

Richtlijn

Sepsis fase 1

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Family and Patient Centered Intensive Care/ IC connect

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Urologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Richtlijn Sepsis fase 1

Autorisatiefase december 2019

Colofon

RICHTLIJN SEPSIS FASE 1

© 2019

Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
Tel. 030 282 32 29 (algemeen)
info@internisten.nl
www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Richtlijn Sepsis fase 1
Autorisatiefase december 2019

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	5
Verantwoording.....	14
Module 1 Vroege herkenning van (dreigende) sepsis	24
Module 2 Rol van biomarkers bij verdenking sepsis	69
Module 3 Zuurstoftoediening	93
Module 4 Type resuscitatievloeistof	116
Module 5 Parameters om vochttoediening te sturen.....	151
Bijlage 1 Kennislacunes	214
Bijlage 2 Verslag Invitational conference.....	215
Bijlage 3 Patiënten focusgroep discussie	219

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. A.R.H. van Zanten, internist-intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede, NIV (voorzitter)
- Dr. S.U.C. Sankatsing, internist-infectioloog/ internist-acute geneeskunde, Diaconessenhuis te Utrecht, NIV
- Dr. M.J.A. de Regt, internist-infectioloog/ internist-acute geneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam, NIV
- Dr. L.P.G. Derde, internist-intensivist, Universitair Medisch Centrum Utrecht te Utrecht NVIC
- Drs. A. Klijn, AIOS Spoedeisende geneeskunde, Westfriesgasthuis te Hoorn, NVSHA
- Drs. R. Schellaars, intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede, NVA
- Drs. R.M. Wilting, chirurg-intensivist, Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis te Tilburg, NVvH
- Dr. D. Snijders, longarts, Spaarne Gasthuis te Haarlem en te Hoofddorp, NVALT
- Dr. A.K. van der Bij, arts-microbioloog, Diaconessenhuis te Utrecht, NVMM
- I. Nutma, patiëntenvertegenwoordiger (Stichting Family and Patient Centered Intensive Care (FCIC))/ IC connect
- V. Bon, verpleegkundig Specialist spoedeisende hulp, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam en Ambulanceverpleegkundige bij Ambulance Amsterdam, V&VN-SEH
- M. Hoogendoorn, kwaliteitsmedewerker Vakgroep Anesthesiologie & Intensive Care, Isala, beleidsmedewerker Raad van Bestuur, Isala te Zwolle, V&VN-IC
- Dr. W.G. Ista, senior onderzoeker Sector Verplegingswetenschap afdeling Interne Geneeskunde en senior onderzoeker Kinder IC, Erasmus MC te Rotterdam, V&VN-IC
- Dr. R.W.M.M. Jansen, klinisch geriater, Noordwest ziekenhuisgroep te Alkmaar, NVKG
- Prof. dr. D. van de Beek, neuroloog, Amsterdam UMC locatie AMC te Amsterdam, NVN
- Drs. O.J.D. Snieders, uroloog, Diaconessenhuis, te Utrecht/Zeist/Doorn en St. Antonius ziekenhuis, te Utrecht/Nieuwegein, NVU

Met ondersteuning van

- Dr. F. Willeboordse, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M.S. Ruiter, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Sepsis is een veel voorkomende, ernstige gegeneraliseerde ontstekingsreactie veroorzaakt door een infectie. Sepsis is met hoge morbiditeit en mortaliteit geassocieerd. De meest recente definitie beschrijft sepsis als een levensbedreigende orgaanfunctie veroorzaakt door een ontregelde gastheerabweerrespons op een infectie (Sepsis-3-definitie) (Singer, 2016). In deze richtlijn wordt de recente Sepsis-3-definitie als leidend aangehouden.

De Internationale richtlijn Management of Sepsis and Septic Shock van de Surviving Sepsis Campaign (SSC) wordt niet overgenomen in deze richtlijn, omdat de totstandkoming daarvan kwalitatief niet voldeed aan het AGREE-instrument, en niet aan het rapport Adapteren van internationale richtlijnen naar de Nederlandse praktijk. Er is daarom ervoor gekozen om zelf een richtlijn voor de Nederlandse praktijk te ontwikkelen.

Definities Sepsis-1, Sepsis-2 en Sepsis-3

Bij de vorige definities (Sepsis-1 (Bone, 1992), Sepsis-2 (Levy, 2003)) werd de diagnose gesteld op basis van inflammatoire kenmerken, de zogenoemde *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS)-criteria en een (vermoedelijke) infectie. Deze SIRS-criteria waren zeer sensitief, maar weinig specifiek om levensbedreigende infecties te diagnosticeren. Daarom werd toen nog een onderscheid tussen sepsis en ernstige sepsis (*Severe Sepsis*) gemaakt. Bij ernstige sepsis was er sprake van acuut orgaanfalen in het kader van sepsis (het orgaanfalen diende dus niet pre-existent aanwezig te zijn). Een bijzondere vorm van ernstige sepsis was de septische shock, waarbij circulatoir falen op de voorgrond staat en vloeistoftherapie alleen niet voldoende is om een adequate bloeddruk te behouden, en dus vasopressoren dienen te worden toegediend.

Bij de Sepsis-3 definitie ligt de focus meer op orgaanfalen en ontregeling van de immuunrespons. Klinisch wordt dit vertaald als orgaanfalen dat een toename van tenminste twee *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA-)punten veroorzaakt door een aangetoonde of vermoede infectie.

De nieuwe Sepsis-3 definitie is het uitgangspunt voor de richtlijn. Een probleem waar de richtlijnontwikkelaars voor geplaatst werden is het feit dat de meeste beschikbare literatuur niet is gebaseerd op de Sepsis-3 definitie, maar op de Sepsis-1 en Sepsis-2 definities. In de beschouwing van de literatuur en de daarop gebaseerde literatuur is zo veel als mogelijk een toepassing gezocht binnen de nieuwe definities.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-score

De SOFA-score drukt het functioneren van zes orgaansystemen uit op een schaal van 0 tot 4 punten (totaal maximaal 24 punten). Van belang is dat de pre-existente SOFA-punten niet meetellen bij het bepalen van de toename van twee punten.

Orgaan systeem		0	1	2	3	4
Respiratoir	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 met respiratoire ondersteuning	< 100 met respiratoire ondersteuning
	Creatinine (μmol/l)	< 110	110 tot 170	171 tot 299	300 tot 440	> 440
	Urine (ml/dag)				<500	<200

Hepatisch	Bilirubine (µmol/l)	< 1,2	1,2 tot 1,9	2,0 tot 5,9	6,0 tot 11,9	> 12,0
Hematologisch	Trombocyten x10 ⁹ /l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologisch	Glasgow Coma Score	15	13 tot 14	10 tot 12	6 tot 9	< 6
Cardiovasculair		MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 of dobutamine	Dopamine 5,1-15 of adrenaline ≤ 0,1 of noradrenaline ≤ 0,1 ^A	Dopamine > 15 of adrenaline > 0,1 of noradrenaline > 0,1 ^A

^A Noradrenaline of adrenaline (µg/kg/min) tenminste gedurende een uur.

MAP = gemiddelde arteriële bloeddruk.

PaO₂ = Partiele arteriële zuurstofdruk

FiO₂ = Fractie van geïnspireerde zuurstof

De veranderde definitie heeft een aantal consequenties. Daarom worden de verschillen van de “oude” en “nieuwe” definitie hier weergegeven:

Oude en nieuwe sepsis definitie

		Oude “SIRS” definitie sepsis		Nieuwe “SOFA” Sepsis-3 definitie	
	Definitie	Criteria	Definitie	Criteria	
	Infectie	Aangetoonde of vermoedelijke infectie		Aangetoonde of vermoedelijke infectie	
Milde aandoening	Sepsis	2 of meer positieve SIRS-symptomen en vermoeden op infectie	Valt buiten definitie	Krijgt geen diagnose sepsis meer	
Ernstige aandoening	Ernstige sepsis/ Severe Sepsis	Sepsis + orgaanfalen	Sepsis	Toename van tenminste 2 SOFA-punten	
Zeer ernstige aandoening	Septische Shock	Sepsis en behoefte aan vasopressortherapie om een MAP ≥ 65 mmHg te behouden na adequate vloeistofresuscitatie	Septische Shock	Sepsis en behoefte aan vasopressortherapie om een MAP ≥ 65 mmHg te behouden na adequate vloeistofresuscitatie bij een minimaal lactaat van 2,0 mmol/L	

De SIRS-score verlaten

Deze in het verleden veel toegepaste diagnostische criteria voor sepsis zijn niet meer geïncorporeerd in de nieuwe definitie omdat veel patiënten met een niet-potentieel levensbedreigende infectie ook een positieve SIRS-score hebben. Bij gebruik van de SIRS-criteria bij de oude definitie werden te veel situaties beschreven waarbij patiënten een score van minimaal twee punten behalen. Bij het ontwikkelen van de Sepsis-3 definitie is er daarom voor gekozen deze criteria bij de diagnose sepsis te laten vervallen en te vervangen door de SOFA-score.

SIRS-criteria	
1. Lichaamstemperatuur	≥ 38 of ≤ 36 graden Celsius
2. Hartfrequentie	≥ 90 slagen per minuut
3. Ademhalingsfrequentie of; arteriële koolstofdioxidespanning	≥ 20 per minuut in rust PaCO ₂ van minder dan 32 mmHg (4.3 kPa)
4. Leukocyten of; granulocyten	>12.000/10 ⁹ /L of <4.000/10 ⁹ /L >10% verhoogd

Bij de Sepsis-3-definitie wordt pas van sepsis gesproken als er een levensbedreigende orgaandisfunctie veroorzaakt door een ontregelde gastheer-afweerrespons op een infectie is

ontstaan. Deze definitie selecteert dus ziekere patiënten. De orgaanfunctie wordt in de Sepsis-3-definitie uitgedrukt in een toename van de SOFA-score. Toepassing van SIRS-criteria bij de verdenking op een infectie kan nog steeds worden overwogen, maar op basis van deze SIRS-criteria mag de diagnose sepsis niet meer worden gesteld.

Consequenties van de nieuwe definitie

De nieuwe sepsisdefinitie selecteert patiënten met een verhoogde kans op overlijden, als een maat voor de ernst van ziekte (Sterling, 2017). In een cohortstudie waren de sterftepercentages 29% versus 14% ($P < 0,001$) wanneer de nieuwe definitie met de oude werd vergeleken (SOFA-definitie vs. SIRS-definitie). Gevolg is dat de sterfte aan sepsis weer lijkt toe te nemen, terwijl dit slechts een effect is van de definitie. Het SOFA-scorecriterium toename twee punten in de diagnose van sepsis selecteert meer patiënten met een hoger sterfterisico vergeleken met de toename twee punten uit de SIRS-criteria (Seymour, 2016). Een nadeel van de nieuwe definitie is dat de groep patiënten onder de Sepsis-2-definitie, eerder geïdentificeerd werden als sepsis, nu geen diagnose sepsis meer krijgt, immers bij deze oude categorie patiënten was er wel sprake van een infectie met 2 of meer SIRS-criteria, maar is er geen orgaanfunctie (zie tabel vergelijking oude en nieuwe definitie). Het nadeel hiervan is dat ten onrechte gedacht kan worden dat patiënten die geen sepsis hebben volgens de Sepsis-3-definitie, maar wel op basis van de Sepsis-2-definitie minder urgent behandeld behoeven te worden, minder bewaking of intensive care (IC)-opname nodig zouden hebben. Dit is een riskante en verkeerde veronderstelling omdat deze patiëntengroep een aanzienlijke ziekenhuis-sterftekans heeft; in de studie van Sterling (2017) zelfs 14%. Een dusdanig hoog percentage dat deze groep niet uit het oog verloren mag raken. Deze groep van “ernstige infectie”-patiënten (met dreigende sepsis) dient ook snelle en adequate behandeling te krijgen en kan daarvan ook profiteren (Sterling, 2017). Verder dienen deze patiënten te worden gevolgd op het ontwikkelen van orgaanfalen. Een deel van deze patiënten kan op korte termijn alsnog aan de Sepsis-3-definitie gaan voldoen.

Vroege herkenning van sepsis

Vroegtijdige herkenning van (dreigende) sepsis is zeer belangrijk, om snelle diagnostiek en adequate behandeling in te zetten. Met de veranderde definitie is er, naast de bestaande screeningsinstrumenten, een nieuw score voor de vroege herkenning van sepsis gesuggereerd, namelijk de quick Sepsis Related Organ Failure assessment (qSOFA) (Singer, 2016). In deze richtlijn wordt uitgebreid ingegaan op de beste methode voor vroege herkenning van sepsis. Ook wordt nader ingegaan op de rol van biomarkers bij het vaststellen van een infectie bij sepsis.

Snelle behandeling is levensreddend

Snelle en adequate vloeistofresuscitatie om weefselperfusie te verbeteren en antibiotische therapie om de onderliggende infectie te behandelen zijn essentiële stappen in de vroege behandeling van sepsis. Te laat starten van antibiotica bij het intreden van septische shock is geassocieerd met een hogere sterfte (Kumar, 2006; Liu, 2017). Voor sommige infecties is tevens snelle interventie noodzakelijk bijvoorbeeld door chirurgie of drainage. Snelle vloeistofresuscitatie kan orgaanfalen beperken en mogelijk ook voorkomen. Verder bestaat de behandeling, indien nodig, uit orgaanondersteunende therapie. Diverse innovatieve geneesmiddelen gericht op de immuunrespons en stolling hebben nog geen doorbraak opgeleverd.

Waarom een Nederlandse sepsisrichtlijn?

Het maken van een richtlijn is om meerdere redenen van groot belang:

- Er is geen Nederlandse sepsisrichtlijn.

- De internationale SSC-richtlijnen voldoen niet aan AGREE en het rapport Adapteren van internationale richtlijnen naar de Nederlandse praktijk.
- De inzichten over de herkenning, behandeling en nazorg van sepsis zijn veranderd.
- De sepsisdefinitie is veranderd.
- Er zijn geen aanbevelingen voor patiënten met ernstige infecties die een grote kans hebben op het ontwikkelen van sepsis (dreigende sepsis), en deze groep wordt groter door de nieuwe definitie.

Sepsis is een zeer heterogeen ziektebeeld dat door vele verwekkers in een grote diversiteit aan patiënten kan optreden, met daardoor ook een grote diversiteit in noodzakelijke behandelingen. Hierdoor krijgen vele soorten medisch specialisten en andere zorgprofessionals er frequent mee te maken. Daarnaast zijn er, afhankelijk van de ernst, meerdere disciplines betrokken bij de opvang en behandeling. Derhalve is het van belang om een goed onderbouwde, discipline overstijgende richtlijn te ontwikkelen, die zich richt op de herkenning en initiële behandeling in ziekenhuizen, van SEH tot en met de IC en met aandacht voor de langetermijnevolgen en nazorg.

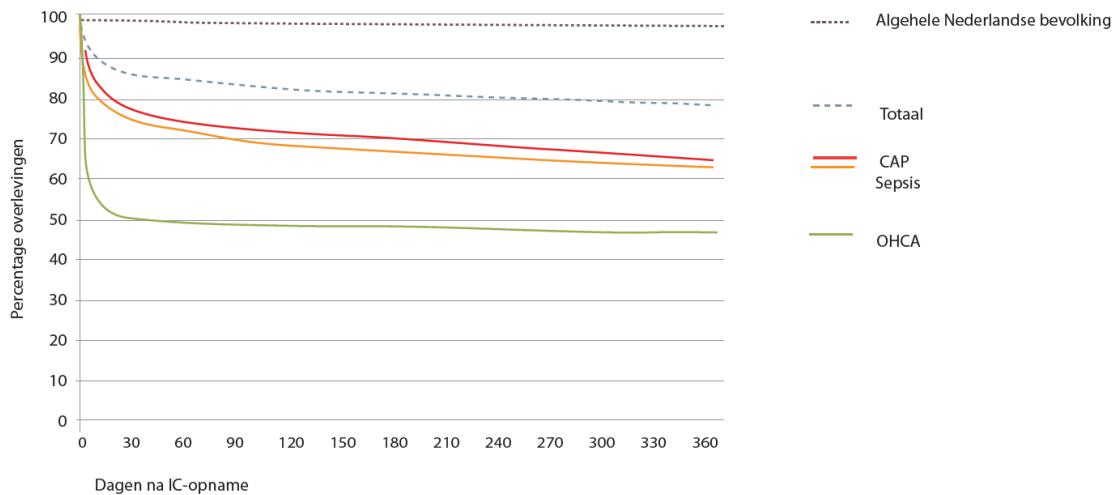
Sepsis epidemiologie

Sepsis komt dagelijks voor in elk Nederlands ziekenhuis. Epidemiologische cijfers van sepsispatiënten in Nederlandse ziekenhuizen zijn weinig bekend; er zijn wel cijfers bekend over sepsispatiënten opgenomen op de IC-afdelingen. De meest recente cijfers van de Stichting Nationale Intensive Care Evaluatie (NICE) met gegevens van Nederlandse IC-afdelingen over 2018 en 2017 geven het volgende beeld, waarbij dient te worden beseft dat niet alle sepsispatiënten op een IC worden opgenomen. In 2017 zijn 4704 patiënten met sepsis op Nederlandse IC-afdelingen opgenomen. In 2018 werden 5008 patiënten op Nederlandse IC-afdelingen met sepsis opgenomen, een toename van 6,5% ten opzichte van 2017. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 67 jaar en 58% was man. Van deze patiënten werd 43,6% beademd binnen 24 uur. De mediane IC-ligduur was 2,5 (IQR 1,1 tot 5,7) dagen en de mediane ziekenhuisligduur 13,0 (IQR 6,0 tot 25,0) dagen. De bovengrens van het IQR van de ziekenhuisligduur nemend impliceert dat een kwart van de patiënten langer dan 25 dagen in het ziekenhuis wordt behandeld.

Mortaliteit

In 2017 bedroeg de IC-sterfte 18,9%, en de ziekenhuissterfte 24,7% (sterfte na ontslag van IC in dezelfde ziekenhuisopname 5,8%). De 3- en 6-maandensterfte bedroeg respectievelijk 31,5% en 34,7%.

In de grafiek wordt de langetermijnoverleving van de IC-patiënten in 2017 vergeleken met de CBS-gegevens van de Nederlandse bevolking met dezelfde gemiddelde leeftijd en man/vrouw verdeling als op de IC. We zien dat de meeste sterfte vlak na IC-opname plaatsvindt, maar na ziekenhuisontslag hebben de meeste IC-patiënten vergeleken met de Nederlandse bevolking nog steeds een verhoogd sterfterisico. Opvallend is dat sterfte tijdens het eerste jaar na IC-ontslag steeds blijft toenemen, terwijl dat bij patiënten in de algehele Nederlandse bevolking en bij reanimatiepatiënten (*Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest*: OHCA) veel minder toeneemt. Na een jaar is de sterfte opgelopen tot zo'n 38,4%, terwijl dat in de bevolking slechts enkele procenten bedraagt.



Bron: Jaarboek 2018 Stichting NICE

In de internationale literatuur zijn er aanwijzingen dat de mortaliteit van sepsis gedurende de laatste decennia significant is afgenomen (Kaukonen, 2014). Dit wordt onder andere toegeschreven aan de introductie van een meer geprotocolleerde opvang en behandeling van septische patiënten bijvoorbeeld met gestandaardiseerde resuscitatiebundels, meer aandacht voor de vroege herkenning van sepsis en doelgerichte behandeling van septische patiënten. Ook in Nederland is de relatieve sterfte in ziekenhuizen die aan een verbeterprogramma voor vroege herkenning van sepsis en adequate behandeling met bundels in het kader van het Veiligheidsmanagement Systeem programma meededen in 3,5 jaar met 17% afgenomen, terwijl dit in niet participerende centra niet veranderde (van Zanten, 2014).

Morbiditeit

Sepsis leidt tot hoge morbiditeit. Het herstel is meestal langzaam. Ook na ziekenhuis- of IC-opname blijven sepsis-overlevenden kwetsbaar. Patiënten kunnen persisterende lichamelijke, cognitieve en geestelijke beperkingen ontwikkelen, waaronder spierzwakte, moeheid, cognitieve problemen, post-traumatische stressstoornissen, depressie en angst samenvattend genoemd: Post Intensive Care Syndroom (PICS). Vergelijkbare klachten worden ook waargenomen bij patiënten met sepsis die niet op de IC zijn opgenomen.

Heropnames op de IC binnen dezelfde opnameperiode of heropname in het ziekenhuis na ontslag worden frequent waargenomen. In sommige series werd tot 40% binnen 3 maanden gerapporteerd (Prescott, 2018). Ook de langetermijntoekomst zijn minder goed dan die van leeftijdsgenoten zowel voor wat betreft kwaliteit van leven, morbiditeit als mortaliteit. De richtlijn zal daarom ook het aspect nazorg en revalidatie behandelen voor sepsispatiënten. Hoge zorgkosten (ziekenhuis- en intensive care opname; langdurige revalidatie en verhoogde zorgconsumptie) en maatschappelijke impact (geen terugkeer naar werk) onderstrepen het belang van de richtlijn en verder onderzoek naar behandelopties die ook de langetermijneffecten kunnen verbeteren.

