castanares-Zapatero, D., Deldicque, L., Van den Bergh, P., Caty, G., Robert, A., Roeseler, J., Francaux, M., & Laterre, P. F. (2018). Impact of Very Early Physical Therapy During Septic Shock on Skeletal Muscle: A Randomized Controlled Trial. *Critical care medicine*, 46(9), 1436–1443. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003263>.

- Hodgson, C. L., Iwashyna, T. J., & Schweickert, W. D. (2016). All That Work and No Gain: What Should We Do to Restore Physical Function in Our Survivors?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(10), 1071–1072. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2497ED>.
- Hofhuis JG, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Bakker J. The impact of severe sepsis on health-related quality of life: a long-term follow-up study. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):1957-64. doi: 10.1213/ane.0b013e318187bbd8. PMID: 19020144.
- ICU Activity Codes and Definitions (2012). Available from: www.mobilization-network.org.
- Kayambu, G., Boots, R., & Paratz, J. (2015). Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 41(5), 865–874. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3763-8>.
- Machado, A., Pires-Neto, R. C., Carvalho, M., Soares, J. C., Cardoso, D. M., & Albuquerque, I. M. (2017). Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 43(2), 134–139. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000170>.
- Maheswaran, J., Fromowitz, J., & Goldfarb, M. (2020). Early Mobilization Interventions in the Intensive Care Unit: Ongoing and Unpublished Randomized Trials. *Critical care research and practice*, 2020, 3281394. <https://doi.org/10.1155/2020/3281394>.
- McWilliams, D., Jones, C., Atkins, G., Hodson, J., Whitehouse, T., Veenith, T., Reeves, E., Cooper, L., & Snelson, C. (2018). Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial. *Journal of critical care*, 44, 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.001>.
- Medrinal, C., Combret, Y., Prieur, G., Robledo Quesada, A., Bonnevie, T., Gravier, F. E., Dupuis Lozeron, E., Frenoy, E., Contal, O., & Lamia, B. (2018). Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. *Critical care (London, England)*, 22(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2030-0>.
- Menges D, Seiler B, Tomonaga Y, Schwenkglens M, Puhan MA, Yebyo HG. Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Jan 6;25(1):16. doi: 10.1186/s13054-020-03446-9. PMID: 33407707; PMCID: PMC7789482.
- Needham, D. M., Korupolu, R., Zanni, J. M., Pradhan, P., Colantuoni, E., Palmer, J. B., Brower, R. G., & Fan, E. (2010). Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(4), 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.002>.
- Nydahl, P., Ruhl, A. P., Bartoszek, G., Dubb, R., Filipovic, S., Flohr, H. J., Kaltwasser, A., Mende, H., Rothaug, O., Schuchhardt, D., Schwabbauer, N., & Needham, D. M. (2014). Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Critical care medicine*, 42(5), 1178–1186. <https://doi.org/10.1097/CCM.000000000000149>.
- Okada Y, Unoki T, Matsuishi Y, Egawa Y, Hayashida K, Inoue S. Early versus delayed mobilization for in-hospital mortality and health-related quality of life among critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2019 Dec 9;7:57. doi: 10.1186/s40560-019-0413-1. PMID: 31867111; PMCID: PMC6902574.
- Parry, S. M., & Puthuchery, Z. A. (2015). The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extreme physiology & medicine*, 4, 16. <https://doi.org/10.1186/s13728-015-0036-7>.
- Puthuchery, Z. A., Astin, R., Mcphail, M., Saeed, S., Pasha, Y., Bear, D. E., Constantin, D., Velloso, C., Manning, S., Calvert, L., Singer, M., Batterham, R. L., Gomez-Romero, M., Holmes, E., Steiner, M. C., Atherton, P. J., Greenhaff, P., Edwards, L. M., Smith, K., Harridge, S. D., ... Montgomery, H. E. (2018). Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*, 73(10), 926–935. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211073>.
- Puthuchery, Z. A., Rawal, J., McPhail, M., Connolly, B., Ratnayake, G., Chan, P., Hopkinson, N. S., Phadke, R., Dew, T., Sidhu, P. S., Velloso, C., Seymour, J., Agle, C. C., Selby, A., Limb, M., Edwards, L. M., Smith, K., Rowlerson, A., Rennie, M. J., Moxham, J., ... Montgomery, H. E. (2013). Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*, 310(15), 1591–1600. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>.
- van der Schaaf, M., Dettling, D. S., Beelen, A., Lucas, C., Dongelmans, D. A., & Nollet, F. (2008). Poor functional status immediately after discharge from an intensive care unit. *Disability and rehabilitation*, 30(23), 1812–1818. <https://doi.org/10.1080/09638280701673559>.
- Shen, S. Y., Lee, C. H., Lin, R. L., & Cheng, K. H. (2017). Electric Muscle Stimulation for Weaning from Mechanical Ventilation in Elder Patients with Severe Sepsis and Acute Respiratory Failure—A Pilot Study. *International Journal of Gerontology*, 11(1), 41–45.