Internationale Initiatieven Sepsis

De *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) (Rhodes, 2017) en de *World Health Organization* (WHO) hebben sepsis tot speerpunt van beleid gemaakt. De laatste organisatie gaf in de resolutie *Improving the prevention, diagnosis and clinical management of Sepsis* van 29 mei 2017,

vastgesteld tijdens de 70^e *World Health Assembly*, een aantal belangrijke opdrachten aan de lidstaten en dus ook aan Nederland:

1. Opnemen van preventie, diagnose en behandeling van sepsis volgens de WHO-richtlijnen in nationale gezondheidssystemen en de gezondheidszorg.
2. Versterken van bestaande strategieën of het ontwikkelen van nieuwe strategieën die leiden tot het verscherpen van infectiepreventie en controleprogramma's, door het versterken van de hygiëne-infrastructuur, promoten van handhygiëne en andere infectiepreventie en -controlemaatregelen.
3. Continueren van de inspanningen om de antimicrobiële resistentie te verminderen en het promoten van gepast gebruik van antimicrobiële therapie volgens '*the global action plan on antimicrobial resistance*'.
4. Ontwikkelen en implementeren van standaard en optimale zorg en het verscherpen van medische maatregelen voor het diagnosticeren en monitoren van sepsis in crisissituaties, inclusief infectieuze uitbraken, door middel van multidisciplinaire richtlijnen.
5. Vergroten van publieke bewustwording over het risico van sepsis bij infectieziekten, door middel van voorlichting.
6. Ontwikkelen van training voor alle zorgprofessionals over infectiepreventie, patiënt veiligheid en het belang van herkenning van sepsis als een te voorkomen en kritieke aandoening met urgentie omtrent behandeling. Communicatie over de term sepsis is ook van belang naar patiënten, familieleden en andere partijen om publieke bewustwording te creëren.
7. Promoten van onderzoek gericht op innovatieve manieren van het diagnosticeren en behandelen van sepsis, inclusief onderzoek naar nieuwe antibiotica en alternatieve medicijnen, snelle diagnostische tests, vaccins en andere relevante technologieën, interventies en therapieën.
8. Het toepassen en verbeteren van het gebruik van het *International Classification of Diseases system* om de prevalentie en het profiel van sepsis en antimicrobiële resistentie vast te stellen, alsmede het ontwikkelen en implementeren van monitoring en evaluatie tools die kunnen dienen ter onderbouwing van beleidsbeslissingen rond preventie, diagnostiek, behandeling en relevante nazorg.
9. Bezighouden met lobbyinspanningen om de bewustwording rondom sepsis te vergroten, specifiek door bestaande jaarlijkse activiteiten te steunen.

Doel van de richtlijn

Het doel van de richtlijn is om een discipline overstijgende *evidence-based* richtlijn te ontwikkelen, gericht op de vroegtijdige herkenning, diagnose, (initiële) behandeling en monitoring, nazorg en revalidatie van patiënten met (dreigende) sepsis.

Met deze richtlijn kan de kwaliteit van de sepsis zorg worden verbeterd en gewaarborgd, met als doel minder sepsis gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.

Sepsis fase 1,2 en 3

Het richtlijn-ontwikkeltraject wordt gefaseerd doorlopen en opgeleverd. In 2019 wordt Sepsis fase 1 opgeleverd. In de tweede helft van 2019 is gestart met het ontwikkeltraject voor Sepsis fase 2 en 3. Er wordt naar gestreefd om deze trajecten in 2021 helemaal af te ronden.

Fase 1; vroege herkenning, diagnose en initiële behandeling

Vroege herkenning, diagnostiek en eerste behandeling: vloeistofresuscitatie en zuurstoftoediening bij sepsis.

Fase 2; behandeling

Vasopressoren en/of inotropica, nierfunctievervangende therapie, transfusiebeleid, delier en sedatiemethoden bij sepsis.

Fase 3; nazorg en revalidatie

(Vroeg)mobilisatie, voeding, aandacht voor langetermijneffecten, voorlichting en begeleiding van patiënt en/of naasten bij sepsis.

Aan het einde van het gehele traject wordt er een overkoepelende gezamenlijke module over de organisatie van zorg opgeleverd.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn richt zich op patiënten met sepsis (inclusief patiënten met ernstige infecties met kans op het ontwikkelen van sepsis) in het gehele ziekenhuis (zowel aan de poort van het ziekenhuis als op alle ziekenhuisafdelingen). De richtlijn heeft een leeftijd afbakening van ≥ 18 jaar. Parallel aan deze richtlijn voor volwassenen is een richtlijn voor kinderen met sepsis in ontwikkeling. De leeftijdsdomeinen sluiten op elkaar aan.

De toepasbaarheid van instrumenten voor vroege herkenning van sepsis zijn onderzocht binnen deze richtlijn. De richtlijn geeft aandacht aan vroege herkenning van (dreigende) sepsis, monitoring en behandeling. Tevens zijn daar waar nodig verantwoordelijkheden van zorgprofessionals benoemd.

Heropname, nazorg en revalidatie van sepsispatiënten worden in fase 3 van de richtlijn geadresseerd. Dit thema is nauwkeurig afgestemd met de richtlijn Nazorg van IC-patiënten, welke meer in het algemeen over ex-IC-patiënten adviseert, en niet specifiek over sepsispatiënten. Daarbij speelt ook nog een rol dat niet alle sepsispatiënten op de IC worden behandeld, maar zij wel de lange-termijn consequenties ervaren.

De richtlijn houdt zich niet bezig met herkenning en behandeling van sepsis in de eerste lijn, in verpleeg- en verzorgingsinstellingen of in revalidatiecentra. Ook wordt sepsis die in het beloop van een IC-opname ontstaat niet meegenomen.

Ook de specifieke antibiotische therapie bij sepsis is niet uitgewerkt, omdat parallel aan de Sepsis richtlijn de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) een revisie ontwikkelt van de Richtlijn Antibiotica bij sepsis. Vertegenwoordigers van de Sepsis richtlijn en de SWAB-richtlijn waren over en weer vertegenwoordigd in beide richtlijnen om een naadloze aansluiting te bewerkstelligen. Voor microbiologische diagnostiek wordt verwezen naar de SWAB-richtlijn over *antimicrobial stewardship*. De behandeling en snelheid van controleren van sepsis infecties door middel van *source control*, is buiten de afbakening van deze richtlijn gevallen. Er wordt verwezen naar iedere afzonderlijke, relevante richtlijn of behandelwijze die daarvoor elders zijn beschreven.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

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

Literatuur

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>.
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308-16. doi: 10.1001/jama.2014.2637.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-538.
- 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.
- Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2017.17687.
- 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
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith 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.
- Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, Guirgis F, Jones AE. The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients. *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):1436-1442. doi: 10.1097/CCM.0000000000002512.
- SWAB richtlijn antimicrobial stewardship. <https://www.swab.nl/richtlijnen>
- WHO resolution: Improving the prevention, diagnosis and clinical management of Sepsis, 2017 http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf
- van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF; Netherlands Patient Safety Agency Sepsis Expert Group. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2014 Aug;42(8):1890-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000000297.

Bijlage 1 Lijst met gebruikte afkortingen

AUC	Area under the curve
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
CAP	Community Acquired Pneumonie
COT	Conventional Oxygen Therapy
CRP	C-reactief proteïen
CVD	Centraal veneuze druk
ED	Emergency Department
EGDT	Early Goal Directly Therapy
ELWI	Extravasculaire longwater index
EWS	Early warning score
FiO ₂	Fractie van geïnspireerde zuurstof
GEDVI	Globale eind-diastolische volume index
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HES	Hydroxyethyl Starch
HFNC	High-flow nasal cannulae
HFNO	High flow nasal canula oxygen
IC	Intensive Care
ICU	Intensive Care Unit
IL-6	Interleukine-6
LR+	Positive likelihood ratio
LR-	Negative likelihood ratio
MAP	Gemiddelde arteriële bloeddruk.
MEWS	Modified Early Warning Score
NEWS	National Early Warning Score
NIPPV	Non-invasive positive-pressure ventilation
NIV	Non-invasive ventilation
NMA	Netwerk meta-analyses
NPV	Negative predictive value
P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂	Perifeer veno-arterieel CO ₂ /centraal arterio- veneus
PaO ₂	Partiele arteriële zuurstofdruk
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PiCCO	Pulse-indicated continuous cardiac output
PICS	Post Intensive Care Syndroom
PIRO	Predisposition Infection (or Insult) Response and Organ dysfunction
PPV	Positive predictive value
PtcO ₂	Transcutane partiële zuurstofdruk
qSOFA	Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment
RCT	Randomized Controlled Trial
ScvO ₂	Centraal veneuze zuurstofsaturatie
SEH	SpoedEisende Hulp
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂	Perifere zuurstof saturatie
SROC	Summary Receiver Operating Characteristic

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Internisten Vereniging of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De NIV is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

De ontwikkeling van deze richtlijn wordt gefaseerd doorlopen en opgeleverd. Op dit moment wordt alleen Sepsis fase 1 opgeleverd. Later wordt het ontwikkeltraject voor Sepsis fase 1 uitgebreid met fase 2 en 3. Er wordt naar gestreefd om de gehele richtlijn in 2021 af te ronden.

In fase 1 zijn de thema's vroege herkenning, diagnostiek en eerste behandeling (vloeistofrecusatie en zuurstoftoediening) reeds behandeld.

In het vervolgtraject komen fase 2 en 3 aan bod en worden samengevoegd tot één richtlijn. Deze omvatten de volgende thema's:

- Fase 2 (behandeling): vasopressoren en/of inotropica, nierfunctievervangende therapie, transfusiebeleid, sedatiemethode en delier.
- Fase 3 (nazorg en aandacht voor langetermijneffecten voor de patiënt): (vroeg)mobilisatie, voeding, aandacht voor langetermijneffecten, revalidatie, voorlichting en begeleiding van patiënt en/of naasten.

Aan het einde van het gehele traject wordt er een overkoepelende gezamenlijke module over de organisatie van zorg/randvoorwaarden opgeleverd.

Initiatief

Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: volgt nog

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiëntenparticipatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de richtlijn is om een discipline overstijgende evidence-based richtlijn te ontwikkelen, gericht op de vroegtijdige herkenning, diagnose, (initiële) behandeling, monitoring, nazorg en revalidatie van patiënten met (dreigende) sepsis.

Met deze richtlijn kan de kwaliteit van de sepsiszorg worden verbeterd en gewaarborgd, met als doel minder sepsis gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met sepsis te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
A. van Zanten (voorzitter)	Internist-intensivist, afdeling Intensive Care Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede, Medisch Hoofd IC, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede	<p>Onbetaald:</p> <p>Lid Sectie IC NIV/Vz.</p> <p>Lid ESPEN richtlijn commissie Voeding volwassen IC patiënten</p> <p>Lid diverse congrescommissies (Nationale Voedingscongres, International Sepsis Symposium Netherlands, Mythen Missers en Maatwerk Infectieuze bedreigingen, Masterclass IC Schiermonnikoog)</p> <p>Betaald:</p> <p>Spreker voor voedingsfirma's (niet sepsis gerelateerd): Danone-Nutricia, Abbott, BBraun, Baxter, Fresenius-Kabi, Nestle-Novartis.</p> <p>Initiator Masterclass Voeding en IC</p>	<p>Participatie als onderzoeker in IC sepsis trials (b.v. AKPA-ART 123 trombomoduline trial), opbrengsten vloeien naar Stichting IC research en worden niet uitgekeerd aan onderzoekers.</p> <p>Echtgenote heeft een Congres- en Organisatiebureau Interactie dat voor vele wetenschappelijke verenigingen congressen organiseert. Bestaande activiteiten rond sepsis lopen al meer dan 10 jaar en door de richtlijn zullen deze niet wijzigen.</p>	Geen actie
S. Sankatsing	internist-infectioloog/internist-acute geneeskunde in het Diaconessenhuis Utrecht	<p>Bestuurslid Nederlandse Vereniging van Internist Infectiologen (NVII)</p> <p>Lid Beroeps Belangen Commissie Nederlandse Vereniging Internisten Acute Geneeskunde (NVIAG)</p> <p>Lid Commissie Richtlijnen Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)</p>	Geen	Geen actie
M. de Regt	Internist Acute Geneeskunde/infectioloog Onze Lieve Vrouwe Gasthuis,	Geen	Geen	Geen actie

	Amsterdam (sinds april 2019, daarvoor in UMCU)			
L. Derde	Intensivist UMC Utrecht	Co-lead WP5 PREPARE Lid NVVM influenza richtlijn Lid ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) commissie voor ernstige CAP (community acquired pneumonia) Voorzitter van de Clinical Training Committee (CTC) van ESICM. Faculty ESICM masterclass sepsis and severe infections.	Betrokken bij onderzoek dat door EU wordt gefinancierd: 1. Co-lead van WP5 PREPARE project (EU FP7 funded): doel is zoeken naar optimale behandeling voor patiënten met community acquired pneumonie op de IC 2. Lid International Trial Steering Committee, European Regional Management Committee en diverse domein-specifieke werkgroepen van REMAP-CAP. REMAP-CAP is de internationale overkoepelende studie waarvan PREPARE-WP5 het Europese deel is. REMAP-CAP wordt in andere regio's van de wereld ondersteund door andere funding (investigator driven). Op moment van tekenen is er geen industrie-betrokkenheid.	Geen actie
A. Klijn	AIOS SEG in het Dijklander Ziekenhuis te Hoorn	Buitengewoon lid richtlijnen commissie van de NVSHA, onbetaald.	Geen	Geen actie
R. Schellaars	intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede	bestuurslid SIC-NVA	Geen	Geen actie
R. Wilting	chirurg-intensivist, afdeling IC Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis Tilburg	Lid GIC (NVvH)	Geen	Geen actie
D. Snijders	longarts, medisch manager vakgroep longziekten Spaarne Gasthuis	Docent Inholland, opleiding EHLH verpleegkundige, vergoeding. Lid richtlijn bronchiëctasieën NVALT, vergoeding.	Geen	Geen actie
A. van der Bij	Arts-microbioloog, werkzaam bij het Diaconessenhuis/Medisch Specialistisch Bedrijf Domstad (MSBD) Utrecht	voorzitter van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVMM.	Geen	Geen actie
I. Nutma	- Ex-patiënt, voormalig verpleegkundige, auteur van Septische shock en Sepsis en daarna. - Ervarings-professional. Eigenaar van Sepsis en daarna. - Mede-initiatiefnemer van de website www.opeenliggen.nl ; overgegaan in icconnect.nl	- Werkzaamheden op het gebied van voorlichting (Lezingen, lessen, workshops), begeleiding (huisbezoek, telefonische consulten) en advisering (bij onderzoek, richtlijnen, etc.) geschieden, betaald.	Geen	Geen actie

		<ul style="list-style-type: none"> - Mede-initiatiefnemer van de website opeenliciggen.nl, inmiddels overgegaan in de website icconnect.nl, onbetaald -Lid werkgroep ervaringsdeskundigen FCIC/IC-connect tot jan. 2019, onbetaald - beheerder (sinds '17) online sepsis- lotgenotenplatform, onbetaald - organisator Sepsis Lotgenoten Dag, (vanaf 2018), onbetaald 		
V. Bon	Verpleegkundig Specialist SEH (18 uur/week) OLVG Ambulanceverpleegkundige bij Ambulance Amsterdam (12uur/week)	instructeur bij opleidingsinstituut spoedeisende geneeskunde in Houten (betaald).	Meegewerkt aan de Phantasi trial, het prehospital toedienen van AB bij sepsis (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988428).	Geen actie
M. Hoogendoorn	Kwaliteitsmedewerker Vakgroep Anesthesiologie & Intensive Care, Isala, Zwolle (0,5 FTE) Beleidsmedewerker Raad van Bestuur, Isala, Zwolle (0,5 FTE)	Managing Director Athena Care B.V. - Research organisatie Vakgroep Anesthesiologie & Intensive Care (betaald) Bestuurslid V&VN-IC (onbetaald) Bestuurslid NICE (onbetaald)"	Geen	Geen actie
E. Ista	universitair docent/senior onderzoeker, IC Kinderen, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam	universitair Docent/Senior onderzoeker, Verplegingswetenschap, Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam Lid Bestuurscommissie Richtlijn V&VN, Utrecht (onbetaald)		Geen actie
R. Jansen	100% dienstverband als klinisch geriater Noordwest ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar	Onderwijs aan Amsteracademie voor verschillende verpleegkundigen opleidingen (betaald).	Honoraria van Bayer, Boehringer en BMS voor houden lezingen, webTV, etc over atriumfibrilleren en gebruik NOAC's en schrijven van bijdrage aan zakboekjes.	Geen actie
D. van de Beek	Neuroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC	Consultancy GSK malaria vaccin (betaald aan werkgever, AMC)	Geen	Geen actie

O. Snieders	functioneel uroloog maatschap Urologen voor U (diakonessenhuis utrecht/zeist/doorn en st. antonius ziekenhuis utrecht/nieuwegein)	lid calamiteiten onderzoeksgroep (COG) diakonessenhuis (betaald) penningmeester regiomaatschap (onbetaald)	Geen	Geen actie
F. Willeboordse	Adviseur Kennisinstituut	Geen	Geen	Geen actie
M. Ruiter	Adviseur Kennisinstituut	Geen	Geen	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een patiëntenfocusgroep en afgevaardigde patiëntvertegenwoordiger in de werkgroep. Een verslag hiervan (zie aanverwante producten) is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn verwerkt in de richtlijn. De conceptrichtlijn is voor commentaar voorgelegd aan Stichting Family and patient Centered Intensive Care (Stichting FCIC), aan IC Connect, de patiëntenorganisatie voor (voormalig) IC-patiënten en naasten en aan de Patiëntenfederatie Nederland.

Patiëntenparticipatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van Ambulancezorg Nederland, Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Family and Patient Centered Intensive Care/ IC connect, Sepsis en daarna, Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, Dutch Acute Medicine via een invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur conceptuitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vond.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk-of-bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de risk-of-biastabellen. De gebruikte risk-of-biasinstrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II - voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;

- | |
|---|
| • de literatuurconclusie is zeer onzeker. |
|---|

***in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'**

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk-of-bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (*patient values and preferences*), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste

uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module toekomstige module Randvoorwaarden. Die wordt ontwikkeld bij de richtlijn Sepsis fase 2 en 3.

Indicatorontwikkeling

De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er of geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken en er zijn al voldoende ondersteunende maatregelen actief zijn in de zorgpraktijk zoals de huidige indicator vroege herkenning sepsis in de basisset 2019.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Brouman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

Module 1 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?

Inleiding

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.

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 orgaandisfunctie; 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.

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 aanverwant product (bijlage) 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 1.1 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 1.2 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.

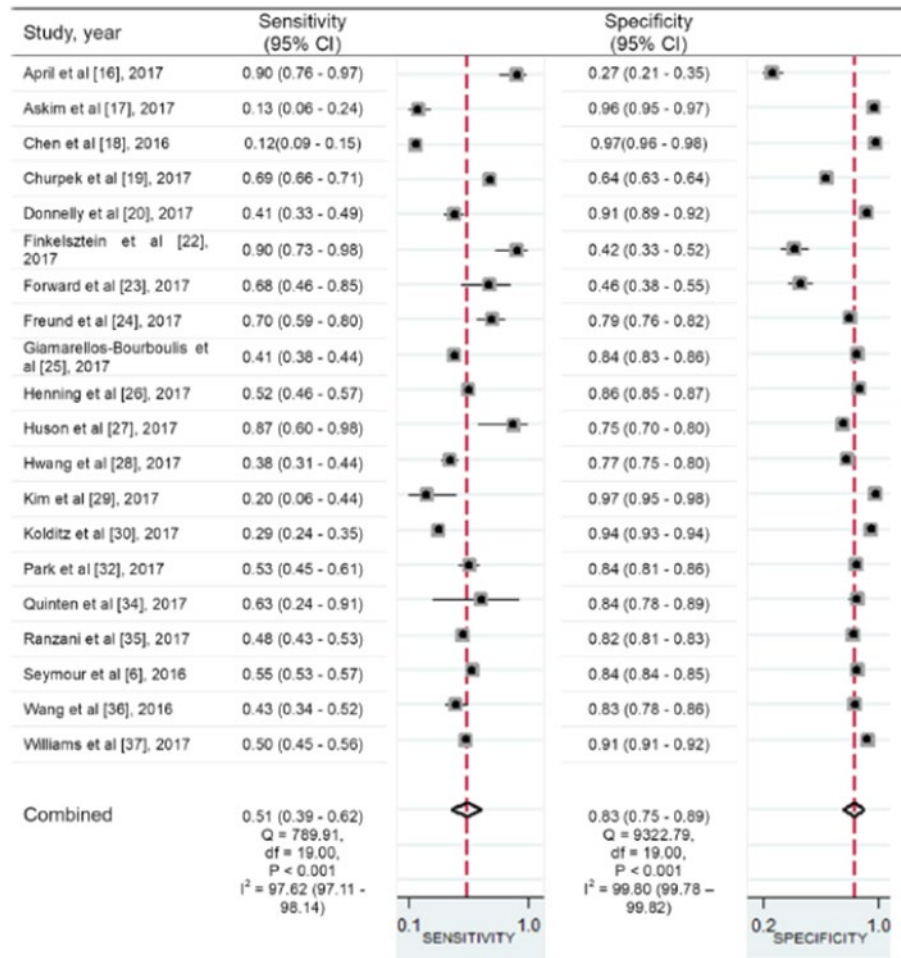
De gepoolde specificiteit voor de SIRS-criteria was laag met 0,29 (95% BI 0,17 tot 0,45), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,9\%$. De oorzaken van heterogeniteit voor de SIRS-criteria zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd (Song, 2018).

In figuur 1.3 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

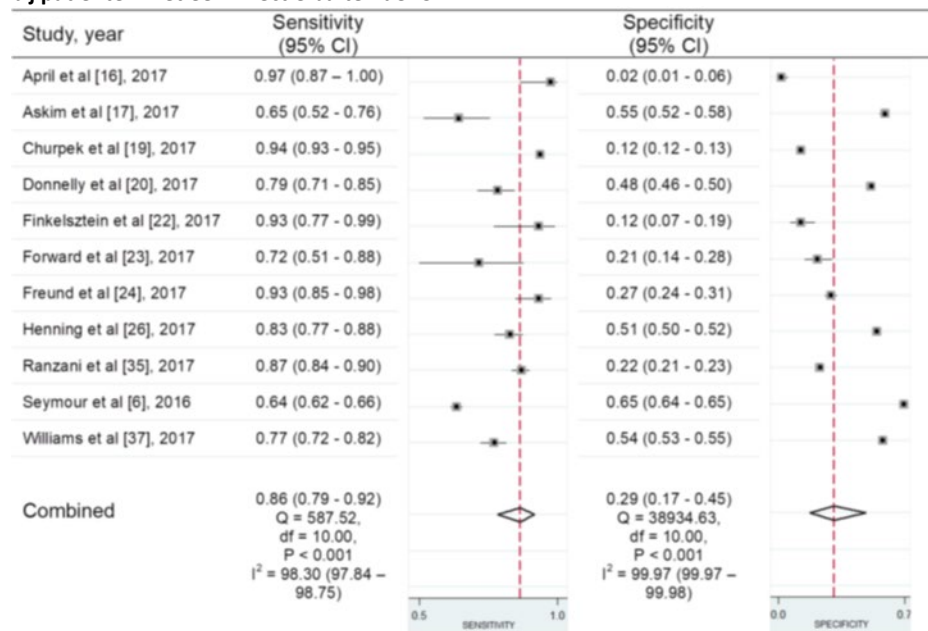
De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen mortaliteit voor de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: meerderheid retrospectieve studie-opzet, onduidelijke blinding tijdens 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 1.1 Sensitiviteit en specificiteit van de qSOFA voor het voorspellen van mortaliteit bij patiënten met een infectie buiten de IC



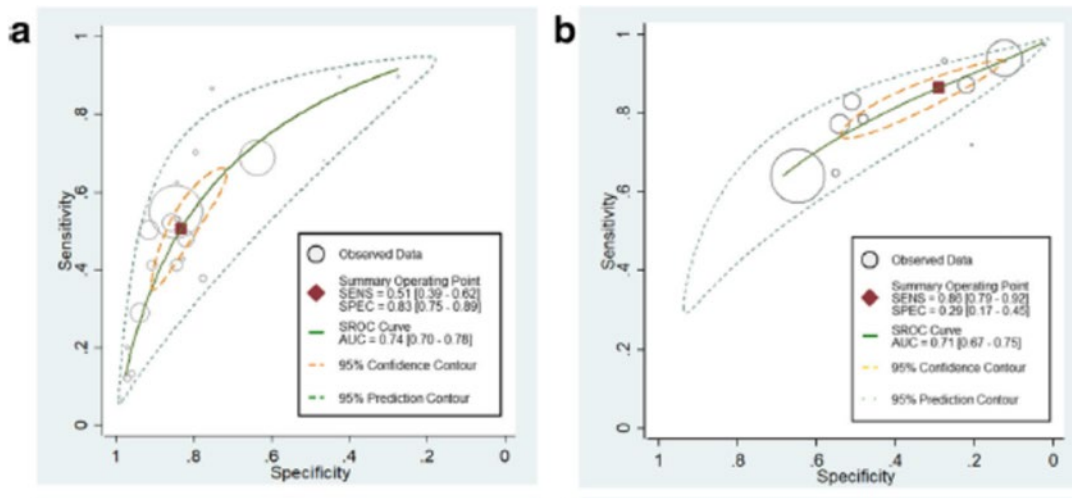
Bron: Song, 2018. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; P: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1.2 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; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1.3 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 1.4 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 1.5 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.

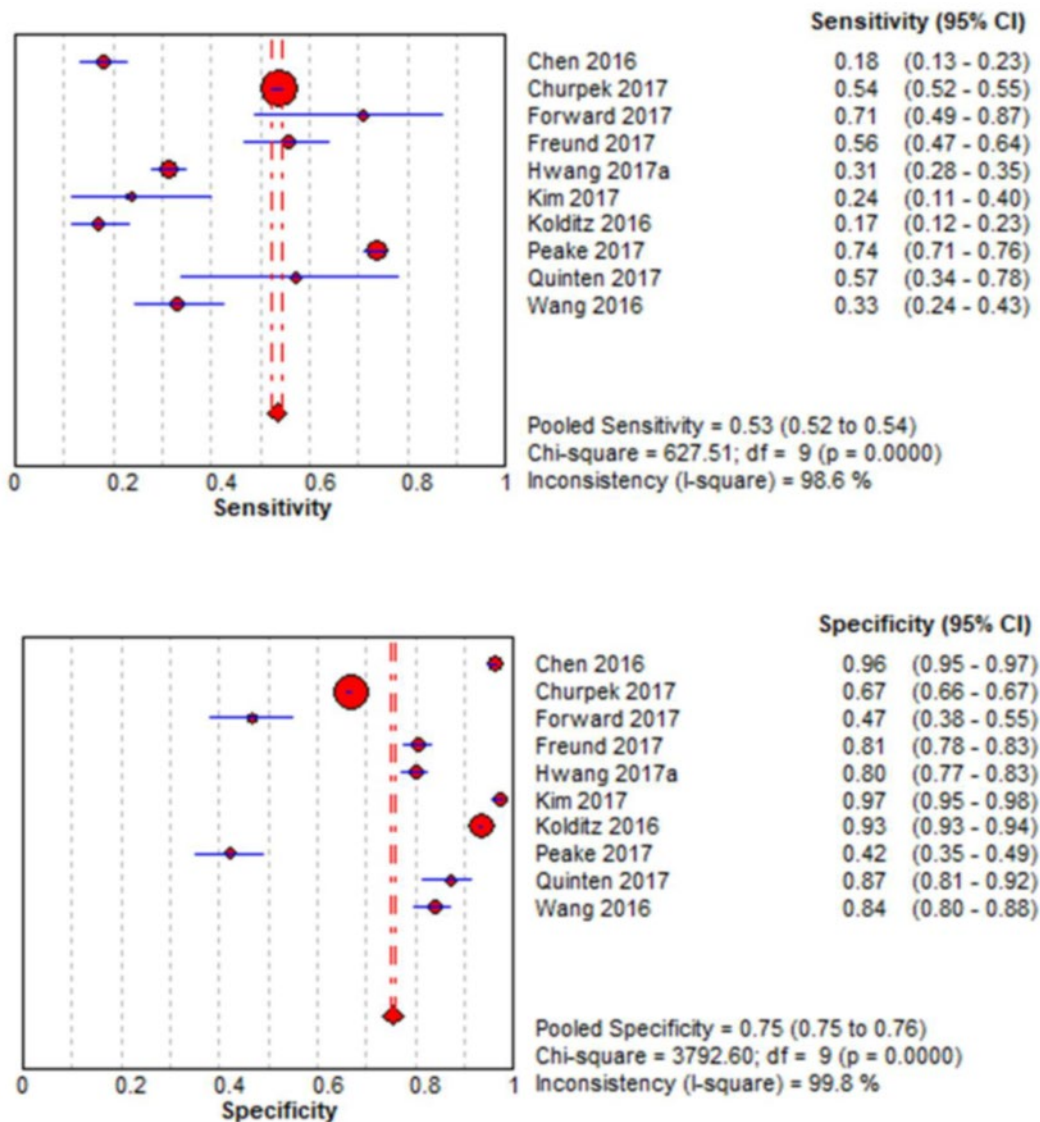
In figuur 1.6 zijn de gepoolde resultaten gepresenteerd in een SROC-curve voor beide instrumenten. De AUC was 0,63 (95% BI 0,62 tot 0,64) voor positieve qSOFA-scores en 0,78 (95% BI 0,58 tot 0,98) voor positieve SIRS-criteria. De qSOFA-scores lijken een slechter

discriminerend vermogen te hebben vergeleken met SIRS-criteria, maar dit verschil was niet significant ($p=0,12$) (Song, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

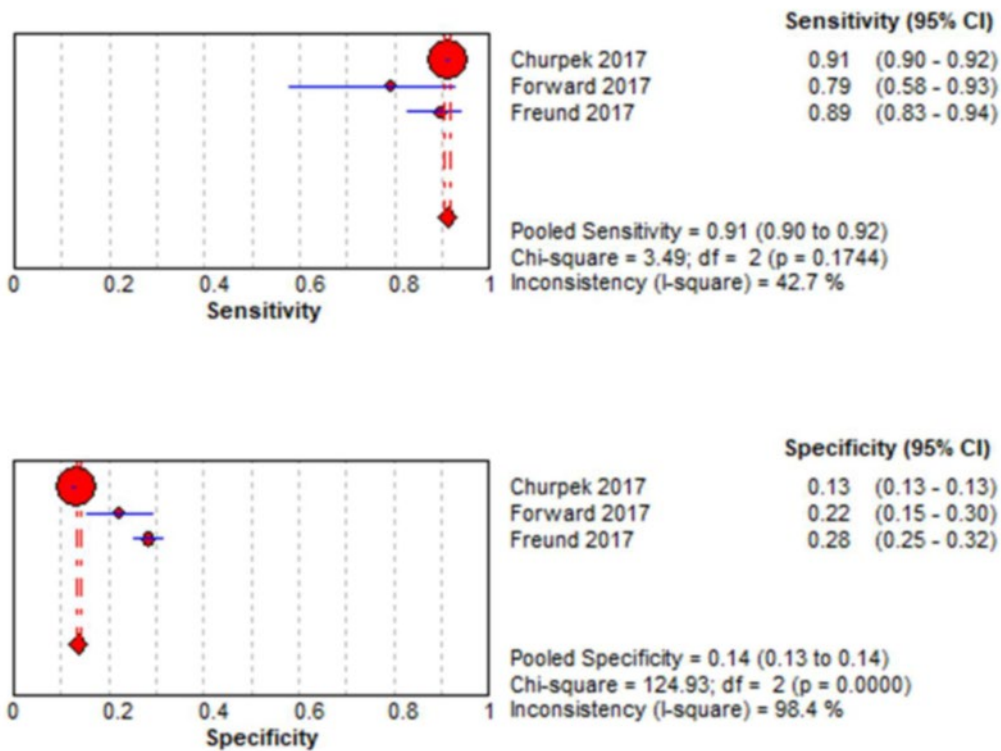
De bewijskracht voor de uitkomstmaat voorspellende waarde en discriminerend vermogen voor IC-opname voor de qSOFA-score vergeleken met de SIRS-criteria is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: meerderheid retrospectieve studie-opzet, onduidelijke blindering 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 1.4 Sensitiviteit en specificiteit van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van IC-opname bij patiënten met een infectie buiten de IC



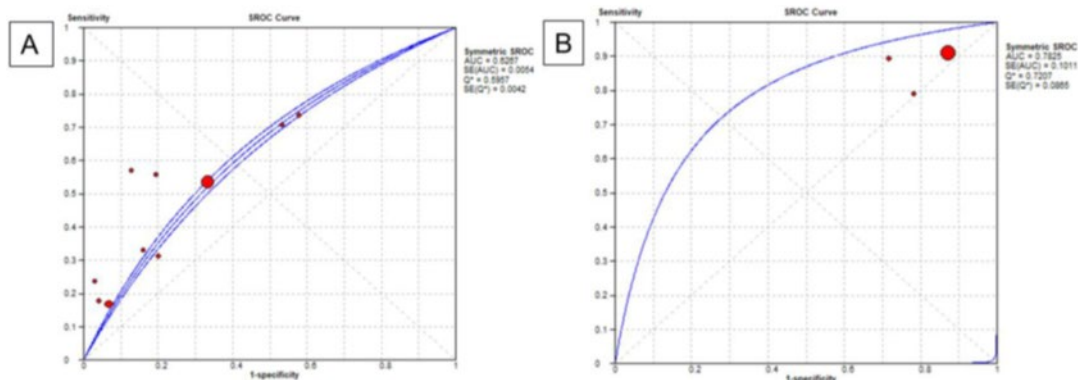
Bron: Song, 2018

Figuur 1.5 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 1.6 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 orgaan disfunctie

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 orgaan disfunctie van respectievelijk 82,8% (2.433/2.936) en 36,2% (1.830/5.047).

In figuur 1.7 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 1.8 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 $I^2=92\%$.

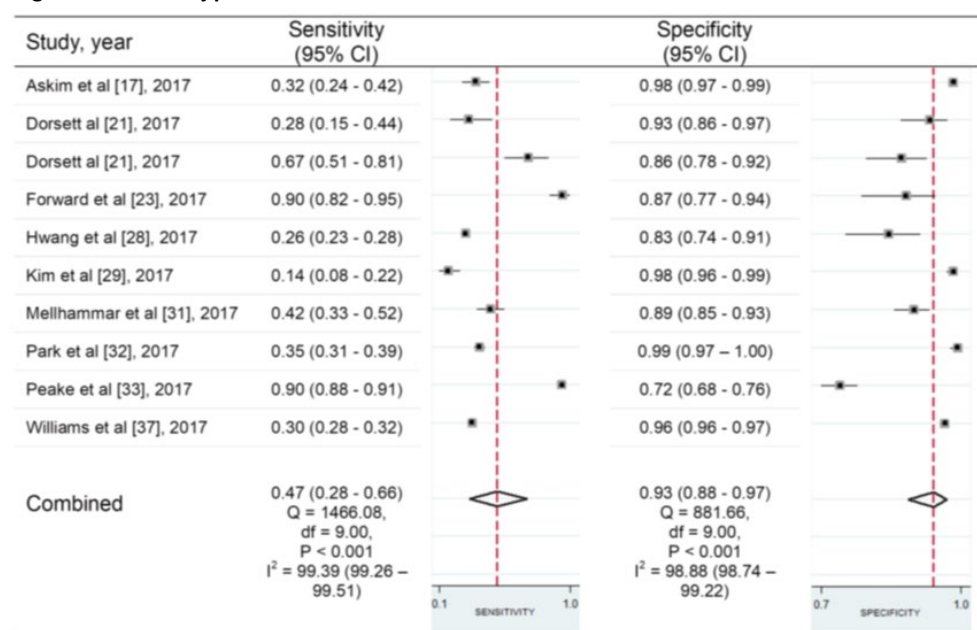
De gepoolde specificiteit voor de SIRS-criteria was redelijk laag met 0,49 (95% BI 0,29 tot 0,69), met een hoge heterogeniteit van $I^2=99,0\%$. De oorzaken van heterogeniteit voor de SIRS-criteria zijn niet onderzocht of niet gepresenteerd.

In figuur 1.9 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 orgaanfunctie 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 1.7 Sensitiviteit en specificiteit van de qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van acute orgaanfunctie bij patiënten met een infectie buiten de IC

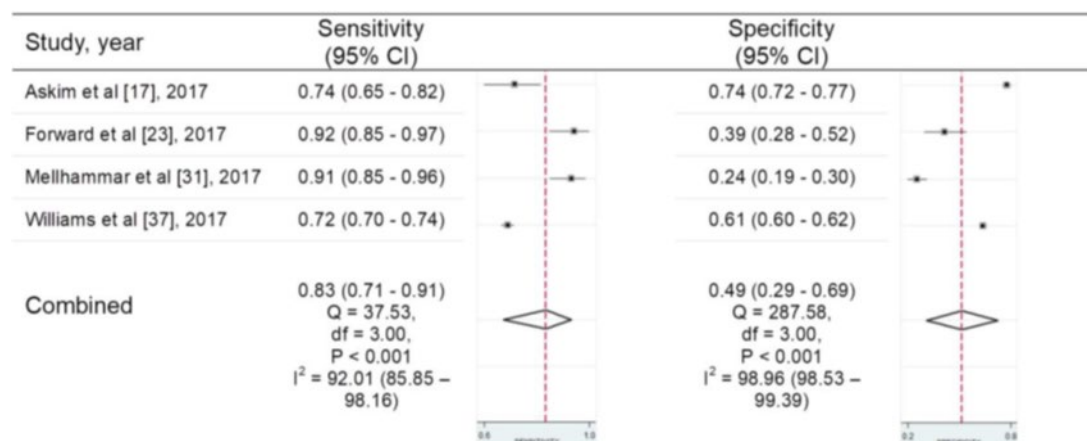


Bron: Song, 2018

Richtlijn Sepsis fase 1

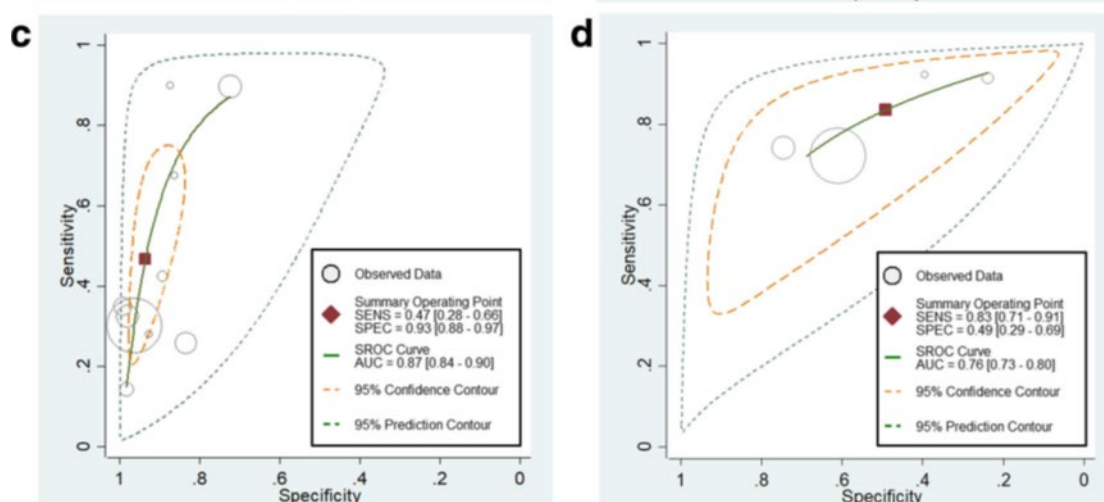
Autorisatiefase december 2019

Figuur 1.8 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 1.9 Hiërarchische SROC-curves voor c) qSOFA-score (afkappunt ≥ 2) en d) SIRS-criteria (afkappunt ≥ 2) voor het voorspellen van acute orgaanfunctie 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 \geq 9) vergeleken met de groep gelijk of boven de 70 jaar (PIRO \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 blinding 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 blinding 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 verschilde 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 blinding 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 onderzoekopzet (risk-of-bias: patiëntselectie, onduidelijke blinding tijdens interpretatie van resultaten). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

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 orgaanfunctie: 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 orgaanfunctie 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

Zeer laag GRADE	<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

Laag GRADE	<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>
-----------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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 geassocieerd 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 belangrijker 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).

Aanbevelingen

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.

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?

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 objectieveert 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.

- 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.

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.

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

Literatuur

- 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, Cooper-Smith 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Vroege herkenning van (dreigende) sepsis	NIV	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NIV	-

Bijlagen bij module 1

Parameters per scoringstelsel

MEWS (Modified early warning score) score	3	2	1	0	1	2	3
Ademfrequentie (ademhaling/min)		≤9		9-14	15-20	21-29	≥30
Hartfrequentie (bpm)		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Systolische bloeddruk (mmHg)	≤70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Bewustzijn				Alert	V (reactie op aanspreken)	P (reactie op pijn)	U (geen reactie)
Temperatuur (°C)		≤35.0		35-38.4		≥38.5	

NEWS (National early warning score) parameter	3	2	1	0	1	2	3
Ademfrequentie (ademhaling/min)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ schaal 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ schaal 2 (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥ on air	93-94 op zuurstof	95-96 op zuurstof	≥97 op zuurstof
Lucht of zuurstof		Zuurstof		Lucht			
Systolische bloeddruk (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Pols (per min)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bewustzijn				Alert			VPU
Temperatuur (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

SIRS (systematic inflammatory response syndrome): minimaal twee van de volgende kenmerken:	
Temperatuur:	>38.0°C of <36.0°C
Hartfrequentie:	>90/min
Ademfrequentie	>20 ademhalingen/min of PaCO ₂ <4,3 kPa (<32 mmHg)
Witte bloedcellen telling	<4000 cellen/10 ⁹ /L >12.000 cellen/10 ⁹ /L >10% neutrofielen (immature bands)

SOFA (sequential organ failure assessment) score (orgaan systeem)		0	1	2	3	4
Respiratoir	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 met respiratoire ondersteuning	< 100 met respiratoire ondersteuning
Renaal	Creatinine (μmol/l)	< 110	110-170	171-299	300-440	> 440
	Urine (ml/dag)				<500	<200
Hepatisch	Bilirubine (μmol/l)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
Hematologisch	Trombocyten x10 ⁹ /l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologisch	Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Cardiovasculair		MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 of dobutamine	Dopamine 5,1-15 of adrenaline ≤ 0,1 of	Dopamine > 15 of adrenaline > 0,1 of

					noradrenaline ≤ 0,1 ^A	noradrenaline > 0,1 ^A
^A Noradrenaline of adrenaline (µg/kg/min) tenminste gedurende een uur. MAP = gemiddelde arteriële bloeddruk. PaO ₂ = Partiele arteriële zuurstofdruk FI _{O₂} = Fractie van geïnspireerde zuurstof						

qSOFA (quick sequential organ failure assessment): minimaal twee van de volgende kenmerken:	
Ademfrequentie	≥22 ademhalingen/min
Bewustzijn	Veranderd bewustzijn (GCS<15)
Systolische bloeddruk	≤ 100 mmHg

PIRO (predisposition, infection (or insult), response and organ dysfunction)

Diagnostiek	P	I	R	O
	Conditie, insult, response, orgaandisfunctie	Infectie/insult	Response	Orgaanfalen
Klinisch	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd • Comorbiditeit • Algemene conditie • Reden van trauma/infectie (mate en ernst) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vatbaarheid voor infectie • Infectie site • Identificatie pathogeen • Bron van infectie • Omvang van de infectie 	<ul style="list-style-type: none"> • SIRS • Andere klinische symptomen van septische shock • CRP 	Orgaan falen volgende de schaal: MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD
Moleculair			Biomarkers Niet-specifieke markers van inflammatie (van PCT, IL-6) of markers van immuun verstoring (bijvoorbeeld HLA-DR)	Monitoren van cell-mediated immuniteit (abnormale apoptose, mitochondriale en endothele schade en activatie van adhesie moleculen, cel hypoxia)

Indicatoren

Deze module sluit aan bij indicator 12.2 uit de Basisset Medisch Specialistische zorg 2019: Vroege herkenning van sepsis.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Maak in de vroegtijdige herkenning van sepsis gebruik van een combinatie van twee methoden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is er verdenking op een infectie? • Screen op vitale bedreiging met behulp van de MEWS/NEWS. <p>Gebruik hierbij de signaalvraag: Kan dit een sepsis zijn?</p>	< 1 jaar	Geen	Scholing en kennis over vroege herkenning van Sepsis voor alle relevante zorgverleners Implementatie van indicator 12.2 basisset	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	-
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	< 1 jaar	Geen	Scholing en kennis over vroege herkenning van Sepsis voor alle relevante zorgverleners Implementatie van indicator 12.2 basisset	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	-
Maak in de vroegtijdige herkenning van sepsis geen gebruik van de qSOFA-score.	< 1 jaar	Geen	Scholing en kennis over vroege herkenning van Sepsis voor alle relevante zorgverleners	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	-