- Sommers, J., Engelbert, R. H., Dettling-Ihnenfeldt, D., Gosselink, R., Spronk, P. E., Nollet, F., & van der Schaaf, M. (2015). Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clinical rehabilitation*, 29(11), 1051–1063. <https://doi.org/10.1177/0269215514567156>.
- TEAM Study Investigators, Hodgson, C., Bellomo, R., Berney, S., Bailey, M., Buhr, H., Denehy, L., Harrold, M., Higgins, A., Presneill, J., Saxena, M., Skinner, E., Young, P., & Webb, S. (2015). Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Critical care (London, England)*, 19(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0765-4>.
- Tipping, C. J., Harrold, M., Holland, A., Romero, L., Nisbet, T., & Hodgson, C. L. (2017). The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive care medicine*, 43(2), 171–183. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4612-0>.
- van Beusekom, I., Bakhshi-Raiez, F., van der Schaaf, M., Busschers, W. B., de Keizer, N. F., & Dongelmans, D. A. (2019a). ICU Survivors Have a Substantial Higher Risk of Developing New Chronic Conditions Compared to a Population-Based Control Group. *Critical care medicine*, 47(3), 324–330. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003576>.
- van Beusekom, I., Bakhshi-Raiez, F., de Keizer, N. F., van der Schaaf, M., Termorshuizen, F., & Dongelmans, D. A. (2019b). Dutch ICU survivors have more consultations with general practitioners before and after ICU admission compared to a matched control group from the general population. *PloS one*, 14(5), e0217225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217225>.
- Wahab, R., Yip, N. H., Chandra, S., Nguyen, M., Pavlovich, K. H., Benson, T., Vilotijevic, D., Rodier, D. M., Patel, K. R., Rychcik, P., Perez-Mir, E., Boyle, S. M., Berlin, D., Needham, D. M., & Brodie, D. (2016). The implementation of an early rehabilitation program is associated with reduced length of stay: A multi-ICU study. *Journal of the Intensive Care Society*, 17(1), 2–11. <https://doi.org/10.1177/1751143715605118>.
- Wright, S. E., Thomas, K., Watson, G., Baker, C., Bryant, A., Chadwick, T. J., Shen, J., Wood, R., Wilkinson, J., Mansfield, L., Stafford, V., Wade, C., Furneal, J., Henderson, A., Hugill, K., Howard, P., Roy, A., Bonner, S., & Baudouin, S. (2018). Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax*, 73(3), 213–221. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209858>.

Voeding

Uitgangsvraag

Wat is de optimale toediening en timing van voeding in termen van energie- en eiwitname bij patiënten met sepsis?

Aanbeveling

Gebruik algemeen gepubliceerde voedingsrichtlijnen voor patiënten op de IC met betrekking tot eiwitintake en caloriëdoelen voor toepassing bij patiënten met sepsis. De voorkeursroute van toediening is enteraal boven parenteraal.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is onduidelijkheid over de rol die adequate voeding speelt in het beloop en herstel van sepsis. Bij het literatuuronderzoek zijn geen studies gevonden in een sepsispopulatie die twee of meer vormen van energie-/eiwitname met elkaar vergeleken. Hier ligt een kennislacune.