			Implementatie van indicator 12.2 basisset				
--	--	--	--	--	--	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for diagnostic test prognostic accuracy systematic review studies

Research question: Is er een instrument waarmee (verslechtering van) sepsis beter herkend of voorspeld kan worden dan met de SIRS criteria op de verpleegafdelingen en de spoedeisende hulp?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Test of interest	Outcome measures and effect size	Comments
Song, 2018 study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis) <i>Literature search up to July 2017</i> A: April, 2017 B: Askim, 2017 C: Chen, 2016 D: Churpek, 2017 E: Donnelly, 2017 F: Dorsett, 2017 G: Finkelszstein, 2017 H: Forward, 2017 I: Freund, 2017 J: Giamarellos-Bourboulis, 2017 K: Henning, 2017 L: Huson, 2017 M: Hwang, 2017 N: Kim, 2017 O: Kolditz, 2017 P: Mellhamar, 2017 Q: Park, 2017 R: Peake, 2017 S: Quinten, 2017 T: Ranzani, 2017 U: Seymour, 2016 V: Wang, 2016 W: Williams, 2017	Inclusion criteria SR: 1. The study targeted patients with suspected or confirmed infection outside the ICU. 2. The study evaluated the qSOFA score as a predictive tool for predicting in-hospital mortality, acute organ dysfunction, or ICU admission. 3. The study provided sufficient data to calculate absolute numbers of true-positive, false-positive, false-negative, and true-negative results. - English and published in full length. Exclusion criteria SR: qSOFA and SIRS were evaluated, other tools such as PIRO, MEWS, NEWS etc. are not presented in this SR. <i>23 studies included</i>	Describe index test and cut-off point(s): A1: qSOFA A2: SIRS B1: qSOFA B2: SIRS C: qSOFA D1: qSOFA D2: SIRS E1: qSOFA E2: SIRS F: qSOFA G1: qSOFA G2: SIRS H1: qSOFA H2: SIRS I1: qSOFA I2: SIRS J: qSOFA K1: qSOFA K2: SIRS L: qSOFA M: qSOFA N: qSOFA O: qSOFA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1: Diagnostic accuracy for in-hospital mortality using positive qSOFA scores and SIRS criteria (N=20 studies; A; B; C; D; E; G; H; I; J; K; M; N; O; Q; S; T; U; V; W):</u> (sensitivity (%)) Pooled characteristic (bivariate analysis) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.51 (95% CI 0.39 to 0.62) Heterogeneity (reasons): 97.6% (timing of the qSOFA score measurement) <i>At time of initial suspicion of infection: 0.39 (95% CI 0.28 to 0.51)</i> <i>Worst values: 0.71 (95% CI 0.57 to 0.85), p=0.01</i> SIRS (cut-off= 'positive') 0.86 (95% CI 0.79 to 0.92) Heterogeneity (reasons): 98.3% (reasons not explored) (specificity (%)) Pooled characteristic (bivariate analysis) per test and cut-off point:	Study quality (ROB): QUADAS-2 tool used. Risk of Bias in patient selection and flow and timing. Overall: low bias Brief description of author's conclusion A positive qSOFA-score had high specificity outside the ICU in early detection of in-hospital mortality, acute organ dysfunction, and ICU admission, but low sensitivity may have limitations as a predictive tool for adverse outcomes. Because between-study heterogeneity was highly represented among the studies, our results should be interpreted with caution. Heterogeneity: assessment of the reasons for heterogeneity via meta-regression. As explained in results. Study design, no. of patients, location of enrolment (ED/non-ICU), source of infection) were not significant in explaining heterogeneity.

	<p><u>Study design:</u> All retrospective and prospective observational or cohort studies</p> <p><u>Setting:</u> All single or multi center</p> <p>A: ED B: ED C: ED D: ED, ward E: NA F: ED G: ED, ward H: Non-ICU I: ED J: ED, ward K: ED L: non-ICU M: ED N: non-ICU O: non-ICU P: non-ICU Q: ED R: ED S: ED T: ED U: ED, ward V: ED W: ED</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> research grant from the Jeju National</p>	<p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 214, 68 yrs B: 1535, 62 yrs C: 1631, 73 yrs D: 30,677, 58 yrs E: 2593, 67 yrs F: 152, Not available (NA) G: 151, 64 yrs H: 162, NA I: 879, 67 yrs J: 3436, NA K: 7637, 58 yrs L: 328, 34 yrs M: 1395, 65 yrs N: 615, 54 yrs O: 9327, 64 yrs P: 339, NA Q: 1109, 67 yrs R: 1591, 63 yrs S: 193, 60 yrs T: 6874, 66 yrs U: 66,522, 61 yrs V: 477, 73 yrs W: 8871, 49 yrs</p> <p><u>Sex: (% male)</u> A: 59% B: 53% C: 59% D: 47% E: 40% F: NA G: 55% H: NA</p>	<p>P: qSOFA Q: qSOFA R: qSOFA S: qSOFA T1: qSOFA T2: SIRS U1: qSOFA U2: SIRS V: qSOFA W1: qSOFA W2: SIRS</p> <p>Overall mortality rate: A: 18.2% B: 4.4% C: 33% D: 5.4% E: 11.3% F: NA G: 19% H: 15.5% I: 8.4% J: 25.2% K: 14.2% L: 4.5% M: 15% N: 3.2% O: 3.0% P: NA Q: 15.8% R: 18.7% S: 4.1% T: 6.4% U: 2.8% V: 27.4%</p>	<p>qSOFA (cut-off= ≥2) 0.83 (95% CI 0.74 to 0.89) Heterogeneity (reasons): 99.8% (study location, overall mortality rate, disease severity)</p> <p>SIRS (cut-off= 'positive') 0.29 (95% CI 0.17 to 0.45) Heterogeneity (reasons): 99.9% (reasons not explored)</p> <p>(AUC curves) Pooled characteristic (HSROC curves) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.74 (95% CI 0.70 to 0.78) SIRS (cut-off= 'positive') 0.71 (95% CI 0.67 to 0.75) P=0.82 Meta-regression: mortality and timing of qSOFA measurement were inversely associated with between-study heterogeneity.</p> <p>Overall mortality ≥10%: 0.73 (95% CI 0.67-0.79) Overall mortality <10%: 0.78 (95% CI 0.76-0.83)</p> <p>Initial suspicion of infection: 0.73 (95% CI 0.69-0.77) Worst values: 0.76 (95% CI 0.72-0.80)</p> <p><u>Outcome measure-2: Diagnostic accuracy for acute organ dysfunction using qSOFA scores and SIRS criteria (n=9 studies; B; F; H; M; N; P; Q; R; W)</u></p>	
--	---	---	---	--	--

	<p>University Hospital Development Fund. No competing interests declared by the authors of the SR.</p>	<p>I: 53% J: NA K: 50% L: 38% M: 56% N: 33% O: 56% P: NA Q: 45% R: 60% S: 56% T: 62% U: 43% V: 62% W: 51%</p> <p><u>Participant selection:</u> A: suspected infection, admitted to ICU B: suspected infection C: Community Acquired Pneumonia (CAP) D: suspected infection E: suspected infection F: suspected infection G: suspected infection, admitted to ICU H: suspected infection I: suspected infection J: suspected or confirmed infection K: suspected infection L: suspected infection M: severe sepsis or septic shock N: neutropenic fever O: CAP</p>	<p>W: 8.7%</p>	<p>Pooled characteristic (bivariate random effects model) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.47 (95% CI 0.28 to 0.66) Heterogeneity (reasons): 99.4% (reasons not explored) SIRS (cut-off= 'positive') 0.83 (95% CI 0.71 to 0.91) Heterogeneity (reasons): 92.0% (reasons not explored)</p> <p>(specificity (%)) Pooled characteristic (bivariate random effects model) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.93 (95% CI 0.88 to 0.97) Heterogeneity (reasons): 98.9% (reasons not explored) SIRS (cut-off= 'positive') 0.49 (95% CI 0.29 to 0.69) Heterogeneity (reasons): 99.0% (reasons not explored)</p> <p>(AUC curves) Pooled characteristic (HSROC curves) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.86 (95% CI 0.83 to 0.89) SIRS (cut-off= 'positive') 0.76 (95% CI 0.73 to 0.80) P<0.001 in favour of qSOFA</p> <p><u>Outcome measure-2: Diagnostic accuracy for ICU admission using</u></p>	
--	--	---	-----------------------	--	--

		<p>P: suspected infection Q: suspected infection R: early septic shock S: suspected or confirmed infection T: CAP U: suspected infection V: suspected infection W: suspected infection</p>	<p><u>qSOFA scores and SIRS criteria (n=10 studies; C; D; H; I; M; N; O; R; S; V)</u></p> <p>Pooled characteristic (bivariate random effects model) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.53 (95% CI 0.52 to 0.54) Heterogeneity (reasons): 98.6% (reasons not explored) SIRS (cut-off= 'positive') 0.91 (95% CI 0.90 to 0.92) Heterogeneity (reasons): 42.7% (reasons not explored)</p> <p>(specificity (%)) Pooled characteristic (bivariate random effects model) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.75 (95% CI 0.75 to 0.76) Heterogeneity (reasons): 99.8% (reasons not explored) SIRS (cut-off= 'positive') 0.14 (95% CI 0.13 to 0.14) Heterogeneity (reasons): 98.4% (reasons not explored)</p> <p>(AUC curves) Pooled characteristic (HSROC curves) per test and cut-off point: qSOFA (cut-off= ≥2) 0.63 (95% CI 0.62 to 0.64) SIRS (cut-off= 'positive') 0.78 (95% CI 0.58 to 0.98) P=0.12</p>	
--	--	---	---	--

Evidence table for diagnostic test prognostic accuracy studies

Research question: Is er een instrument waarmee (verslechtering van) sepsis beter herkend of voorspeld kan worden dan met de SIRS-criteria op de verpleegafdelingen en de spoedeisende hulp?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Churpek, 2017	Type of study ¹ : Prospective Observational cohort study (data collection mainly retrospective) Setting: Hospitalized patients outside the ICU. Single academic centre Country: US Conflicts of interest: Drs. Chupek and Edelson disclosed	Inclusion criteria: - all adult patients admitted to the University of Chicago Medicine - varying levels of suspicion of infection were created using EHR data based on culture orders and antibiotic administration: 1) any culture, 2) blood culture, 3) any culture plus IV antibiotics, 4) blood culture plus IV antibiotics, 5) any culture plus IV antibiotics for at least 4 out of	Describe index test: SIRS Cut-off point(s): different used Comparator test ² : SOFA Cut-off point(s): different used Comparator test ³ : qSOFA Cut-off point(s): different used Comparator test ⁴ : MEWS	Describe reference test ⁶ : In-hospital mortality	Time between the index test and reference test: not relevant For how many participants were no complete outcome data available? Unclear	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : Sensitivity/Specificity for any culture SOFA \geq 1: 68%/45% SIRS \geq 1: 66%/50% qSOFA \geq 2: 18%/92% MEWS \geq 3: 69%/93% NEWS \geq 5: 63%/64% PPV/NPV for any culture SOFA \geq 1: 15%/91% SIRS \geq 1: 15%/91% qSOFA \geq 2: 24%/89% MEWS \geq 3: 18%/93%	

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

³ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

⁴ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

⁶ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

	having a patent pending for risk-stratification algorithms for hospitalized patients. Dr. Edelson's institution received funding in the form of research support from Philips Healthcare (Andover, MA) and EarlySense (Tel Aviv, Israel), and she received funding from QuantHC (Chicago, IL) (ownership interest). The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.	7 days, and 6) blood culture plus IV antibiotics for at least 5 out of 7 days. Exclusion criteria: prophylactic dose antibiotics N=53,849 Prevalence: In-hospital mortality=3% IC-transfer=17% Mean age ± SD: 57 (18) Sex:54% F	Cut-off point(s): different used Comparator test ⁵ : NEWS Cut-off point(s): different used Only scores calculated in the ED and wards were included in the analyses. In addition, non-physiologic values were changed to missing.			NEWS≥5: 19%/93% Median AUC SOFA: 0.62 SIRS: 0.60 qSOFA: 0.65 MEWS: 0.67 NEWS: 0.71	
Quinten, 2017	Type of study: Prospective observational cohort study Setting: ED Country: The Netherlands	Inclusion criteria: -adults visiting the ED between 8am and 6pm - patients of 18 years and older age, suspected or confirmed infection and two or more Systemic Inflammatory Response	Describe index test: PIRO Comparator test: qSOFA Assessed by ED staff upon arrival Different cut-off points were used	Describe reference test: Mortality Admission to ICU	Time between the index test en reference test: NA For how many participants were no complete outcome data available? N=0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Sensitivity/Specificity for in-hospital mortality: PIRO≥12: 75%/76.8% qSOFA≥2: 62.5%/84.3%	In this study also comparison with Clinical Impression Scores (CIS), appraised by a nurse and the attending physician.

⁵ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

	Conflicts of interest: There are no conflicts of interest.	Syndrome criteria as defined by the International Sepsis Definitions Conference Exclusion criteria:- N=193 Prevalence:10.9% for ICU admission; 4,1% in-hospital mortality Mean age (IQR): 60 (48–71) Sex: 56% M	based on optimum derived from ROC curves			LR+/LR- for in-hospital mortality: PIRO \geq 12: 3.2/0.3 qSOFA \geq 2:4.0/0.4 AUC for in-hospital mortality: PIRO: 0.76 (0.65-0.88) qSOFA: 0.75 (0.63-0.88) Sensitivity/Specificity for ICU admission PIRO \geq 14: 57.1%/89.0% qSOFA \geq 2: 57.1%/87.2% LR+/LR- for ICU admission: PIRO \geq 14:5.2/0.5 qSOFA \geq 2:4.5/0.5 AUC for ICU admission: PIRO: 0.75 (0.63-0.88) qSOFA: 0.81 (0.72-0.90)	
Goulden, 2017	Type of study: retrospective cohort study Setting: ED or medical admissions unit Country: UK Conflicts of interest: None declared	Inclusion criteria: all adult patients presenting to the ED or medical admissions unit, in whom sepsis was suspected and treated by the clinical team. Exclusion criteria: - N=1942 unique patients of which 1818 with complete scores	Describe index test: qSOFA \geq 2 Comparator test 1: SIRS \geq 2 Comparator test 2: NEWS \geq 5	Describe reference test: In hospital mortality Admission to ICU	Time between the index test en reference test: NA For how many participants were no complete outcome data available? N =124 (6%) Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): All analyses except AUROC used thresholds of qSOFA \geq 2, SIRS \geq 2 and NEWS \geq 5. Sens/ Spec for predicting inhospital death, % (95% CI): qSOFA: 37 (31 to 43) / 79 (77 to 81) SIRS: 80 (74 to 84)/ 21 (19 to 23)	Results were similar for the composite of inhospital death or ICU admission (online supplementary table 1).

		<p>Prevalence of mortality (in hospital): 265 (15%)</p> <p>Prevalence of ICU admission: 53 (3%)</p> <p>Mean age: 68 yr</p> <p>Sex: 49% Female</p> <p>Other important characteristics:</p>			<p>After manual review of paper charts for missing scores, the value of all three scoring systems on arrival was available for 1818 of these patients (94%), forming our study population. We found no evidence that missingness was predicted by other variables; thus, a complete case analysis was performed.</p>	<p>NEWS: 74 (68 to 79) / 43 (41 to 46)</p> <p>Sens: SIRS versus qSOFA: P<0.001</p> <p>Sens: NEWS versus qSOFA: P<0.001</p> <p>Sens: NEWS versus SIRS: P: 0.02 (not significant when using bonferroni correction)</p> <p>Spec: qSOFA versus NEWS: P<0.001</p> <p>Spec: qSOFA versus SIRS: P<0.001</p> <p>NEWS versus SIRS: P<0.001</p> <p>PPV/NPV for predicting inhospital death, % (95% CI):</p> <p>qSOFA: 23 (19 to 28) / 88 (86 to 90)</p> <p>SIRS: 15 (13 to 17) / 86 (82 to 89)</p> <p>NEWS: 18 (16 to 21)/ 91 (88 to 93)</p> <p>LR+/LR- for predicting inhospital death (95% CI):</p> <p>qSOFA: 1.78 (1.48 to 2.14) / 0.80 (0.72 to 0.88)</p> <p>SIRS: 1.01 (0.94 to 1.08) / 0.96 (0.75 to 1.25)</p> <p>NEWS: 1.30 (1.19 to 1.41) / 0.61 (0.55 to 0.61)</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

						<p>AUROC for predicting in-hospital death (95% CI): qSOFA: 0.62 (0.59 to 0.66) SIRS: 0.49 (0.45 to 0.52) NEWS: 0.65 (0.61 to 0.68)</p> <p>NEWS versus qSOFA: NS SIRS versus NEWS: p<0.001 qSOFA versus SIRS: p<0.001</p> <p>Sens/ Spec for predicting ICU admission, % (95% CI): qSOFA: 36 (23 to 50) / 77 (75 to 79) SIRS: 85 (72 to 93) / 21 (19 to 23) NEWS: 77 (64 to 88) / 41 (39 to 44)</p> <p>PPV/NPV for predicting ICU admission, % (95% CI): qSOFA: 5 (3 to 7) / 98 (97 to 98) SIRS: 3 (2 to 4) / 98 (96 to 99) NEWS: 4 (3 to 5) / 99 (97 to 99)</p> <p>LR+/LR- for predicting ICU admission (95% CI): qSOFA: 1.57 (1.09 to 2.28) / 0.83 (0.68 to 1.02) SIRS: 1.08 (0.96 to 1.21) / 0.71 (0.37 to 1.36) NEWS: 1.32 (1.13 to 1.53) / 0.55 (0.33 to 0.90)</p>
--	--	--	--	--	--	---

						AUROC for predicting ICU admission (95% CI): qSOFA: 0.59 (0.52 to 0.67) SIRS: 0.54 (0.47 to 0.61) NEWS: 0.64 (0.57 to 0.71)	
De Groot, 2017	Type of study: Observational prospective cohort study Setting: ED Country: The Netherlands Conflicts of interest: None declared	Inclusion criteria: 17 years and older with a suspected infection and Manchester triage category yellow, orange or red who received intravenous antibiotics in the ED and were subsequently admitted to the hospital Exclusion criteria: Triage categories blue and green were excluded because most of these patients were expected to be at very low risk for mortality or admission. Patients who appeared to have no infection according to the final hospital discharge letter were excluded. N=2280 Prevalence of mortality (in hospital): N=143, 6.3%	Describe index test: PIRSO Comparator test 1: qSOFA Comparator test 2: NEWS Comparator test 3: MEWS	Describe reference test: 1. In-hospital mortality 2. ICU/MCU admission	Time between the index test en reference test: NA For how many participants were no complete outcome data available? N =0 Reasons for incomplete outcome data described? NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Sens/spec to predict in-hospital mortality, %, 95% CI: PIRO \geq 14: 0.55 (0.53–0.57) / 0.77 (0.75–0.79) qSOFA \geq 2: 0.32 (0.30–0.33) / 0.87 (0.85–0.88) MEWS \geq 7: 0.42 (0.40–0.44) / 0.77 (0.76–0.79) NEWS \geq 8: 0.63 (0.61–0.65) / 0.63 (0.61–0.65) PPV/NPV to predict in-hospital mortality, %, 95% CI: PIRO \geq 14: 0.12 (0.11–0.14) / 0.96 (0.95–0.97) qSOFA \geq 2: 0.11 (0.10–0.12) / 0.95 (0.94–0.96) MEWS \geq 7: 0.11 (0.10–0.13) / 0.95 (0.94–0.96) NEWS \geq 8: 0.10 (0.08–0.11) / 0.96 (0.95–0.97) AUC (95% CI) for mortality: PIRO: 0.73 (0.69–0.77) qSOFA: 0.68 (0.63–0.72)	

		Prevalence of ICU/MCU admission: N=220, 9.6%				MEWS: 0.63 (0.58–0.67) NEWS: 0.67 (0.62–0.72)	
		Mean age (SD): 61.1 (17.0)				AUC (95% CI) for ICU/MCU admission PIRO: 0.72 (0.69-0.75) qSOFA: 0.72 (0.68-0.75) MEWS: 0.71 (0.68-0.75) NEWS: 0.75 (0.72-0.79)	
		Sex: 57.7 male					
Yu, 2014	Type of study: retrospective nested case-control study Setting: ED Country: USA Conflicts of interest: None to declare	Inclusion criteria: an infection ICD-9 code present on admission Exclusion criteria: Patients admitted directly to the ICU from the ER were excluded N=328 cases and 328 matched controls Prevalence of mortality (in hospital): Prevalence of ICU admission: Median age (IQR): Controls: 64 (49-78) Cases: 67 (55-79) Sex: Controls: 63% F Cases: 53% F	Describe index test: PIRO Comparator test 1: MEWS Comparator test 2: SOFA	Describe reference test: - clinical deterioration defined as in-hospital mortality - clinical deterioration, defined as ICU transfer, critical care consult for ICU transfer, rapid response evaluation, or in-hospital mortality	Time between the index test and reference test: NA For how many participants were no complete outcome data available? N =0 Reasons for incomplete outcome data described? NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): 0-12hr interval before clinical deterioration; AUC (95% CI) for discriminating power for predicting mortality: SOFA : 0.83 (0.77-0.88) PIRO: 0.87 (0.82-0.92) MEWS: 0.82 (0.77-0.88) 0-12hr interval before clinical deterioration; AUC (95% CI) for discriminating power for predicting clinical deterioration: SOFA : 0.78 (0.74-0.81) PIRO: 0.76 (0.72-0.79) MEWS: 0.73 (0.69-0.77)	

<p>Mac-Donald, 2014</p>	<p>Type of study: Subgroup analysis of prospective observational cohort</p> <p>Setting: ED</p> <p>Country: Australia</p> <p>Conflicts of interest: None to declare</p>	<p>Inclusion criteria: patients presenting to the ED with a range of critical illnesses and meeting physiologic criteria suggesting shock or organ failure undergo real-time clinical data collection and repeated blood sampling by trained research nurses over the initial 24 hours of their hospital stays. Patients are recruited during research nurse hours (07:00 to 22:00), 7 days per week.</p> <p>Exclusion criteria: - excluding CISS patients with clear nonsepsis diagnoses (e.g., trauma, myocardial infarction, pulmonary embolism)</p> <p>N=240</p> <p>Prevalence of 30 day mortality: 20%</p> <p>Prevalence of ICU admission: 44%</p> <p>Mean age: 67 (51–78)</p>	<p>Describe index test: PIRO</p> <p>Comparator test 1: SOFA</p>	<p>Describe reference test: 30-day mortality</p>	<p>Time between the index test and reference test: NA</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N =0</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? NA</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>AUROC for predicting 30-day mortality (95% CI): PIRO: 0.86 (0.80-0.92) SOFA: 0.78 (0.71-0.85)</p>	
-------------------------	--	---	---	--	---	--	--

		Sex: 64% male					
--	--	---------------	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Based on AMSTAR checklist (Shea,2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Is er een instrument waarmee (verslechtering van) sepsis beter herkend of voorspeld kan worden dan met de SIRS criteria op de verpleegafdelingen en de spoedeisende hulp?