Wel zijn er observationele onderzoeken die het onderwerp belichten. In een studie van Weijs (2014) werd gezien dat er bij algemene IC-patiënten (non-sepsis) een vrijwel lineair verband bestaat tussen hogere eiwitdosis variërend van 0,8 gr/kg lichaamsgewicht per dag tot meer dan 1,2 gr/kg lichaamsgewicht per dag gemeten op dag 4 van IC opname en de ziekenhuissterfte, waarbij een hogere intake geassocieerd is met een beter uitkomst. In de groep patiënten met sepsis in deze studie werd dit effect niet waargenomen. In de retrospectieve PROCASEPT-studie van De Koning (2019), waarbij gegevens van sepsis patiënten met die van non-sepsis patiënten werden vergeleken, werd gezien dat in de vroege fase (eerste 3 tot 4 dagen na IC-opname) een lagere of intermediaire eiwitdosis (0,8 tot 1,2 gr/kg lichaamsgewicht per dag) was geassocieerd met de laagste sterfte op 6-maanden. Echter in de tweede helft van de eerste IC-week was een lage eiwitintake juist geassocieerd met een hogere sterfte. Mogelijk heeft dit fenomeen te maken met timing van eiwitintake. Tenminste 2 studies suggereren een nadelig effect van zeer hoge eiwitintake in de eerste 3 dagen, een effect dat na 3 tot 5 dagen blijkt te verdwijnen (Casaer, 2013; Koekkoek, 2018). Hoewel speculatief, is het mogelijk dat dit effect bij de ernstige inflammatoire respons van sepsis (metabole stress) langer blijft bestaan en daarom pas later een gunstig effect van eiwit op de uitkomst kan worden waargenomen.

De energiebehoefte bij sepsis is lang verondersteld zeer hoog te zijn in de vroege fase en lager na de eerste dagen op de IC. Recentere literatuur ontkracht deze hypothese (Meneguetti, 2019). In recente richtlijnen wordt daarom aanbevolen de energiebehoefte regelmatig te bepalen op basis van het gemeten energieverbruik in rust (REE). Indirecte calorimetrie kan worden toegepast om een individueel calorisch doel voor een patiënt te bepalen. Alleen in de eerste 3 tot 4 dagen moet rekening worden gehouden met het feit dat voeding de endogene productie van energie door de katabole respons niet remt, zoals normaal gebruikelijk is. De energie uit voeding komt dus boven op de verhoogde endogene energieproductie (Fraipont, 2013). Als hier geen rekening mee gehouden wordt kan dit leiden tot overvoeding, wat geassocieerd is met een verhoogde kans op morbiditeit en mortaliteit.

De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op bestaande richtlijnen voor de intensive care, zoals de Europese ESPEN richtlijn, de Nederlandse richtlijn Voeding op de IC (in ontwikkeling) en expert opinie. Samengevat wordt aanbevolen door ESPEN om orale voeding te verkiezen boven enterale voeding (sondevoeding), boven parenterale voeding. Voeding dient binnen 48 uur na opname te worden gestart. Er wordt geadviseerd om gedurende de eerste 3 tot 4 dagen een geleidelijk opbouw van de hoeveelheid calorieën en eiwitten te realiseren en de eerste 72 uur na start van de voeding niet meer dan 70% van het uiteindelijke energiedoel te dekken. Als het energiedoel niet behaald wordt met orale of enterale voeding dient op individuele basis tussen dag 3 en 7 na IC-opname (supplementele) parenterale voeding te worden overwogen. Het uiteindelijke eiwitdoel is minimaal 1,3 gram per kg lichaamsgewicht, het uiteindelijke caloriedoel is 100% van het basale energieverbruik wat geschat kan worden aan de hand van formules zoals Harris-Benedict of (bij voorkeur) gemeten met indirecte calorimetrie. In de recente ESPEN richtlijn wordt geen specifieke aanbeveling voor patiënten met sepsis gegeven.

Over de behandeling van patiënten met sepsis op de verpleegafdeling (non-IC) is geen literatuur beschikbaar. Het is aannemelijk dat dezelfde pathofysiologische principes opgaan, maar dat de mate van katabole respons minder zal zijn. Recente literatuur toont aan dat het optimaliseren van voedingsinname van niet-chirurgische patiënten op verpleegafdelingen leidt tot een betere uitkomst. Op dag 30 hadden 232/1015 (23%) patiënten in de interventie groep, een intensief programma met medische voeding om de energie- en eiwitdoelen te behalen, een ongewenste klinische uitkomst versus 272/1031 (27%) in de controlegroep (gecorrigeerde odds ratio (OR) 0,79 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,64 tot 0,97; $p=0,023$). Op dag 30 waren 73/1015 (7%) van de patiënten in de interventiegroep overleden versus 100/1013 (10%) in de controlegroep (gecorrigeerde OR 0,65 (95% BI 0,47 tot 0,91; $p=0,011$). Er was geen verschil in bijwerkingen geassocieerd met voeding tussen de interventie- en de controlegroep met respectievelijk 162/1015 (16%) en 145/1013 (14%), gecorrigeerde OR 1,16 (95% BI 0,90 tot 1,51; $p=0,26$). Deze studie is niet specifiek bij patiënten met sepsis uitgevoerd, maar met 30% medische patiënten met een infectie vormden zij vermoedelijk wel een substantieel onderdeel van de onderzochte populatie (Schuetz, 2019). Aangezien ook afdelingspatiënten spiermassaverlies hebben en klachten die lijken op "ICU-acquired weakness", is het voor deze groep van afdelingspatiënten met sepsis van groot belang spiermassaverlies te voorkomen door het tijdig aanbieden van medische voeding. De werkgroep adviseert om gedurende de eerste 3 dagen geen specifieke voedingsinterventies te plegen (geen actieve bijvoeding, maar ook geen actieve restricties) maar om normaal voedsel ad libitum aan te bieden. Indien er na drie dagen nog geen of onvoldoende orale intake is, wordt geadviseerd om een diëtist te consulteren en om te starten met drinkvoeding, sondevoeding of parenterale voeding.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers/familie)

De voorkeur van de patiënt voor deze interventies is niet onderzocht en onbekend. Voeding speelt een rol in de uitkomst van IC-patiënten. Het is aannemelijk dat dit ook voor patiënten met sepsis buiten de IC geldt. Voeding is vaak ook een belevingselement van de patiënt, kwaliteit van leven is hiermee direct verbonden. Wanneer orale voeding veilig en mogelijk is mag de wens van patiënt centraal staan. Bij medische voeding is dat minder het geval.

Kosten (middelenbeslag)

Omdat literatuur over de optimale strategie bij sepsis ontbreekt kan geen uitspraak worden gedaan over sepsis specifieke voedingstherapie. De kosten zullen vergelijkbaar zijn met voedingstherapie voor andere IC-patiënten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De geadviseerde therapie sluit aan bij bestaande richtlijnen en reeds gangbare behandeling op de IC, daarom worden geen problemen verwacht op het gebied van aanvaardbaarheid en implementatie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de literatuur zijn geen studies gevonden die verschillende timing of vormen van energie-/eiwitname met elkaar vergeleken in een sepsispopulatie. Voor patiënten met sepsis op de IC kunnen bestaande richtlijnen voor de intensive care worden gevolgd, zoals de Europese ESPEN richtlijn en de Nederlandse richtlijn Voeding op de IC (in ontwikkeling tijdens het schrijven van deze richtlijn).