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Assessment of scientific quality of included studies? ⁵	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁶	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported? ⁸
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Song, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported.
5. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis.
6. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I²) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.
7. There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.
8. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Research question: Is er een instrument waarmee (verslechtering van) sepsis beter herkend of voorspeld kan worden dan met de SIRS-criteria op de verpleegafdelingen en de spoedeisende hulp?

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Churpek, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes (different levels of infection suspicion) However, it is unknown which of the patients in the large data set truly were infected.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Quinten, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes (only ED patients)</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u></p>

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>		Yes	<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p>No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Goulden, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No, complete case analysis (however 6% missing and investigated and deemed random)</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
De Groot, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p>

	<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Yu, 2014	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> No</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p>	

	RISK: HIGH	RISK: UNCLEAR	RISK: LOW	RISK: LOW	
MacDonald 2014	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes</p> <p>Was a case-control design avoided? Yes</p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions? No</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear</p> <p>If a threshold was used, was it pre-specified? NA</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes</p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? NA</p> <p>Did all patients receive a reference standard? Yes</p> <p>Did patients receive the same reference standard? Yes</p> <p>Were all patients included in the analysis?</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW</p>	

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.
- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to optimise sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.

Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.

Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Hamilton 2018	Voldoet niet aan PICO: Geen comparator
Williams 2016	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante tests meegenomen
Corfield 2014	Voldoet niet aan PICO: Geen comparator
Geier 2013	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Cildir 2013	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Gabem Zoubi 2011	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Camm 2018	Voldoet niet aan PICO: ambulatory care
Tusgul 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Fukushima 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Rathour 2015	Voldoet niet aan PICO: Geen comparator
Boulos 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Sterling 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
LeGuen 2018	Vergelijkbare resultaten met song review
Williams 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Umemura 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Shetty 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Muller 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Moskowitz 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Haydar 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
Guirgis 2017	Vergelijkbare resultaten met song review
de Groot 2014	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Chen 2014b	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
De Groot 2012	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Seymour 2016	In Song review 2018
Szakmany 2018	In Song review 2018
Donnelly 2017	In Song review 2018
Wang 2016	In Song review 2018
Henning 2017	In Song review 2018
Freund 2017	In Song review 2018
Barnaby 2018	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Zhang 2017	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Gunes 2017	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Williams 2016	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Junhasavasdikul 2016	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Lee 2016	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Sasko 2015	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Ryoo 2015	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Innocenti 2014	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Chen 2014a	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Chen 2014c	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Oltean 2012	Voldoet niet aan PICO: SOFA +andere niet relevante instrumenten
Ryoo	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Jones 2009	Voldoet niet aan PICO: Geen relevante comparator
Kim 2017	In Song review 2018
Jouffroy 2017	Voldoet niet aan PICO: Pre-hospital triage patiënten
Serafim 2017	Overlap met Song review
Desautels 2016	Voldoet niet aan PICO: IC-patiënten
Dorsett 2017	In Song review 2018
Chen 2016	In Song review 2018
Peake 2017	In Song review 2018
Hwang 2018	In Song review 2018
Ranzani 2017	In Song review 2018
Park 2017	In Song review 2018
Finkelsztejn 2017	In Song review 2018
April MD 2017	In Song review 2018
Martin-Martin 2016	Spaanstalig artikel

Wang 2013	Chinees artikel
Roney 2015	Voldoet niet aan PICO

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1988 – april 2018	<p>1 exp *SEPSIS/ or (sepsis or sepsis).ti. (83886)</p> <p>2 exp Organ Dysfunction Scores/ or (organ adj2 (failure or dysfunction) adj2 (score* or criteria*)),ab,ti. or (warning adj2 (score* or system*)),ab,ti. or mods.ab,ti. or meds.ab,ti. or mews.ab,ti. or ews.ab,ti. or charlson.ab,ti. or cci.ab,ti. or piro.ab,ti. or sofa.ti. or qsofa.ti. or news.ti. (29280)</p> <p>3 exp Emergency Service, Hospital/ or hospital*.ab,ti. or (emergency adj2 (room* or department* or unit* or ward*)),ab,ti. (1162423)</p> <p>4 (screen* or assess* or score*).ab,ti. (3412034)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (586)</p> <p>6 limit 5 to yr="1988 -Current" (586)</p> <p>7 limit 6 to english language (529)</p> <p>8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (351270)</p> <p>9 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1746889)</p> <p>10 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (2954539)</p> <p>11 7 and 8 (10)</p> <p>12 7 and 9 (142)</p> <p>13 7 and 10 (455)</p> <p>14 11 or 12 or 13 (484)</p> <p>= 484 (478 uniek)</p>	731
Embase (Elsevier)	<p>(('sepsis'/exp OR sepsis:ti OR sepsis:ti) AND ('organ dysfunction score'/exp OR ((organ* NEAR/2 (failure OR dysfunction) NEAR/2 (score* OR criteria*)):ab,ti OR ('early warning score'/exp OR 'early warning system'/exp OR mods:ab,ti OR meds:ab,ti OR mews:ab,ti OR ews:ab,ti OR 'warning score*':ab,ti OR charlson:ab,ti OR cci:ab,ti OR piro:ab,ti) OR (sofa*:ti OR qsofa*:ti OR news:ti))) AND ('emergency ward'/exp OR hospital*:ab,ti OR ((emergency NEAR/2 (room* OR department* OR unit* OR ward*)):ab,ti)) AND (screen*:ab,ti OR assess*:ab,ti OR score*:ab,ti)) AND (1988-2018)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Filter SR:</u> (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>Filter RCT:</u> (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised</p>	

Richtlijn Sepsis fase 1

Autorisatiefase december 2019

	<p>controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*':ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Filter observationele studies:</u></p> <p>'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 587 (582 uniek)</p>	
--	---	--

Module 2 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?

Inleiding

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-reef 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 geïnccludeerd 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.

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.

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 literatuurreview 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 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) 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 geïncludeerde 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 likelihood ratio* (LR+) en *negative likelihood ratio* (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 subgroep-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 literatuurr 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; 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'.

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 verschilden 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 onderzoeksopzet (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 waarden 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; afkapwaarden 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'.

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	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.
-------------------	--

	<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>
--	---

4. IL-6 versus CRP

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Ma, 2016)</i>
-------------------	---

5. IL-6 versus Procalcitonin

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

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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.

Aanbeveling

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.

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

Literatuur

- 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Biomarkers bij de diagnose sepsis	NIV	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NIV	-

Bijlagen bij module 2

Indicatoren

Niet van toepassing

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Gebruik CRP bij verdenking sepsis om een infectie meer of minder waarschijnlijker te maken. Presepsin, IL-6 en/of procalcitonine hebben geen meerwaarde, mede gezien de hogere kosten voor het bepalen van deze biomarkers.	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NIV en NVMM	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Research question: Welke biomarkers, anders dan CRP, dienen bij ernstige infecties of verdenking sepsis te worden bepaald om sepsis aan te tonen of uit te sluiten?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Wu, 2017 study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to January 2017</i> Author, year A: Shozushima, 2011 B: Endo, 2012 C: Liu, 2013 D: Ulla, 2013 E: Vodnik, 2013 F: Behnes, 2014 G: Brenner, 2014 H: Romualdo, 2017 I: Ishikura, 2014 J: Kweon, 2014 K: Cakir Madenci, 2014 L: Nakamura, 2014 M: Sargentini, 2014 N: Godnic, 2015 O: Takahashi, 2015	Inclusion criteria SR: (1) sepsis-related studies; (2) diagnostic instead of prognostic studies (3) articles in English. Exclusion criteria SR: (1) non-sepsis-related Studies (2) non-diagnostic studies; (3) non-original studies: e.g. literature review, editorial piece; (4) studies with no performance parameters given (i.e. sensitivity, specificity and 2 × 2 contingency tables) (5) non-blood specimen.	Describe index test and cut-off point(s): A-1: Presepsin; 415pg/ml A-2: PCT A-3: CRP B-1: Presepsin; 600pg/ml B-2: PCT C-1: Presepsin; 317pg/ml C2: PCT D-1: Presepsin; 600pg/ml D-2: PCT E-1: Presepsin; 630pg/ml E-2: PCT E-3: CRP	Describe reference test and cut-off point(s): A: ACCP/SCCM 1991 B: Blood culture C: ACCP/SCCM 2001 D: ACCP/SCCM 1991 E: ACCP/SCCM 1991 F: ACCP/SCCM 1991 G: ACCP/SCCM 2001 H: SSIDCM I: ACCP/SCCM 1991 J: ACCP/SCCM 1991 K: ABA L: ACCP/SCCM 1991 M: ACCP/SCCM 1991 N: Blood culture	Endpoint of follow-up: Unclear from review. In RoB assessment assessed as low risk of flow and timing (time between index and reference method in all individual studies was clear)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Sensitivity / specificity /AUC</u> A-1: 0.80 / 0.81 / 0.88 A-2: - / - / 0.65 A-3: - / - / 0.82 B-1: 0.91 / 0.88 / 0.91 B-2: 0.86 / 0.79 / 0.91 C-1: 0.82 / 0.71 / 0.82 C-2: 0.60 / 0.78 / 0.72 D-1: 0.70 / 0.79 / 0.70 D-2: 0.89 / 0.76 / 0.88 E-1: 1.00 / 0.98 / 0.99 E-2: 0.87 / 0.97 / 0.96 E-3: - / - / 0.96 F-1: 0.90 / 0.60 / 0.84 F-2: - / - / 0.86 G-1: 0.91 / 0.33 / 0.83 G-2: 0.77 / 0.78 / 0.84 G-3: 0.67 / 0.85 / 0.79 H-1: 0.81 / 0.63 / 0.75 H-2: 0.76 / 0.64 / 0.79 H-3: 0.62 / 0.52 / 0.60 I-1: 0.93 / 0.76 / 0.89 J-1: 0.88 / 0.82 / 0.94	<u>Study quality (ROB):</u> ROB assessed with QUADAS-2 <i>Risk of Bias</i> Patient selection: 15 low risk; 2 unclear Index test: 18 high risk Reference standard: 18 low risk Flow and timing: 14 low risk, 4 unclear <i>Applicability concerns:</i> Patient selection: 11 low risk, 5 high risk, 2 unclear Index-test: 17 low risk, 1 high risk Reference standard: 17 low risk, 1 high risk <u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> biomarkers than can distinguish sepsis from non-infectious SIRS <u>Author's conclusion:</u> Based on the results of our meta-analysis, presepsin is a promising marker for diagnosis of sepsis as PCT or CRP, but its results should be interpreted more carefully and

	<p>P: Carpio, 2015 Q: Kada Klouche, 2016 R: Romualdo, 2014</p> <p><u>Study design:</u> All case-control; 17 prospective studies and one retrospective.</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: ED/CCU; Japan B: ICU/ED; Japan C: ED; China D: ED; Italy E: ED; Serbia F: ICU; Germany G: ICU; Germany H: ED; Spain I: ED; Japan J: ED; Korea K: ICU; Turkey L: ICU; Japan M: CCU; Italy N: ICU; Slovenia O: ED/ICU; Japan P: ICU; Peru Q: ICU; France R: ED; France</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p>	<p><i>18 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u> 3470 patients included in the 18 studies, 1904 (54.88%) were admitted to the ED, 783 (22.56%) were admitted to the ICU, and 783 (22.56%) were admitted in the ED and ICU. Among the 1338 patients included in the control group, 953 (71.23%) were categorized as non-infectious SIRS and 385 (28.77%) as normal healthy volunteers. The total proportion of patients with sepsis was 61.44%.</p> <p><u>Mean age total or case/control</u> A: 62 yrs B: 75/66 yrs C: 71/69 yrs D: 71/56 yrs E: 56/55 yrs F: 68/64 yrs G: 70/44 yrs</p>	<p>F-1: Presepsin; 700pg/ml F-2: PCT G-1: Presepsin; 825pg/ml G-2: PCT G-3: CRP H-1: Presepsin; 729pg/ml H-2: PCT H-3: CRP I-1: Presepsin; 647pg/ml J-1: Presepsin; 430pg/ml J-2: PCT J-3: CRP K-1: Presepsin; 542pg/ml K-2: PCT K-3: CRP L-1: Presepsin; 670pg/ml M-1: Presepsin; 600pg/ml M-2: PCT N-1: Presepsin; 413pg/ml</p>	<p>O: ACCP/SCCM 1991 P: ACCP/SCCM 1991 Q: Sepsis 3.0 R: Sepsis 3.0</p> <p>Prevalence (%) <u>N (case/control), mean age total or case/control</u> A: 101/41 patients, 0.71 B: 115/70 patients, 0.62 C: 680/279 patients, 0.71 D: 106/83 patients, 0.56 E: 30/100 patients, 0.23 F: 81/15 patients, 0.84 G: 60/60 patients, 0.50 H: 37/189 patients, 0.16 I: 43/39 patients, 0.52 J: 73/45 patients, 0.62 K: 26/11 patients, 0.70 L: 37/75 patients, 0.33 M: 60/44 patients, 0.58</p>		<p>J-2: 0.86 / 0.87 / 0.92 J-3: 0.99 / 0.67 / 0.85 K-1: 0.77 / 0.76 / 0.83 K-2: 0.76 / 0.79 / 0.85 K-3: 0.92 / 0.58 / 0.82 L-1: 0.70 / 0.81 / 0.78 M-1: 0.86 / 0.72 / 0.89 M-2: 0.80 / 0.80 / 0.91 N-1: 0.85 / 0.63 / 0.71 N-2: 0.58 / 0.67 / 0.63 N-3: 0.77 / 0.75 / 0.73 O-1: 0.80 / 0.83 / 0.89 O-2: 0.77 / 0.76 / 0.85 O-3: 0.72 / 0.95 / 0.82 P-1: 0.81 / 0.75 / 0.83 Q-1: 0.90 / 0.55 / 0.75 Q-2: 0.80 / 0.59 / 0.80 R-1: 0.67 / 0.81 / 0.78 R-2: 0.67 / 0.84 / 0.82 R-3: 0.26 / 0.92 / 0.59</p> <p>Pooled characteristic (all bivariate binomial mixed-effect meta regression analysis): Sensitivity Presepsin 0.84 (95% CI 0.80 to 0.87) Heterogeneity (reasons): 82.0% (Asian country; ICU; whole blood specimens, sample size; prevalence, cut-off values) specificity Presepsin 0.76 (95% CI 0.67 to 0.82)</p>	<p>cautiously since too few studies were included and those studies had high heterogeneity between them. In addition, continuing re-evaluation during the course of sepsis is advisable.</p>
--	--	--	--	---	--	---	--

	<p>The study was supported by the National Science Council and Chang Gung Memorial Hospital in Taiwan No conflict of interest</p>	<p>H: 71/67 yrs I: 67 yrs J: 64/56 yrs K: 39/44 yrs L: 70 yrs M: 55/53 yrs N: unknown O: 80 yrs P: 34/69 yrs Q: 58 yrs R: 73/69 yrs</p>	<p>N-2: PCT N-3: CRP O-1: Presepsin; 685pg/ml O-2: PCT O-3: CRP P-1: Presepsin; 370pg/ml Q-1: Presepsin; 466pg/ml Q-2: PCT R-1: Presepsin; 849pg/ml R-2: PCT R-3: CRP</p>	<p>N: 40/7 patients, 0.85 O: 359/97 patients, 0.79 P: 114/9 patients, 0.93 Q: 100/44 patients, 0.69 R: 70/130 patients, 0.35</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Unclear from review</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Unclear from review</p>		<p>Heterogeneity (reasons): 90.2% (ICU; prevalence; cut-off value) AUC Presepsin 0.87 (95% CI 0.84-0.90)</p> <p>Sensitivity PCT (no sign difference with presepsin) 0.78 (95% CI 0.72 to 0.83) Heterogeneity (reasons): unknown However, in 5 studies conducted in ICU with 452 patients the pooled sensitivity was higher with PCT versus Presepsin (0.88 (95% CI 0.82-0.92) versus 0.75 (95% CI 0.68-0.81))</p> <p>Specificity PCT (no sign difference with presepsin) 0.79 (95% CI 0.73 to 0.85) Heterogeneity (reasons): unknown However, in 5 studies conducted in ICU with 452 patients the pooled specificity was lower with PCT versus Presepsin (0.58 (95% CI 0.42-0.73) versus 0.75 (95% CI 0.65-0.83))</p>	
--	---	--	--	---	--	--	--

						<p>AUC PCT (no sign difference with presepsin) 0.86 (95% CI 0.82-0.88)</p> <p>Sensitivity CRP (no sign difference with presepsin) 0.77 (95% CI 0.53 to 0.91) Heterogeneity (reasons): unknown</p> <p>Specificity CRP (no sign difference with presepsin) 0.79 (95% CI 0.62 to 0.89) Heterogeneity (reasons): unknown</p> <p>AUC CRP (no sign difference with presepsin) 0.85 (95% CI 0.82-0.88)</p> <p>Optimal cut-off: Youden index 600-650 pg/ml</p> <p>Pooled positive likelihood ratio presepsin 3.4 (95% CI 2.5-4.6)</p> <p>Pooled negative likelihood ratio presepsin 0.22 (95% CI 0.17-0.27)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Ma, 2016</p> <p>Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis</p> <p><i>Literature search up to January 2016</i></p> <p>Author/year A: Hou, 2015 B: Jiang, 2015 C: Lin, 2015a D: Lin, 2015b E: Jekari, 2015 F: Anand, 2015a G: Anand, 2015b H: Reichsoellner, 2014 I: Talebi-Taher, 2014 J: Kweon, 2014 K: Jekari, 2013 L: Li, 2013 M: Nierhaus, 2013 N: Durila, 2012 O: Tromp, 2012 P: Tsalik, 2012 Q: Meynaar, 2011 R: Sakr, 2008 S: Gaini, 2006 T: Du, 2003 U: Harbarth, 2001 V: Selberg, 2000</p> <p><u>Study design:</u> 18 prospective</p>	<p>Inclusion criteria SR: (1) clinical trials that evaluated IL-6 alone or compared with PCT of CRP to diagnose sepsis in patients with SIRS (2) sufficient information to construct a 2x2 contingency table (3) at least 10 patients (4) no overlapping data, or else only studies with the largest number of patients (5) articles in English.</p> <p>Exclusion criteria SR: (1) animal studies, abstracts, review articles, case reports, letters, editorials, comments and conference proceedings (2) studies involving neonates (≤ 28 days)</p> <p><i>20 articles studies, of which 22 studies included</i></p>	<p>Describe index test and cut-off point(s):</p> <p>A-1: IL-6 242.6 pg/ml A-2: PCT 0.125 ng/L B-1: IL-6 192.9 pg/ml B-2: PCT 1.43 ng/l C-1: IL-6 135 pg/ml C2: PCT 0.39 ng/ml D-1: IL-6 135 pg/ml D-2: PCT 0.35 ng/ml E-1: IL-6 18 pg/ml E-2: PCT 0.12 ng/ml E-3: CRP 65 mg/L F-1: IL-6 219.85 pg/ml F-2: PCT 1.43 ng/ml</p>	<p>Describe reference test and cut-off point(s):</p> <p>A: Culture +, clinical B: Culture +, clinical C: Culture +, clinical D: Culture +, clinical E: Culture +, clinical F: Culture -, clinical G: Culture + H: Culture + I: Culture +, clinical J: Culture + K: Culture +, clinical L: Culture +, clinical M: Culture +, clinical N: Culture +, clinical O: Culture + P: Culture +, clinical Q: Culture +, clinical R: Culture +, clinical S: Culture +, clinical</p>	<p>Timing of blood sample</p> <p>A-1: Within 6hr A-2: Within 6hr B-1: Admission B-2: Admission C-1: Onset of fever C2: Onset of fever D-1: Onset of fever D-2: Onset of fever E-1: Admission E-2: Admission E-3: Admission F-1: Admission F-2: Admission G-1: Admission G-2: Admission G-3: Admission H-1: Admission H-2: Admission H-3: Admission I-1: Admission J-1: Admission J-2: Admission J-3: Admission K-1: Admission K-2: Admission K-3: Admission L-1: Within 12 hr L-2: Within 12 hr M-1: Within 48 hr M-2: Within 48 hr N-1: Day 3 N-2: Day 3 N-3: Day 3 O-1: Within 24 hr</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>True positives/false positives/true negatives/false positives are presented per study in table 1 of the original paper. Only pooled estimates are presented in this evidence table.</p> <p>Pooled characteristics (bivariate binomial mixed-effect meta regression analysis):</p> <p>Pooled sensitivity IL-6 0.68 (95% CI 0.65 to 0.70) Heterogeneity (reasons: admission category, setting, reference standard): 91.6%</p> <p>Pooled specificity IL-6 0.73 (95% CI 0.71 to 0.76) Heterogeneity (reasons: admission category, setting, reference standard): 77.6%</p> <p>Pooled positive likelihood ratio IL-6 2.46 (95% CI 1.96 to 3.08)</p>	<p><u>Study quality (ROB):</u> ROB assessed with QUADAS-2</p> <p><i>Risk of Bias</i> Patient selection: all low risk Index test: mostly unclear risk Reference standard: all low risk Flow and timing: low risk/unclear risk</p> <p><i>Applicability concerns:</i> Patient selection: all low risk Index-test: all low risk Reference standard: all low risk</p> <p><u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> biomarkers than can distinguish sepsis from non-infectious SIRS</p> <p><u>Author's conclusion:</u> This meta-analysis provides evidence that the IL-6 test has moderate diagnostic performance in differentiating sepsis from non-infectious SIRS in adults. IL-6 and PCT test has similar diagnostic value but higher than CRP. Considering its relatively high specificity, we recommend the use of IL-6 as a diagnostic aid to confirm infection rather than exclude infection in patients with SIRS.</p>
--	--	--	---	---	---	---	--