Onderbouwing

Achtergrond

Sepsis gaat vaak gepaard met een verminderde voedselinname, een verhoogde energiestofwisseling en toegenomen spierafbraak (katabolisme). Bij patiënten met sepsis met meer dan 4 falende orgaansystemen kan in de eerste 10 dagen van opname op de intensive care (IC) een kwart van de spiermassa verloren gaan, dit is ongeveer 1 kg per dag. Er is onduidelijkheid over de rol die adequate voeding speelt in het behoud van spiermassa en in het beloop en herstel van sepsis. De belangrijkste actuele punten van discussie zijn de timing van het starten van (bij)voeding of voeding via infuus of maagsonde en de optimale samenstelling van deze voeding (hoeveelheid calorieën en eiwitten per dag). Hierbij wordt een breed spectrum van hypothesen bepleit, variërend van doelbewuste restrictie van calorieën en eiwitten in de eerste ziekteweek tot het agressief matchen van het basale energieverbruik vanaf de eerste ziektedag. Ook is er veel onderzoek gedaan naar specifieke aminozuren en de toevoeging van vitaminen en sporenelementen. Op dit moment wordt de voeding bij patiënten met sepsis met name gebaseerd op richtlijnen en literatuur gebaseerd op gegevens van een bredere IC-populatie ("critical illness") waarbij doorgaans ook niet-septische IC-patiënten zijn geïncludeerd in de gebruikte studies.

Er zijn beperkte aanwijzingen dat de voedingsstrategie bij septische IC-patiënten qua eiwit- en energiedosis anders zou moeten zijn dan bij niet-septische IC-patiënten (Weijs, De Koning Procasept studie).

Pathofysiologisch zou dit kunnen worden verklaard door een langere fase van katabolie, mitochondriële dysfunctie, verhoogde endogene energieproductie en metabole resistentie voor eiwitsynthese in de sepsis populatie. Ook zijn er nog geen voedingsaanbevelingen bekend voor patiënten met sepsis buiten de IC.

Conclusies

- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitname effect heeft op mortaliteit bij patiënten met sepsis.
------------	--

- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op intensive-careverblijfsduur bij patiënten met sepsis.
- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op ziekenhuisverblijfsduur bij patiënten met sepsis.
- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op kwaliteit van leven bij patiënten met sepsis.
- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op IC-verworven spierzwakte bij patiënten met sepsis.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies gevonden die aan de zoekvraag voldoen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht kon niet worden bepaald wegens het gebrek aan studies in een relevante populatie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verhoogde energie- of eiwitinname ten opzichte van normale of verminderde energie- of eiwitinname bij patiënten met sepsis?

- P:** patiënten met sepsis of septische shock;
I: hoge energie-/eiwitinname;
C: lage/normale energie-/eiwitinname;
O: mortaliteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, IC-verworven spierzwakte.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies

gebruikte definities.

De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Voor verblijfsduur op de IC werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen. Een verschil van 10% werd als klinisch relevant gedefinieerd voor kwaliteit van leven.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 4 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 65 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies die twee of meer vormen van energie-/eiwitname met elkaar vergeleken in een sepsispopulatie of met een subgroepanalyse van een sepsispopulatie. Er is niet uitgebreid naar een algemene IC-populatie gezocht omdat dit onderwerp in een andere richtlijn aan bod zal komen (richtlijn voeding op de IC, bij het schrijven van de huidige module nog in ontwikkeling). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Resultaten

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden over energie- of eiwitname in een sepsispopulatie of met een subgroepanalyse van een sepsispopulatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 1;187(3):247-55. doi: 10.1164/rccm.201206-0999OC. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23204255.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- de Koning MLY, Koekkoek WACK, Kars JCNH, van Zanten ARH. Association of PROtein and CALoric Intake and Clinical Outcomes in Adult SEPTic and Non-Septic ICU Patients on Prolonged Mechanical Ventilation: The PROCASEPT Retrospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Mar;44(3):434-443. doi: 10.1002/jpen.1663. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31172544; PMCID: PMC7078979.
- Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Nov;37(6):705-13. doi: 10.1177/0148607113505868. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24113283.
- Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE, Kars JCNH, van Zanten ARH. Timing of PROTEin INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):883-890. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.012. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29486907.

- Meneguetti MG, de Araújo TR, Laus AM, Martins-Filho OA, Basile-Filho A, Auxiliadora-Martins M. Resting Energy Expenditure and Oxygen Consumption in Critically Ill Patients With versus Without Sepsis. Am J Crit Care. 2019 Mar;28(2):136-141. doi: 10.4037/ajcc2019168. PMID: 30824518.
- Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, Kutz A, Tribolet P, Bregenzer T, Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Schmid S, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Benz C, Henzen C, Mattmann S, Thomann R, Brand C, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. Lancet. 2019 Jun 8;393(10188):2312-2321. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31030981.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30348463.
- Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care. 2014 Dec 14;18(6):701. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z. PMID: 25499096; PMCID: PMC4279460.

Voorlichting langetermijnevolgen

Uitgangsvraag

Welke voorlichting moet worden gegeven aan patiënten over de gevolgen van sepsis op lange termijn?

Aanbeveling

Verwijs de patiënt vroegtijdig naar betrouwbare informatie over de langetermijnevolgen van sepsis wanneer de patiënt daar behoefte aan heeft, en neem familie/naasten mee in deze informatie.

Benoem in de ontslagbrief specifiek dat de patiënt sepsis heeft gehad.

Overwegingen

De in de literatuur beschreven langetermijnevolgen bij patiënten met sepsis kenmerken zich onder andere door problemen op het gebied van fysiek functioneren op basis van verminderde spierkracht en beperkingen in het ADL functioneren (16,7%); op het gebied van cognitief functioneren is een gemiddelde tot ernstige cognitieve stoornissen (32%) zichtbaar en op gebied van psychisch functioneren, vertoont 29% depressie en 44% een posttraumatische stressstoornis (Prescott, 2018). Daarnaast zijn er ook gevolgen van weefselschade zoals amputaties beschreven die een specifiek revalidatie traject behoeven (Oh, 2021; Tsvetkov, 2020). Vroegtijdige herkenning van de langetermijnevolgen is belangrijk voor herstel (Prescott, 2018). Door vroegtijdige herkenning kan de revalidatie al in het ziekenhuis starten en na ontslag indien noodzakelijk vervolgd worden. Vandaar dat het wenselijk zou zijn om al in een vroeg stadium van de reguliere zorg bij patiënten met sepsis vroegdiagnostiek ten aanzien de langetermijnevolgen te laten plaatsvinden en tevens de patiënten tijdig te voorzien van voorlichting. Aangezien de langetermijnevolgen bij van sepsis voor de patiënt overeen lijken te komen met de langetermijnevolgen van PICS, lijkt het zinvol om ten aanzien van de vroegdiagnostiek en de informatievoorziening voor patiënten met sepsis, de adviezen van de richtlijn IC Nazorg (tijdens schrijven van deze module nog in ontwikkeling) en de Leidraad Nazorg voor IC-patiënten met COVID-19 te volgen.

Echter, om de juiste vroegdiagnostiek, zorg en informatie te kunnen geven gedurende de ziekenhuisopname is het van belang dat ook iedere patiënt als sepsispatiënt gediagnostiseerd wordt. Het erkennen en diagnosticeren van sepsis op de verpleegafdelingen vindt nog niet altijd optimaal plaats, waardoor de diagnose sepsis niet wordt gesteld, met als gevolg dat niet alle patiënten de juiste zorg en informatie voor de lange termijn ontvangen.

Informatievoorziening

Door de deelnemers van de focusgroep werd aangegeven dat zij het belangrijk vonden dat patiënten met sepsis reeds gedurende de ziekenhuisopname geïnformeerd worden over de mogelijke langetermijnevolgen. Gezien de vergrote kans op verminderd cognitief functioneren is het belangrijk de informatie te delen in aanwezigheid van de naaste van de patiënt. Tevens is het herhalen van deze informatie en het verwijzen naar beschikbare naslag wenselijk, aangezien het hersteltraject langdurig is en er een verschuiving ten aanzien van fysieke, mentale en cognitieve problemen in de tijd kan ontstaan. Middels het herhalen van de informatie kan er herkenning van de klachten ontstaan en biedt het tevens mogelijkheden

voor het verwerkingsproces. Het is echter nog onzeker welke methode en timing van informatievoorziening het beste zijn voor de patiënt en zijn/haar naasten. Omdat het daarnaast een zeer heterogene patiëntenpopulatie betreft, is het ook onduidelijk voor wie welke specifieke informatie relevant is. Daaropvolgend is het niet duidelijk of betere informatie en eventuele aanvullende begeleiding/interventies de (voor patiënten relevante) uitkomsten verbeteren. Hier liggen meerdere kennislacunes.