	<p>Studies, 2 retrospective.</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: ICU, China B: SICU, China C: unknown, China D: unknown, China E: ED, Korea F: ICU, India G: ICU, India H: ED, Austria I: ED, Iran J: ED, Korea K: ED, Korea L: SICU, China M: SICU, Germany N: SICU, Czech O: ED, Netherlands P: ED, USA Q: ICU, Netherlands R: SICU, Germany S: Ward, Denmark T: ICU, China U: ICU, Switzerland V: ICU, Germany</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p>	<p><u>Important patient characteristics:</u> 2680 patients included in the 22 studies, of whom 1449 had sepsis and 1231 had non-infectious SIRS.</p> <p>All adult</p> <p><u>N, prevalence sepsis</u> A: 67, 0.36 B: 64, 0.59 C: 159, 0.60 D: 74, 0.51 E: 127, 0.76 F: 136, 0.66 G: 118, 0.61 H: 159, 0.69 I: 100, 0.50 J: 93, 0.78 K: 177, 0.44 L: 52, 0.73 M: 70, 0.73 N: 38, 0.24 O: 342, 0.16 P: 292, 0.70 Q: 76, 0.42 R: 327, 0.36 S: 93, 0.80 T: 51, 0.39 U: 78, 0.77 V: 33, 0.67</p>	<p>G-1: IL-6 423.5 pg/ml G-2: PCT 2.49 ng/ml H-1: IL-6 303.1 pg/ml H-2: PCT 0.6 ng/ml H-3: CRP 51.6 mg/L I-1: IL-6 1000 pg/ml I-2: PCT 0.5 ng/ml I-3: CRP 12 mg/L J-1: IL-6 0.02 pg/ml J-2: PCT 1 ng/ml J-3: CRP 11.4 mg/L K-1: IL-6 75 pg/ml K-2: PCT 0.2 ng/ml K-3: CRP 50 mg/L L-1: IL-6 116.3 pg/ml L-2: PCT 6 ng/ml</p>	<p>T: Culture +, clinical U: Culture +, clinical V: Culture +, clinical</p> <p>Different assay methods were used.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Unclear from review</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Unclear from review</p>	<p>O-2: Within 24 hr O-3: Within 24 hr P-1: - P-2:- P-3:- Q-1: Within 24 hr Q-2: Within 24 hr Q-3: Within 24 hr R-1: Admission R-2: Admission R-3: Admission S-1: Admission S-2: Admission S-3: Admission T-1: Within 24 hr T-2: Within 24 hr T-3: Within 24 hr U-1: Within 12 hr U-2: Within 12 hr V-1: Admission V-2: Admission V-3: Admission</p>	<p>Pooled negative likelihood ratio II-6 0.42 (95% CI 0.33 to 0.53) AUC under the SROC II-6: 0.80</p> <p>Pooled sensitivity PCT 0.78 (95% CI 0.75 to 0.80) Heterogeneity (investigated, reasons unknown): 85.1% Pooled specificity PCT 0.67 (95% CI 0.64 to 0.70) Heterogeneity (investigated, reasons unknown): 80.3% Pooled positive likelihood ratio II-6 2.68 (95% CI 2.18 to 3.28) Pooled negative likelihood ratio II-6 0.27 (95% CI 0.20 to 0.36) AUC under the SROC II-6: 0.83</p> <p>AUC under the SROC CRP: 0.71 (no other diagnostic accuracy measures due</p>	
--	--	---	---	--	---	---	--

	<p>The study was supported by Beijing Municipal Science and Technology Commission No conflict of interest</p>		<p>M-1: IL-6 NA M-3: CRP NA N-1: IL-6 134.7 pg/ml N-2: PCT 2.02 ng/ml N-3: CRP 174.6 mg/L O-1: IL-6 209 pg/ml O-2: PCT 0.253 ng/ml O-3: CRP 149 mg/L P-1: IL-6 40 pg/ml P-2: IL-6 0.1 ng/ml P-3: PCT 400 mg/L Q-1: IL-6 50 pg/ml Q-2: PCT 2 ng/ml Q-3: CRP 50 mg/L R-1: IL-6 140 pg/ml R-2: PCT 2 ng/ml R-3: CRP 200 mg/L</p>			<p>to a significant threshold effect)</p> <p>AUC CRP versus PCT:p=0.001 AUC CRP versus IL-6:p-0.013 AUC PCT versus IL-6:p=0.39</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

			S-1: IL-6 25 pg/ml S-2: PCT 0.1 ng/ml S-3: CRP 38 mg/L T-1: IL-6 290 pg/ml T-2: PCT 1.6 ng/ml T-3: CRP 75 mg/L U-1: IL-6 200 pg/ml U-2: PCT 1.1 ng/ml V-1: IL-6 110 pg/ml V-2: PCT 3.3 ng/ml V-3: CRP 60 mg/L				
--	--	--	---	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Welke biomarkers, anders dan CRP, dienen bij ernstige infecties of verdenking sepsis te worden bepaald om sepsis aan te tonen of uit te sluiten?

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Assessment of scientific quality of included studies? ⁵	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁶	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported? ⁸
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Wu, 2017	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ma, 2016	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons .
4. Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported.
5. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis.
6. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I²) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.
7. There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.
8. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Adamzik 2010	Voldoet niet aan PICO: Niet voldoende diagnostische gegevens aanwezig voor CRP
Shaaban 2010	Voldoet niet aan PICO: onderscheid infectie / geen infectie
Charafeddine 2011	Voldoet niet aan PICO: geen sepsis, acute infection
Zhang 2011	Voldoet niet aan PICO: Niet voldoende diagnostische gegevens aanwezig
Wacker 2013	Geen vergelijking tussen twee testen
Gao 2017	Voldoet niet aan PICO: bacterial infection
Arai 2014	Voldoet niet aan PICO: prediction of blood culture results
Leli 2014	Voldoet niet aan PICO: predict bacteremia and DNAemia
Ratzinger 2015	Voldoet niet aan PICO: neutropenic patienten en geen sepsis als uitkomst
Wong 2015	Niet diagnostisch
Arai 2016	Niet diagnostisch
Ko 2016	Niet diagnostisch
Guven 2002	Niet diagnostisch
Aalto 2004	Voldoet niet aan PICO: geen sepsis, bloodstream infection
Arkader 2006	Voldoet niet aan PICO: In children
Castelli 2009	Voldoet niet aan PICO: te specifieke populatie septic complications after major trauma
Kim 2010	Voldoet niet aan PICO: bloodstream infection
Theodorou 2012	Voldoet niet aan PICO: intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients
Jekarl 2013	Zit in Ma, 2016
Vanska 2012	Voldoet niet aan PICO: te specifieke populatie hematological patients with febrile neutropenia
Tsantes 2013	Voldoet niet aan PICO: te specifieke populatie ALI/ARDS recognition. Review Ma beschrijft vergelijking IL-6 en PCT
Wang 2013	Voldoet niet aan PICO; excluding bloodstream infection, niet sepsis
Aimoto 2014	Voldoet niet aan PICO: serum hsPCT test
Debiane 2014	Te specifieke populatie: cancer critically ill patients
Hoeningl 2014	Bacteraemia
Ha 2013	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Su 2012	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Que 2012	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Lavrentieva 2012	Voldoet niet aan PICO: specifiek groep Burn patients
Jeong 2012	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Hoeboer 2012	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Ahn 2013	Geen vergelijking tussen twee testen
Popa, 2015	Geen vergelijking tussen twee testen
Nakamura 2015	Geen vergelijking tussen twee testen
Kim 2015	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Julian-Jimenez 2015	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Guo 2015	Geen vergelijking tussen twee testen
Fang 2015	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Seoane 2014	Geen vergelijking tussen twee testen
Pupelis 2014	Geen vergelijking tussen twee testen
Nakamura 2014	Geen vergelijking tussen twee testen
Harbarth 2001	Zit in Ma 2016 en Uzzan 2006
Suprin 2000	Zit in Uzzan 2006
Selberg 2000	Zit in Ma 2016 en Uzzan 2006
Muller 2000	Zit in Uzzan 2006
Yan 2017	Geen vergelijking tussen twee testen
WU 2017	Voldoet niet aan PICO: specifiek groep Burn patients
Shokouhi 2017	Geen vergelijking tussen twee testen
Nishikawa 2017	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Li 2017	Voldoet niet aan PICO: controles zijn geen patienten met tekenen van SIRS
Arora 2017	Geen vergelijking tussen twee testen
Peschanski 2016	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis

Leli 2016	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Lee 2016	Geen vergelijking tussen twee testen
Luzzani 2003	Zit in Uzzan 2006
Geppert 2003	Zit in Uzzan 2006
Du 2003	Zit in Uzzan 2006
Clec-h 2004	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Castelli 2004	Zit in Uzzan 2006
Cardelli 2008	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Gaini 2007	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Oh 2009	Geen vergelijking tussen twee testen
Ghorbani 2009	Geen vergelijking tussen twee testen
Shi 2013	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Liu 2013	Zit in Wu 2017
Cakir Madenci	Voldoet niet aan PICO: specifiek groep Burn patients
Hicks 2014	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Kweon 2014	Zit in Wu 2017
Talebi-Taher 2014	Zit in Ma 2016
Mat-Nor 2016	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Balc 2003	Zit in Uzzan 2006
Riedel 2011	Geen vergelijking tussen twee testen
Lai 2010	Commentary
Zakariah 2008	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Lee 2008	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Ivancevic 2008	Geen vergelijking tussen twee testen
Gaini 2008	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Charles 2008	Geen vergelijking tussen twee testen
Barati 2008	Voldoet niet aan PICO: specifiek groep Burn patients
Lavrentieva 2007	Voldoet niet aan PICO: specifiek groep Burn patients
Bargues 2007	Voldoet niet aan PICO: specifiek groep Burn patients
Peters 2006	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Wunder 2004	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
von Lilienfeld-Toal	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Caterino 2004	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Tugrul 2002	Zit in Uzzan 2006
Pettila 2002	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Giamarellos-Bourboulis 2002	Geen vergelijking tussen twee testen
Liaudat 2001	Geen vergelijking tussen twee testen
Wanner 2000	Geen vergelijking tussen twee testen
Reith 2000	Geen vergelijking tussen twee testen
Cheval 2000	Zit in Uzzan 2006
Brunckhorst 2000	Zit in Uzzan 2006
Zheng 2015	overlapt met Wu 2017
Zhang X 2015	overlapt met Wu 2017
Zhang J 2015	overlapt met Wu 2017
Wu 2015	overlapt met Wu 2017
Tong 2015	overlapt met Wu 2017
Becker 2008	Niet systematische review
Tang 2007	Geen vergelijking tussen twee testen
Liu 2015	Prognostisch (mortality)
Giannakopoulos 2017	Niet systematische review
Cabral 2016	Geen vergelijking tussen twee testen
Ren 2015	Geen vergelijking tussen twee testen
Hoebner 2015	Bacteraemia, niet sepsis
Shirdharan 2013	Geen vergelijking tussen twee testen
Mann 2011	Geen vergelijking tussen twee testen
de Gadiana Romualdo	Zit in Wu 2017
Takahashi 2016	Zit in Wu 2017
Klouche 2016	Zit in Wu 2017
Endo	Zit in Wu 2017
Behnes 2014	Zit in Wu 2017

Richtlijn Sepsis fase 1

Autorisatiefase december 2019

Ulla 2013	Zit in Wu 2017
Ratzinger 2013	Voldoet niet aan PICO: geen losse accuracy data voor relevante testen over sepsis diagnose
Endo 2012	Zit in Wu 2017
Aikawa 2005	Voldoet niet aan PICO: niet specifiek sepsis diagnose
Schuetz 2015	Editorial
Carpio 2015	Zit in Wu 2017
Zhao 2013	Voldoet niet aan PICO: prognostisch
Tromp 2012	Zit in Ma 2016
van Nieuwkoop 2010	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Muller 2010	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Lai 2010	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Jongwutiwes 2009	Geen vergelijking tussen twee testen
Bell 2003	Voldoet niet aan PICO: Bacteremia ipv sepsis
Pan 2017	Voldoet niet aan PICO: niet specifiek sepsis diagnose
Wiwatharagoses 2016	Geen vergelijking tussen twee testen
Liu 2016	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Kelly 2016	Voldoet niet aan PICO: geen accuracy data voor relevante biomarkers
Battista 2016	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Zheng, 2015	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Lin 2015	Zit in Ma 2016
Halim 2015	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Enz Hubert 2015	Geen vergelijking tussen twee relevante testen
Anand 2015	Zit in Ma 2016

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp *SEPSIS/ or (sepsis or sepsis).ti. (82829)	502
	2 exp *CALCITONIN/ or exp *BIOMARKERS/bl or (Procalcitonin* or PCT or preseps*).ti. or (biomarker* and infect*).ti. (49711)	
2000 – januari 2018	3 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. (5662836)	
	4 1 and 2 and 3 (716)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (340844)	
	6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (1719267)	
	7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (2900286)	
	8 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (616)	
	9 5 and 8 (36)	
	10 6 and 8 (86)	
	11 7 and 8 (370)	
	12 9 or 10 or 11 (414)	

	= 414	
Embase (Elsevier)	<p>((('sepsis'/exp/mj OR sepsis:ti OR sepsis:ti) AND (('calcitonin'/exp/mj OR 'biological marker'/exp/mj OR procalcitonin*:ti OR pct:ti OR preseps*:ti OR (biomarker*:ti AND infect*:ti)) AND (('sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp)) AND (2000-2018)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it))</p> <p><u>Filter SR:</u> ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)))</p> <p><u>Filter RCT:</u> (('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)))</p> <p><u>Filter observationele studies:</u> ((('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it))</p>	
	= 158	

Module 3 Zuurstoftoediening

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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?

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 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.

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 3.1 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 3.1. 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. HFNC-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 3.1 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 prolongs)	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

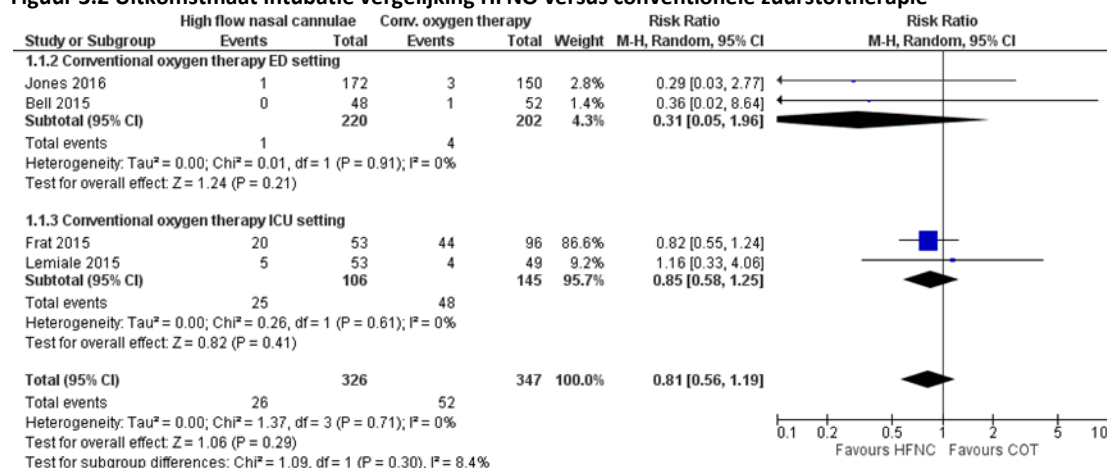
² Pneumonia als reden voor zuurstoftoediening of initiële diagnose. De gepresenteerde cijfers exclusief ventilator-acquired pneumonia of nosocomiale pneumonia.

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 3.2 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 3.2 Uitkomstmaat intubatie vergelijking HFNO versus conventionele zuurstoftherapie



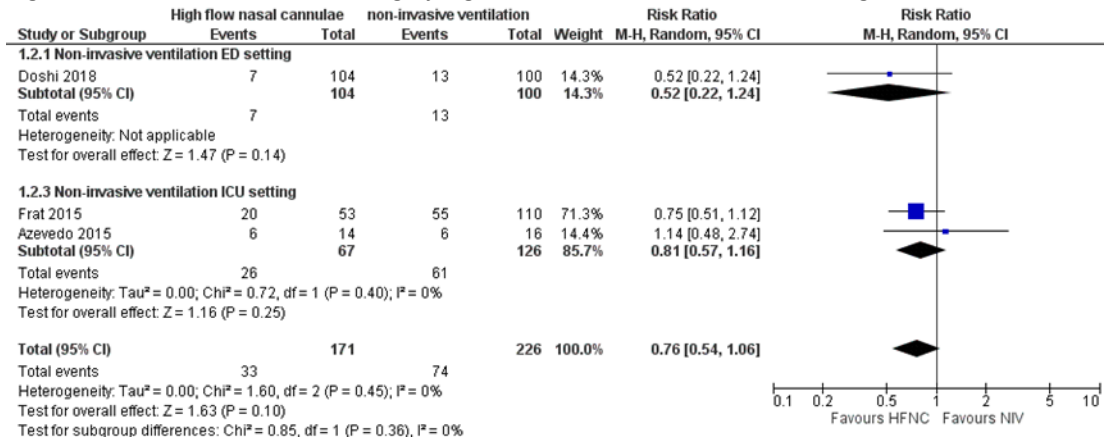
Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

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 3.3 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 3.3 Uitkomstmaat intubatie vergelijking HFNO versus niet-invasieve beademing



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: 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 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'.

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 blinding 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 blinding 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'.

Conclusies

Conversie naar intubatie: HFNO-zuurstoftoediening versus conventionele zuurstoftherapie

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 conventionele zuurstoftherapie. <i>Bronnen: (Zhoa, 2017)</i>
-------------------------------------	--

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>
-------------------------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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 genereren 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.

Aanbevelingen

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.

Start zo snel mogelijk zuurstoftoediening/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.

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

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.

Literatuur

- 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.
- Ou 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Zuurstoftoediening	NIV	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NIV	-

Bijlagen bij module 3

Indicatoren

Niet van toepassing

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Start zo snel mogelijk zuurstoftoediening/beademing bij respiratoire insufficiëntie bij (dreigende) sepsispatiënten.</p> <p>Weeg de voor- en nadelen van de volgende opties op basis van patiëntkenmerken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-flow nasal canula oxygen. • Conventionele zuurstoftherapie. • Niet-invasieve beademing. 	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiding richtlijn	NIV en andere relevante partijen	-
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.	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiding richtlijn	NIV en andere relevante partijen	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van zuurstoftoediening volgens HFNO-therapie versus Low flow oxygen, niet-invasieve ventilatie, invasieve ventilatie.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Corley, 2017	SR and meta-analysis of RCTs (parallel or cross-over design, however for this purpose only parallel designs are included) <i>Literature search up to Dec 2016</i> A: Corley, 2014 B: Cuquemelle 2012 C: Frat 2015 D: Lemiale 2015 E: Maggiore 2014 F: Parke 2011 G: Parke 2013a H: Stephan 2015 Cross-over studies excluded: Chanques	Inclusion criteria SR: all randomized, parallel, and quasi-randomized studies (including cross-over studies) that compared HFNC versus other forms of non-invasive respiratory support for selected outcome measures. Exclusion criteria SR: retrospective studies and prospective cohort or observational studies <i>11 studies included, of which 8 used (4 cross-over studies were excluded) in this analysis and 5 with relevant outcomes</i>	Describe intervention: high flow oxygen A: HFNC (optiflow) n=81 B: HFNC (optiflow) n=106 C: HFNC (optiflow) n=106 D: HFNC n=53 E: HFNC (optiflow) n=29 F: HFNC (optiflow) n=169 G: HFNC (optiflow) n=169 H: HFNC (optiflow) n=414	Describe control: low flow oxygen A: Standard oxygen therapy (face mask); n = 74 B: Standard oxygen therapy Use of a flow meter from wall oxygen without humidification. Randomized to receive therapy during first 24 hours, then crossed-over to alternative therapy for 4 hours to reduce drop-outs C-1: Standard oxygen (nonrebreather face mask) n=94 C-2: Non-invasive ventilation (face mask connected to an ICU ventilator with pressure support applied in NIV mode;) n=110 D: Venturi mask E: Venturi mask n=52	End-point of follow-up: NA <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: no losses B: Of 37 participants randomized, 7 were excluded from analysis, as they were unable to complete the study (5 owing to deterioration and 2 because of rapid improvement in respiratory status) C: 3 losses (2 in standard oxygen group and 1 in NIV group) due to withdrawal of consent. D: Loss of two participants after randomization due to withdrawal of consent. E: no losses F: Of 60 enrolled in the study, 4 participants (1	<u>Outcome measure-1</u> Defined as Failure of treatment as indicated by the need for non- invasive positive-pressure ventilation or invasive ventilation → we decided not to include this outcome measure, is different from intubation rate <u>Outcome measure-2</u> Defined as In-hospital mortality up to 90 days Effect measure: RR (95% CI): C-1: 0.59 (0.25, 1.40) C-2: 0.46 (0.20, 1.05) E: 1.18 (0.38, 3.62) G: 1.01 (0.06, 16.05) Pooled effect (random effects model): RR 0.63 (95% CI 0.38 to 1.06), p=0.08 favoring HFNC Heterogeneity (I ²):0%	<u>Brief description of author's conclusion:</u> We were unable to demonstrate whether HFNC was a more effective or safe oxygen delivery device compared with other oxygenation devices in adult ICU patients. Meta-analysis could be performed for few studies for each outcome. In addition, we identified some risks of bias among included studies, differences in patient groups, and high levels of statistical heterogeneity for some outcomes, leading to uncertainty regarding the results of our analysis. Consequently, evidence is insufficient to show whether HFNC provides safe and efficacious respiratory support for adult ICU patients.