Gedurende de ziekenhuisopname is het belangrijk dat de hoofdbehandelaar de patiënt informeert over zowel de infectie als de sepsis. De hoofdbehandelaar kan hierbij vroegtijdig verwijzen naar beschikbare naslag. Door te verwijzen naar beschikbare naslag kan de patiënt op eigen tempo en op elk moment terugvallen op de informatie.

Tevens is het van belang dat de hoofdbehandelaar ook de huisarts informeert over zowel de primaire aandoening als over de sepsis, zodat ook via deze weg eventuele signalen van de langetermijneffecten van sepsis vroegtijdig herkend worden.

Beschikbare naslag:

- [Ik heb een sepsis](#) (Thuisarts)
- [Ik word behandeld voor een sepsis](#) (Thuisarts)
- [Ik heb een sepsis gehad](#) (Thuisarts)
- [SepsisNet](#)
- [FCIC](#)
- [IC Connect](#)

Nazorgtraject

Bij patiënten met sepsis opgenomen op de IC kan er voor de zorg en uitvoering van het nazorgtraject verwezen worden naar de [richtlijn IC-Nazorg](#) en de [Leidraad Nazorg voor IC-patiënten met COVID-19](#). Als er sprake is van nazorg zien we dat deze groep vaak tussen de 6 en 13 weken na ontslag van de IC wordt opgeroepen voor een screening ten aanzien van de mogelijke langetermijneffecten.

Bij patiënten met sepsis zonder een IC-opname zou het wenselijk zijn dat de poortspecialist van de primaire aandoening, waarvoor de patiënt in het ziekenhuis was opgenomen, de patiënt bij ontslag informeert betreffende de oorspronkelijke aandoening en de doorgemaakte sepsis met de mogelijke langetermijneffecten. Tevens is het wenselijk dat de poortspecialist de huisarts niet alleen van de oorspronkelijke aandoening op de hoogte brengt, maar ook van de doorgemaakte sepsis. Hierbij is het wenselijk de doorgemaakte sepsis specifiek te benoemen in de ontslagbrief, zodat de huisarts op de hoogte is van de sepsis, met het oog op vroegtijdige herkenning van mogelijke langetermijneffecten.

Er is een informatiebehoefte, blijkend uit patiëntenfocusgroep. Tijdige informatievoorziening, het betrekken van de naasten en het verwijzen naar betrouwbare naslag kunnen wenselijk zijn voor de patiënt. Het is echter nog onzeker welke methode en timing van informatievoorziening het beste zijn voor de patiënt en zijn/haar naasten. In de overwegingen zijn betrouwbare websites genoemd die specifiek ontwikkeld zijn voor patiënten.

Voor vroegtijdige herkenning van mogelijke langetermijngevolgen is het van belang dat de huisarts op de hoogte is van de sepsis. Het is daarom belangrijk dat in de ontslagbrief specifiek wordt benoemd dat de patiënt sepsis heeft gehad.

Onderbouwing

Achtergrond

Vanuit de literatuur is bekend dat patiënten met sepsis, op de lange termijn problemen op het gebied van psychisch, cognitief en fysiek functioneren kunnen ondervinden die een rol kunnen spelen in de mate of duur van het herstel, onafhankelijk van of ze op de intensive care (IC) of op de verpleegafdeling hebben gelegen. Deze problemen lijken overeen te komen met het post intensive care syndroom (PICS), waarvan vroegdiagnostiek en tijdige informatievoorziening betreffende de langetermijngevolgen een rol kunnen spelen in het optimaliseren van het herstel (Prescott, 2018). Echter, niet bij iedere patiënt met sepsis wordt de diagnose "sepsis" als zodanig gesteld of benoemd, waardoor het niet duidelijk is welke voorlichting aan welke patiënten betreffende de langetermijngevolgen gegeven dient te worden.

Zoeken en selecteren

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn opgesteld door de werkgroepleden en zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen gemaakt op basis van kennis uit de klinische praktijk, niet-systematisch gezochte literatuur en resultaten van de focusgroepsessie met patiënten die sepsis hebben gehad en hun naasten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75. PMID: 21946660.

Oh TK, Song IA. Incidence and associated risk factors for limb amputation among sepsis survivors in South Korea. *J Anesth.* 2021 Feb;35(1):51-58. doi: 10.1007/s00540-020-02858-9. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025150; PMCID: PMC7538278.

Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA.* 2018;319(1):62-75. doi:10.1001/jama.2017.17687.

Prescott HC, Costa DK. Improving Long-Term Outcomes After Sepsis. *Crit Care Clin.* 2018 Jan;34(1):175-188. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.013. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29149939; PMCID: PMC5708876.

Isvetkov VO, Gorshunova EM, Kolovanova OV, Kozlov JA, Gobegishvili VV. Two-phase amputation among critically ill patients with ischemic gangrene of lower limbs as a way to improve treatment outcome. Cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Nov 24;60:587-591. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.045. PMID: 33304569; PMCID: PMC7708686.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

Uitgangsvraag

Wat zijn de randvoorwaarden voor het verlenen van de zorg voor patiënten met sepsis in het ziekenhuis?

Aanbeveling

Leg vast in een lokaal protocol voor de verschillende aspecten van de sepsisrichtlijn wie waarvoor verantwoordelijk is en op welke afdeling dit zou moeten plaatsvinden.

Overwegingen

Het organiseren van de zorg voor patiënten met (een verdenking op) sepsis wordt door de werkgroep als een verantwoordelijkheid van de zorginstellingen zelf gezien. Er zijn grote verschillen tussen instellingen en het is volgens de werkgroep ongewenst om hier landelijke aanbevelingen voor te maken. Het is echter wel van belang dat binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken over de processen en verantwoordelijkheden worden gemaakt.

Er zijn een aantal andere randvoorwaardelijke aspecten van de zorg voor patiënten met sepsis die in andere documenten of richtlijnmodules beschreven staan:

- Vroege herkenning van (dreigende) sepsis (NIV): https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/sepsis_fase_1/vroege_herkenning_van_dreigende_sepsis.html.
- Leidraad vitaal bedreigde patiënt (NVIC): https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/leidraad_-_vitaal_bedreigde_patient/startpagina_-_vitaal_bedreigde_patient.html
- Empirische antimicrobiële therapie voor sepsis (SWAB): <https://swab.nl/nl/sepsis#:~:text=Sepsis%20%2F%202020,-Beschrijving%20richtlijn&text=Deze%20SWAB%20richtlijn%20richt%20zich,waarschijnlijke%20%2F%20v>
- Nazorg en revalidatie van intensive care patiënten (NVIC, in ontwikkeling): https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/nazorg_en_revalidatie_van_intensive_care_patienten/startpagina_-_nazorg_en_revalidatie_van_intensive_care_pati_nten.html
- Patiënteninformatie: <https://www.thuisarts.nl/zoeken?s=sepsis>

Onderbouwing

Achtergrond

De werkgroep heeft ervoor gekozen om geen volledige module over organisatie van zorg te ontwikkelen.

Een aantal modules binnen deze richtlijn gaan al over randvoorwaardelijke aspecten en er zijn andere bestaande documenten (in ontwikkeling) die deze aspecten beschrijven.

Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, omdat de uitgangsvraag specifiek is voor de Nederlandse situatie en nauwelijks te onderzoeken is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2022

Laatst geautoriseerd : 05-10-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.