	<p>2013; Rittayamai 2014; Schwabbauer 2014</p> <p><u>Study design:</u> All RCTs parallel</p> <p><u>Setting and Country:</u> Setting: all ICU A: Australia B: France C: France and Belgium D: France E: Italy F: New Zealand G: New Zealand H: France</p> <p><u>Source of funding:</u> Nine studies declared funding or provision of equipment from manufacturers of the HFNC system (Fisher & Paykel Healthcare) (Chanques 2013; Corley 2014;</p>	<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 155 patients, 63 (± 11.4) years (I); 65 (± 11.1) years (C) B: 30 patients, 39-77 years C: 313 patient, 61 (± 16) years (I); 59 (± 17) years (C1); 61 (± 17) years (C2) D: 102 patients, Age median (25th to 75th percentile): 59.3 (43 to 70) years (I); Age median (25th to 75th percentile): 64.5 (53.25 to 72) years E: 105 patients, 65 (± 18) years (I); 64 (± 17) years (C) F: 56 participants, mean (range): 64 (39 to 83) years (I); 64 (26 to 85) years (C) G: 340 participants, Age median (range) 65 (19 to 88) years (I)</p>		<p>F: Standard oxygen therapy (HFFM standard face mask) n=27 G: Simple face mask (n=171) H: BiPAP (n=416)</p>	<p>from the HFNC group, and 3 from the HFFM group) were excluded: 2 refused consent for all data collection, and 2 failed the screening. Five of 27 participants in the high-flow facemask group were switched to nasal high flow - no mention of how these data were treated. G: Attrition fully reported. Small number of losses H: no losses</p>	<p>H. RR: 1.22 (95% CI 0.72 – 2.09) → not included in Cochrane in meta-analyse (uncomparable control group), in our meta-analaysis we included this in the NIV group.</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as length of ICU stay</p> <p>Effect measure: (95% CI): C-1: 1.60 (-2.54, 5.74) E: 1.30 (-0.29, 4.89) A: 0.0 (-0.39, 0.39) G: 0.19 (-0.02, 0.40)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.15 (95%CI -0.03 to 0.34) favoring low flow oxygen Heterogeneity (I²):0%</p> <p>H. LOS ICU: (I) Median (IQR) 6 (4 to 10) (C) Median (IQR) 6 (4 to 10) P=0.77 H. LOS hospital: (I) Median (IQR) 13 (9 to 22) (C)Median (IQR) 14 (9 to 20) P=0.59</p>	<p>Level of evidence according to authors: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading 2. GRADE: Low (Evidence downgraded by two levels, as some studies had high or unclear risk of bias in some domains and some studies showed indirectness including participants requiring respiratory support for different purposes) 3. GRADE: Low (Evidence downgraded by two levels, as some studies had high or unclear risk of bias in some domains and some studies showed indirectness including participants requiring respiratory support for different purposes)</p>
--	---	--	--	--	---	---	--

	<p>Cuquemelle 2012; Frat 2015; Lemiale 2015; Maggiore 2014; Parke 2011; Parke 2013a; Schwabbauer 2014). Six of these reported that the manufacturer had not been involved in study design, management, or data analyses, and we considered these studies to have low risk of bias (Corley 2014; Cuquemelle 2012; Frat 2015; Lemiale 2015; Parke 2013a; Schwabbauer 2014); two of these six did not report involvement of the manufacturer, and we were unclear whether this funding</p>	<p>and 66 (21 - 87) years (C) H: 830 participants; 63.8 (95% CI 62.5 to 65.2) years (I) and 63.9 (95% CI 62.6 to 65.2) years (C)</p> <p>Groups were mostly comparable at baseline. However, for study B participants in the intervention group were older and had higher rates of infectious pneumonia. Reasons for exclusion potentially related to treatment</p>				<p>Studies B, Cuquemelle 2012, D Lamiale 2014, and F Parke 2011 did not report on any of the outcomes of interest.</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

	represented risk of bias (Chanques 2013; Maggiore 2014); one study reported that the manufacturer had been involved in the study design and had paid for statistical analysis; we judged this study to have high risk of bias (Parke 2011).						
Zhao, 2017 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to 20 October 2016</i> A: Bell, 2015 B: Corley, 2015 C: Frat, 2015 D: Hernandez, 2016 (COT) E: Jones, 2015 F: Lemiale, 2015 G: Maggiore, 2014 H: Parke 2013 I: Parke, 2011 J: Stephan 2015	Inclusion criteria SR: 1. Type of study: randomized controlled trials; 2. Population: adult patients with respiratory failure who received oxygen therapy; 3. Intervention: HFNC treatment compared either COT or NIV; 4. Predefined outcomes: intubation, mechanical	Describe intervention: high flow nasal cannula oxygen (HFNC) A: HNFC B: HNFC C: HNFC D: HNFC E: HNFC F: HNFC G: HNFC H: HNFC I: HNFC J: HNFC K: HNFC	Describe control: Conventional oxygen therapy or non-invasive ventilation FM=face mask A: FM/nasal prongs B: FM/nasal cannula C: FM/NIV D: FM/nasal cannula E: FM/nasal prongs F: FM G: FM H: FM/or nasal Prongs	<u>End-point of follow-up:</u> NA <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported, however for all studies was incomplete outcome data (attrition bias) reported as low risk according tot the Cochrane RoB tool.	<u>Outcome measure-1a</u> Defined as intubation rate COT versus HFNC Effect measure: OR (95% CI): A: 0.35 (0.01-8.9) B: 0.18 (0.01-3.77) C: 0.72 (0.41-1.26) D: 0.37 (0.19-0.73) E: 0.29 (0.03-2.78) F: 1.17 (0.30-4.64) G: 0.29 (0.10-0.81) H: 5.09 (0.24-106.8) COT Pooled effect (random effects model): OR 0.52	<u>Brief description of author's conclusion:</u> Compared to COT, HFNC reduced the rate of intubation, mechanical ventilation and the escalation of respiratory support. When compared to NIV, HFNC showed no better outcomes. Large-scale randomized controlled trials are necessary to prove our findings. Level of evidence according to authors: GRADE (per comparison

	<p>K: Hernandez, 2016 (NIV)</p> <p><u>Study design:</u> RCTs</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: ED, Australia B: ICU, Australia C: ICU, France D: ICU, Spain E: ED, New Zealand F: ICU, France G: ICU, Italy H: CVICU, New Zealand I: CVICU, New Zealand J: CTVS ICU, France K: ICU, Spain</p> <p><u>Source of funding:</u> No funding was received for the SR.</p> <p>Commercial interference was reported. Seven of the articles stated that the trial design and data</p>	<p>ventilation (includes noninvasive mechanical ventilation and invasive mechanical ventilation), escalation of respiratory support (HFNC, NIV or intubation) and mortality.</p> <p>Exclusion criteria SR: Without complete information - Not English/Chinese - Applying HFNC for bronchoscopy, not for treatment - Not included relevant outcomes</p> <p><i>11 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, age</u> Total enrolled 3459 patients (HFNC, n = 1681)</p>		<p>I: FM J: NIV K: NIV</p>		<p>(95% CI 0.34 to 0.79), p=0.002 favoring Heterogeneity (I²):9%</p> <p><u>Outcome measure-1b</u> Defined as intubation rate NIV versus HFNC</p> <p>Effect measure: OR (95% CI): C: 0.62 (0.36-1.06) J: 1.25 (0.84-1.85) K: 1.03 (0.69-1.52)</p> <p>NIV Pooled effect (random effects model): OR 0.96 (95% CI 0.66 to 1.39), p=0.84 favoring Heterogeneity (I²):53%</p> <p><u>Outcome measure-2a</u> Defined as In-hospital mortality COT versus HFNC</p> <p>Effect measure: OR (95% CI): C: 0.55 (0.25-1.22) D: 1.00 (0.20-4.98) E: 1.34 (0.76-2.38) G: 1.20 (0.34-4.20) H: 1.01 (0.06-16.21)</p> <p>Pooled effect (random effects model): OR 1.01 (95% CI 0.67 to</p>	<p>and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p> <p>Intubation rate: moderate (lack of blinding of participants and personnel) Mortality: Low (lack of blinding and imprecision)</p>
--	---	---	--	---	--	--	--

	analysis was independent of commercial interference; nevertheless, another three studies did not make this clarification.	Age was not reported Unknown whether groups were comparable at baseline.				1.73), p=0.52 favoring COT Heterogeneity (I ²):0% <u>Outcome measure-2b</u> Defined as In-hospital mortality NIV versus HFNC Effect measure: OR (95% CI): C: 0.40 (0.19-0.83) J: 1.15 (0.59-2.24) K: 1.24 (0.70-2.19) Pooled effect (random effects model): OR 0.85 (95% CI 0.43 to 1.68), p=0.65 favoring HFNC Heterogeneity (I ²):69%	
Lin, 2017 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to September 2016</i> A: Azevedo 2015 B: Bell 2015 C: Frat 2015 D: Jones 2015 E: Lemaile 2015 F: Maggiore 2014	Inclusion criteria SR: RCTs that compared administration of HFNC versus conventional oxygen therapy (COT) and noninvasive ventilation (NIV) in acute hypoxemic respiratory failure and not requiring	Describe intervention: high flow oxygen A: HFNC (n=14) B: HFNC (n=48) C: HFNC (n=14) D: HFNC (n=106) E: HFNC (n=165) F: HFNC (n=52) G: HFNC (n=20) H: HFNC (n=414)	Describe control: low flow oxygen A: NIV (n=16) B: COT (n=52) C-1: COT: 95 C-2: NIV:110 D: COT (n=138) E: COT (n=48) F: COT (n=52) G: COT (n=20) H: NIV (n=416)	<u>End-point of follow-up:</u> NA <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Attrition bias was defined low for all studies except Jones (D) reported some severely hypoxic patients were excluded from the study because clinicians were not comfortable	<u>Outcome measure-1a</u> Defined as intubation rate HFNC versus COT Effect measure: OR (95% CI): B: 0.35 (0.01-8.90) C-1: 0.64 (0.40-1.04) D: 0.27 (0.03-2.67) E: 1.92 (0.33-10.97) F: 0.15 (0.03-0.70) G: Not estimable (no events)	<u>Brief description of author's conclusion:</u> The use of HFNC showed a trend toward reduction in the intubation rate, which did not meet statistical significance, in patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy (COT) and noninvasive ventilation (NIV). Moreover no difference in mortality.

	<p>G: Rittayami 2015→ exclusion: cross-over trial H: Stephan 2015</p> <p><u>Study design:</u> Parallel RCTs, one cross-over trial we exclude for our literature analysis</p> <p><u>Setting:</u> A: surgical ICU B: ED C: ICU D: ED E: General ICU F: General ICU G: ED H: Cardiac ICU</p> <p><u>Source of funding:</u> No funding bodies played any role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation this manuscript.</p>	<p>immediate ventilatory support patients (such as those admitted to an ICU or emergency department), and which reported the incidence of the rate of intubation, or mortality.</p> <p><i>8 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N</u> A: 30 B: 100 C: 310 D: 303 E: 100 F: 105 G: 40 H: 830</p> <p>All with acute respiratory failure E: immunocompromised patients F: postextubation H: postextubation</p>			<p>with delaying NIV even for 30 min to deliver the study interventions.</p>	<p>Pooled effect (random effects model): OR 0.58 (95% CI 0.36 to 0.92),p=0.02 favoring HFNC Heterogeneity (I²):29%</p> <p><u>Outcome measure-1b</u> Defined as intubation rate HFNC versus NIV</p> <p>Effect measure: OR (95% CI): A: 1.25 (0.29-5.41) C-2: 0.64 (0.40-1.04) H: 1.03 (0.69-1.52)</p> <p>Pooled effect (random effects model): OR 0.87 (95% CI 0.64 to 1.19),p=0.27 favoring HFNC Heterogeneity (I²):24%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Defined as In-hospital mortality HFNC versus NIV and COT</p> <p>Effect measure: OR (95% CI): C: 0.45 (0.23-0.90) D: 1.15 (0.51-2.60) F: 1.20 (0.34-4.20) H: 1.24 (0.70-2.19)</p>	<p>So, Large, well-designed, randomized, multi-center trials are needed to confirm the effects of HFNC in acute hypoxemic respiratory failure patients.</p> <p>RoB according to authors: Low risk on selection bias for all studies High risk on performance bias (no blinding of participants and personnel) in all studies and all but one study also no blinding for outcome assessment. One study had high risk for attrition bias and one study had high risk for reporting bias. All other studies had a low risk for attrition and reporting bias. No other biases were reported.</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

		Unknown whether groups were comparable at baseline.				Pooled effect (random effects model): OR 0.89 (95% CI to),p=0.51 favoring HFNC Heterogeneity (I ²):47%	
--	--	---	--	--	--	---	--

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van zuurstoftoediening volgens High flow oxygen therapy versus Low flow oxygen, non-invasieve ventilatie, invasieve ventilatie.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Doshi, 2018	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: ED, multicenter</p> <p>Country: US</p> <p>Source of funding: Dr. Doshi reports receiving funding from Zoll Inc for coordination of the clinical trial. Dr. Miller and Mr. Dunlap were employed by Vapotherm. All authors report receiving study-related support from Vapotherm, Inc. The trial was sponsored by Vapotherm, which participated in the design of the protocol and the selection and management</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -older than 18 years -with clinical judgment of the treating clinician of acute respiratory failure requiring escalation to noninvasive positive-pressure ventilation or to maintain noninvasive positive-pressure ventilation if the patient was delivered to the ED while receiving either type of ventilation from the out-of-hospital setting.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> suspected drug overdose, cardiovascular instability (hypotension requiring immediate intervention), end-stage cancer, life expectancy less than 6 months, significant respiratory depression on presentation (eg, drug overdose), Glasgow</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): High-velocity nasal insufflation (Precision Flow; Vapotherm, Inc, Exeter, NH) using a small-bore nasal cannula was initiated with a flow rate set to 35 L/min, with a starting temperature between 35°C and 37°C and FiO2 at 1.0. Adjustments in flow (up to 40 L/min) and temperature (typically between 35°C and 37°C) were made to alleviate respiratory distress and optimize comfort.</p> <p>The target for each intervention was to decrease breathing rate to fewer than 25 breaths/min and optimize comfort, whereas FiO2 was adjusted to maintain a pulse oximetry reading (SpO2) greater than 88%. The study model provided for having a respiratory therapist at bedside for the first 4 hours, which facilitated rapid</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Noninvasive positive-pressure ventilation (Respironics Vision V60; Philips Healthcare, Murrysville, PA) was initiated with an oronasal mask, with inspiratory and expiratory positive airway pressures (IPAP, EPAP) set at the lower end of the following settings and increased as necessary to alleviate respiratory distress: IPAP 10 to 20 cm H2O (or 5 to 15 cm H2O above EPAP), and EPAP 5 to 10 cm H2O. FiO2 was initiated at 1.0 for noninvasive positive-pressure ventilation.</p> <p>The target for each intervention was to decrease breathing rate to fewer than 25 breaths/min and optimize comfort, whereas FiO2 was adjusted to maintain a pulse oximetry reading (SpO2) greater than 88%. The study model provided for having a respiratory therapist at bedside for the first 4 hours, which facilitated</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> NA</p> <p><u>Loss-to-follow-up/incomplete outcome data:</u> The 24 patients randomized but not enrolled were excluded for meeting exclusion criteria (10), consent not obtained or withdrawn (6), bedside clinician not comfortable with enrollment after randomization (2), and patient identified to not need noninvasive positive-pressure</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Need for intubation within 72 hours: I: 7/104 C: 13/100 % Risk difference: -7 (95% CI -14 to 2)</p> <p>Arm failure rate, defined as the decision for crossover to the alternate therapy, within 72 hours of initiation of assigned therapy. I: 27/104</p>	

	<p>of the sites. The sponsor agreed a priori to allow publication of the findings of the trial at the discretion of the principal investigators. A steering committee composed of the principal investigators oversaw the analysis and interpretation of the data, wrote the first and subsequent drafts of the article, and made the decision to submit the article for publication.</p>	<p>Coma Scale score less than 9, cardiac or respiratory arrest on presentation, need for emergency intubation, known or suspected cerebrovascular accident, known or suspected ST-segment elevation myocardial infarction, and patients with increased risk of pulmonary aspiration, agitation, or uncooperativeness.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 116, 104 received allocated intervention Control: 112, 100 received allocated intervention</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> I: 63.4 (13.6) C: 63.3 (14.8)</p> <p><i>Sex:</i> I: 42% M C: 44 % M</p> <p><i>Sepsis/pneumonia discharge diagnosis</i> HFNC: 15 (14%) NIPPV: 20 (20%) Groups were comparable at baseline</p>	<p>changing of settings as needed.</p>	<p>rapid changing of settings as needed.</p>	<p>ventilation after initial evaluation, thus failing to meet inclusion criteria (6).</p>	<p>C: 17/100 % Risk difference: 9 (95% CI -2 to 20)</p> <p>LOS ICU, mean days (sd) I: 3.3 (3.7) n=48 C: 3.9 (4.1) n=47 Difference (95%CI): -0.6 (-2.2 to 1.0)</p> <p>LOS ED, hours (sd) I: 7.6 (5.0) n=104 C: 8.0 (8.5)n=400 Difference (95%CI): -0.4 (-2.3 to 1.5)</p> <p>LOS hospital, mean days (sd) I: 6.8 (5.7) n=104 C: 6.0 (4.4) n=100 Difference: 0.8 (95% CI -0.6 to 2.2)</p>	
--	---	---	--	--	---	--	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Ni 2018	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Beng 2018	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Huang 2018	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses, bovendien veel observationeel en alleen in immunocompromised
Helviz 2018	Hele brede systematische review over HFNC, niet perse een vergelijking met low flow oxygen
Ou 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Zhu 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Ni 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Nedel 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Monro-Somerville 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Liesching 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Leies 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Huang 2017	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Maitra 2016	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Lee 2016	Overlap met andere geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses
Jones 2016	Zit al in geïncludeerde systematische review
Vourc'h 2015	Zit al in geïncludeerde systematische review, exclusie: different procedure with pre-oxygenation before intubation
Vargas 2015	Prospective sequential study
Lemiale 2015	Zit al in geïncludeerde systematische review
Frat 2015	Zit al in geïncludeerde systematische review
Frat 2015	Zit al in geïncludeerde systematische review
Azevedo 2015	Zit al in geïncludeerde systematische review
Schwabbauer 2014	Zit al in geïncludeerde systematische review. Exclusie: Cross-over trial
Cuquemelle 2012	Zit al in geïncludeerde systematische. Exclusie: data niet goed te achterhalen, cross-ver trial
Parke 2011	Zit al in geïncludeerde systematische review
Roca 2010	Zit al in geïncludeerde systematische review. Exclusie :Cross-over trial

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp SEPSIS/ or exp Intensive Care Units/ or exp Critical Illness/ or (Sepsis or sepsis or septic* or icu* or intensive care or critically ill).ti,ab. or ((respirat* or lung* or pulmonary or cardiopulmonary) adj3 (deficien* or disturbance* or failure* or insufficien* or dysfunction* or arrest*)).ti,ab. (416017)	238
2000 – augustus 2018	2 (high flow or high-flow or optiflow or hfnc or hfnc).ti,ab. (6358)	
	3 1 and 2 (614)	
	4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (515)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (364984)	
	6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1781985)	
	8 4 and 5 (36)	
	9 4 and 6 (153)	
	10 9 not 8 (130)	
	= 130	

Embase (Elsevier)	<p>('sepsis'/exp OR 'critically ill patient'/exp OR 'intensive care unit'/exp OR sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab OR icu*:ti,ab OR 'intensive care':ti,ab OR 'critically ill':ti,ab OR ((respirat* OR lung OR pulmonary OR cardiopulmonary) NEAR/3 (deficien* OR disturbance* OR failure* OR insufficien* OR dysfunction* OR arrest*)):ti,ab))</p> <p>AND</p> <p>('high flow nasal cannula'/exp OR 'high flow nasal cannula oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula therapy'/exp OR 'high flow oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula oxygen'/exp OR 'high flow nasal oxygen'/exp OR 'high flow':ti,ab OR 'high-flow':ti,ab OR optiflow:ti,ab OR hfnc:ti,ab OR hfnc:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>(2000-2018)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p>Systematic Reviews:</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>= 42</p> <p>Randomized Controlled Trials:</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 169</p> <p>= 211</p>
----------------------	--

Module 4 Type resuscitatievloeistof

Uitgangsvragen

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%?

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.

Inleiding

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

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.

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.

Rochwerg (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 4.1 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).

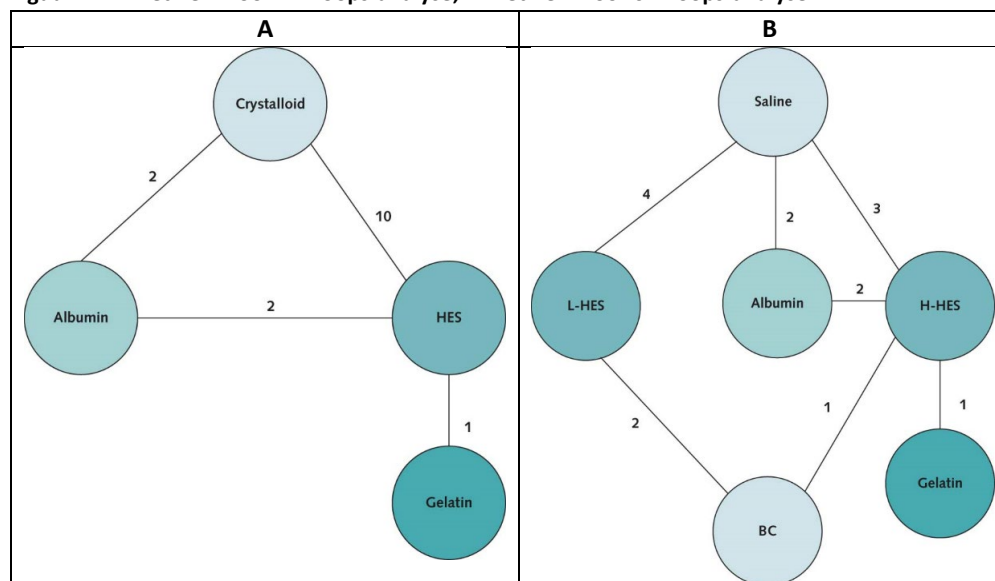
Voor de uitwerking in deze literatuursamenvatting is een selectie gemaakt uit de vergelijkingen. De volgende vergelijkingen zijn meegenomen uit de 4- en 6-knoops-analyses:

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

Rochweg (2015) heeft eenzelfde netwerk meta-analyse, met dezelfde vergelijkingen, uitgevoerd maar dan voor de uitkomstmaat nierfunctie-ervangende therapie. In totaal werden er voor deze studie tien studies geïncludeerd (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 4.1 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 4.6 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 4.2).

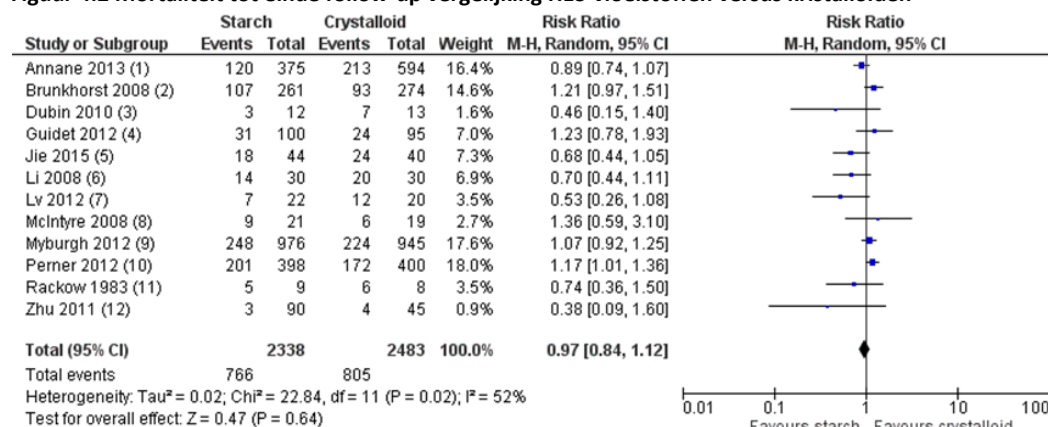
In figuur 4.3 en 4.4 is de mortaliteit na 28 en 90 dagen gepresenteerd. Vergelijkbare resultaten werden gevonden. Voor mortaliteit na 90 dagen werd een RR gevonden van 1,10 (95% BI 0,97 tot 1,24), dit is niet significant, maar mogelijk wel een klinisch relevant verschil in het voordeel van kristalloïden.

In de netwerk meta-analyse van Rochwerg (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 4.2 Mortaliteit tot einde follow-up vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden

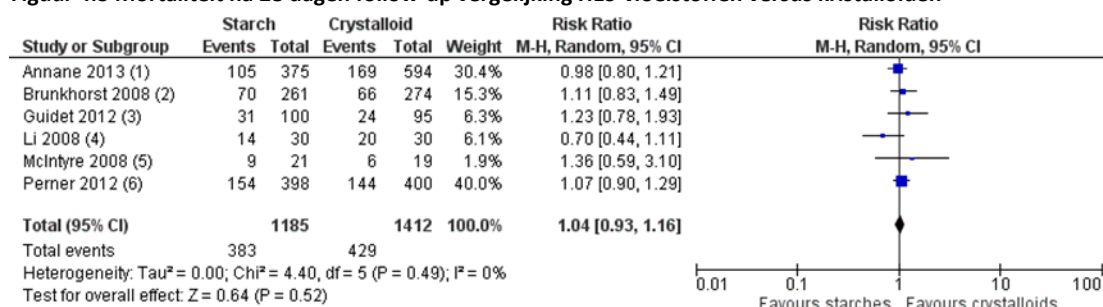


Footnotes

- (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 4.3 Mortaliteit na 28 dagen follow-up vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden

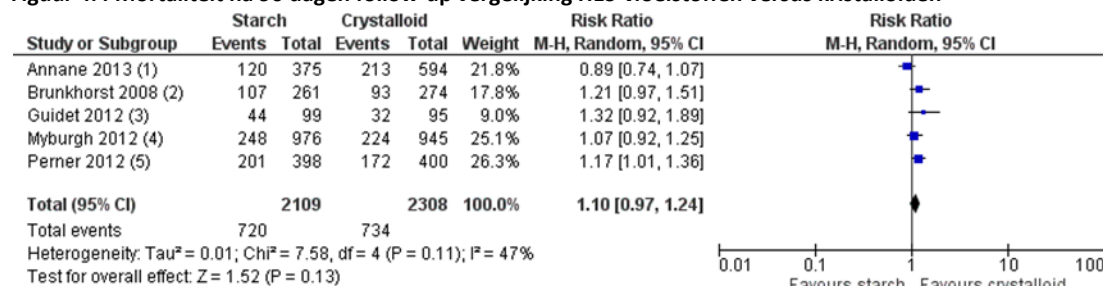


Footnotes

- (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; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 4.4 Mortaliteit na 90 dagen follow-up vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden



Footnotes

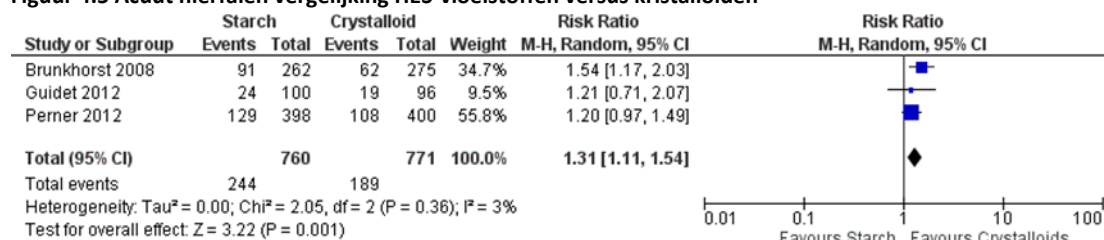
- (1) Sepsis subgroup: At 90 days. Colloid: HES. We combined two crystalloid groups: isotonic saline, and RL
- (2) At 90 days. Colloid: HES
- (3) At 90 days. Colloid: HES + crystalloid
- (4) At 90 days. Colloid: HES + NS
- (5) At 90 days. Colloid: HES

Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: 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 4.5). Guidet (2012) en Perner (2012) keken naar de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) classificatie voor de ernst van acut nierfalen, in de HES-groep kwam uiteindelijk meer AKIN III (meest ernstig) voor. Brunkhorst (2008) definieerde acut nierfalen als een verdubbeling in het baseline serum creatinine level of de noodzaak voor nierfunctievervangende therapie. Perner (2012) definieerde acut nierfalen als een renale SOFA-score ≥ 2 (plasma creatinine level $> 1,9$ mg per deciliter of urine < 500 ml per dag).

Figuur 4.5 Acut nierfalen vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden



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

Bewijskracht van de literatuur

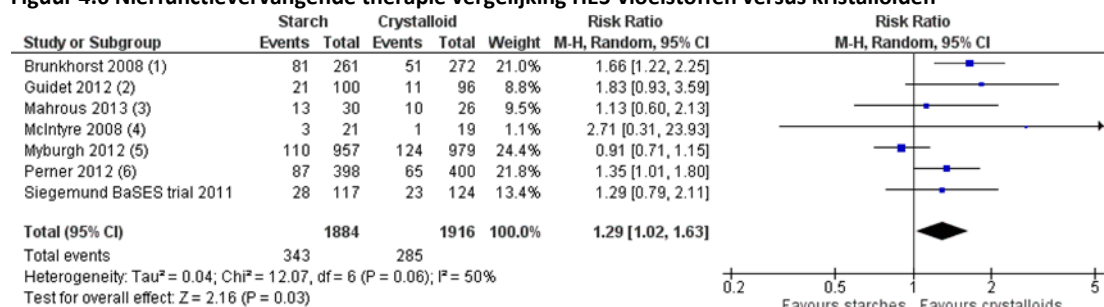
De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische trials start 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat acut nierfalen bij de vergelijking HES-vloeistoffen versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: ontbreken van blinding, colloïden werden 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 Nierfunctievervangende 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 nierfunctievervangende therapie. In totaal was de nierfunctievervangende 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 nierfunctievervangende 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 4.6).

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 4.6 Nierfunctievervangende 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; I²: 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 Verblifsduur IC/ziekenhuis

In totaal rapporteerden drie studies over verblifsduur 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 verblifsduren 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 verblifsduur, 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-verblifsduur (mean $15,4 \pm 11,1$ dagen versus $20,2 \pm 22,2$ dagen) en verblifsduur 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 verblifsduur 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 Rochwerg (2014) met één indirecte vergelijking werd een *NMA estimate* gevonden van 1,24 in het voordeel van kristalloïden met een wijd 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

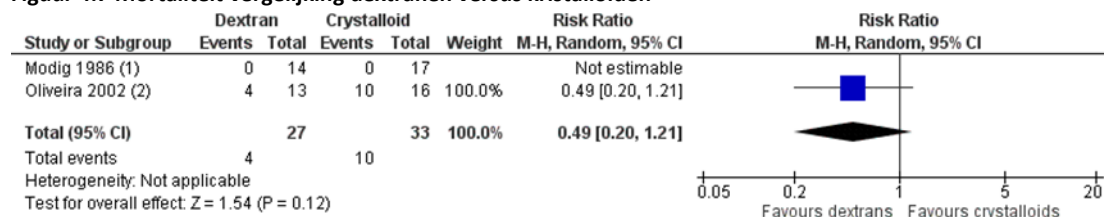
Voor de uitkomstmaten acuut nierfalen, nierfunctievervangende therapie, beademingsduur en IC en ziekenhuis verblijfsduur zijn geen studies geïnccludeerd.

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 4.7 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; I²: 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 geïnccludeerd.

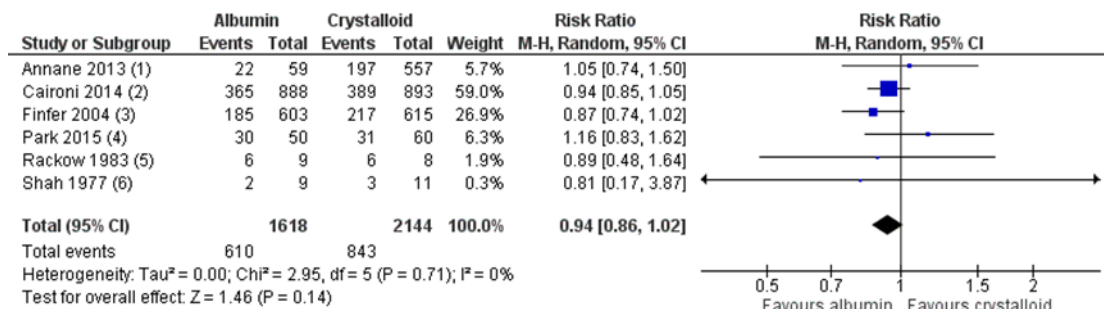
1.4. Albumine versus kristalloïden

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 4.8) In figuur 4.9 en 4.10 is de mortaliteit na 28 en 90 dagen gepresenteerd waarbij vergelijkbare resultaten werden gevonden.

In de netwerk meta-analyse van Rochweg (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 4.8 Mortaliteit tot einde follow-up vergelijking albumine versus kristalloïden

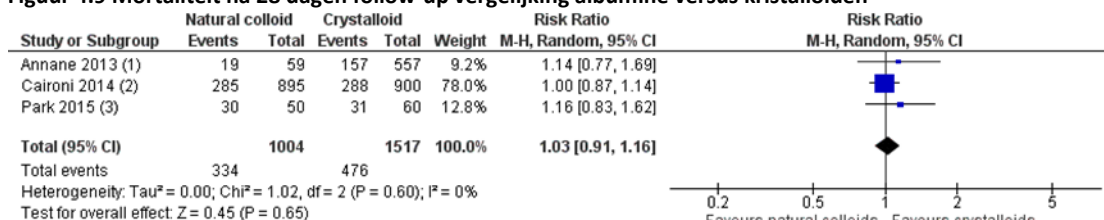


Footnotes

- (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; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 4.9 Mortaliteit na 28 dagen follow-up vergelijking albumine versus kristalloïden

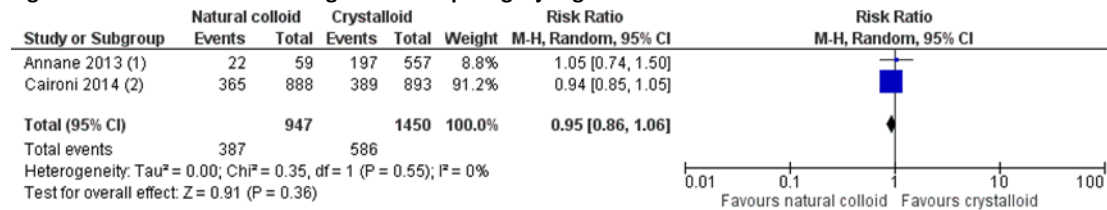


Footnotes

- (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; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 4.10 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; I²: 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 Acut nierfalen

Eén studie rapporteerde over acut 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

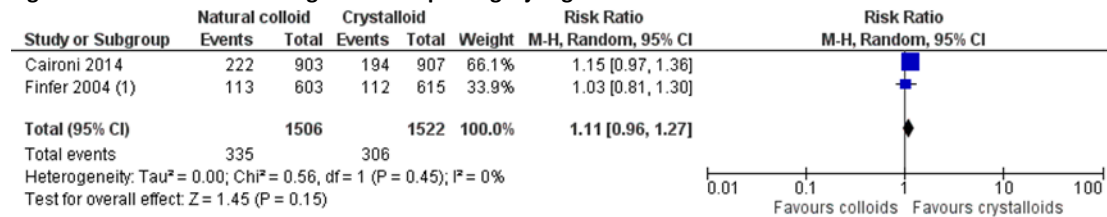
De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start ‘hoog’. De bewijskracht voor de uitkomstmaat acut nierfalen bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau vanwege de imprecisie. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE ‘redelijk’.

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 4.11)).

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 4.11 Nierfunctieervangende therapievergelijking albumine versus kristalloïden



Footnotes

(1) Sepsis subgroup

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

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor gerandomiseerde klinische studies start ‘hoog’. De bewijskracht voor de uitkomstmaat nierfunctieervangende therapie bij de vergelijking albumine versus kristalloïden is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoekopzet (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 Rochwerg (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 Rochwerg (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 Rochwerg (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 geïncludeerd.

Conclusies

1.1.1 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: mortaliteit

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Lewis, 2018; Rochweg, 2014)</i>
-----------------------	--

1.1.2 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: acuut nierfalen

Redelijk GRADE	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). <i>Bronnen: (Serpa-Neto, 2014)</i>
-----------------------	---

1.1.3 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: nierfunctievervangende therapie

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

1.1.4 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: beademingsduur

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Lewis, 2018; Brunkhorst, 2008)</i>
------------------------	--

1.1.5 HES-vloeistoffen versus kristalloïden: verblijfsduur IC/ziekenhuis

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Lewis, 2018; Brunkhorst, 2008; Guidet, 2012; McIntyre, 2008)</i>
-------------------	--

1.2.1 Gelatines versus kristalloïden: mortaliteit

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

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	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. <i>Bronnen: (Lewis, 2018; Caironi, 2004)</i>
-----------------------	---

1.5.1 HES versus albumine: mortaliteit

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

1.5.2 HES versus albumine: nierfunctievervangende therapie

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

1.5.3 HES versus albumine: overige uitkomstmaten

- GRADE	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.
----------------	--

1.6 HES versus dextranen: alle uitkomstmaten

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

1.7.1 HES versus gelatines: mortaliteit

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

1.7.2 HES versus gelatines: nierfunctievervangende therapie

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Rochweg, 2015)</i>
-------------------	--

1.7.3 HES versus gelatines: overige uitkomstmaten

- GRADE	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.
----------------	---

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 geïncludeerd.

Conclusies

2.1 Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden: mortaliteit

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Rochweg, 2014)</i>
-----------------------	--

2.2 Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden: nierfunctievervangende therapie

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Rochweg, 2014)</i>
-----------------------	---

2.3 Gebalanceerde kristalloïden versus ongebalanceerde kristalloïden: overige uitkomstmaten

- GRADE	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.
--------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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 dextraanbevattende 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 infuusvloeistoffen 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 infuusvloeistoffen reeds weinig gebruikt. Er zal vooral een afweging gemaakt moeten worden tussen gebalanceerde en ongebalanceerde kristalloïde infuusvloeistoffen.

Haalbaarheid en implementatie

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

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het gebruik van colloïde infuusvloeistoffen 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.

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.

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

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

Literatuur

- 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.
- Rochwerg 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.

Rochwerg 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Type resuscitatievloeistof	NIV	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NIV	-

Bijlagen bij module 4

Indicatoren

Niet van toepassing

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Gebruik kristalloïde infuusvloeistoffen voor de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock.</p> <p>Albumine heeft geen meerwaarde voor de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock, mede gezien de hogere kosten.</p> <p>Gebruik geen colloïde infuusvloeistoffen, anders dan albumine, voor de resuscitatie van patiënten met sepsis of septische shock.</p>	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NIV	-
Overweeg het gebruik van gebalanceerde kristalloïde infuusvloeistoffen bij de resuscitatie bij patiënten met sepsis of septische shock.	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NIV	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Lewis, 2018	Yes However, for the purpose of this guideline we only included papers with patients with sepsis, or where data of sepsis was separately presented	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes
Rochweg, 2014	Yes	Yes	No Excluded papers are not presented	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes
Rochweg, 2015	Yes	Yes	No Excluded papers are not presented	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes
Serpa-Neto 2014	Yes	Yes	No Excluded papers are not presented	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Lewis, 2018</p> <p>Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to February 2018</i></p> <p>A: Annane, 2013 B: Brunkhorst, 2008 C: Caironi, 2004 D: Dubin, 2010 E: Finfer, 2004 F: Guidet, 2012 G: Jie, 2015 H: Li, 2008 I: Lv, 2012 J: Mahrous, 2013 K: McIntyre, 2008 L: Modig, 1986 M: Myburgh, 2012 N: Oliveira, 2002 O: Park, 2015 P: Perner, 2012 Q: Rackow, 1983 R: Shah, 1977 S: Zhu, 2011</p> <p><u>Study design:</u> All RCT (parallel)</p>	<p>Inclusion criteria SR: -studies that compared a colloid (suspended in any crystalloid solution) versus a crystalloid -The following colloids: starches; dextrans; gelatins; albumin or fresh frozen plasma (FFP). We included crystalloids of different electrolyte compositions (isotonic or hypertonic). -parallel-design randomised controlled trials (RCTs) and quasi-randomised studies</p> <p>Exclusion criteria SR: -randomised cross-over trials -randomised cross-over trials -studies in which a colloid was given in both groups of participants -studies in which the colloid was given to replace a</p>	<p>Describe intervention: colloids</p> <p>A: colloids, any type from 4% gelatin, 5% albumin, dextrans, HES, 20% or 25% albumin; at discretion of local investigators; not > 30 mL/kg/d; median in first 7 days 2000 mL (IQR, 1000 mL-3502 mL; median 2 d duration B: 10% pentastarch; HES 200/0.5 with 0.9% NS; to achieve CVP 8 mmHg, MAP > 70 mmHG or central venous oxygen saturation > 70%; given for up to 96 h C: 20% albumin; 300 mL; fluids administered according to the “early-goal directed therapy” protocol; administered from day 1 until day 28 or ICU discharge to maintain serum concentration ≥ 30 g/L; given crystalloids whenever clinically</p>	<p>Describe control: crystalloids</p> <p>A: crystalloids, any type; at discretion of local investigator; median for first 7 days 3000 mL (IQR, 500 mL-5200 mL); median 2 d duration B: RL; to achieve CVP 8 mmHg, MAP > 70 mmHg or central venous oxygen saturation > 70%; given for up to 96 h C: no details of crystalloid solution or administration D: 0.9% saline; early goal directed therapy: administered to achieve CVP 8-12 mmHg, MAP > 65 mmHg, and ScVO₂ ≥ 70% E: 0.9% NaCl; volume determined</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: mortality at 28 and 90 days and at ICU and hospital discharge. B: mortality at 28 and 90 days C: mortality at 28 and 90 days D: mortality (time point not reported) E: mortality 28 days F: mortality 28 days G: mortality (time point unknown) H: mortality 28 days I: mortality (time point not reported) J: mortality 28 days, however, mortality data was not included from this report, which were reported as percentages; we could not be certain whether the data were for all randomised participants or whether some participant data were lost. K: mortality 28 days L: mortality (time point not reported)</p>	<p>See publication for outcome measures and effect size</p>	<p>Brief description of author’s conclusion</p> <p>Using starches, dextrans, albumin or FFP (moderate-certainty evidence), or gelatins (low-certainty evidence), versus crystalloids probably makes little or no difference to mortality. Starches probably slightly increase the need for blood transfusion and RRT (moderate-certainty evidence), and albumin or FFP may make little or no difference to the need for</p>

	<p>One quasi RCT (Modig, 1986)</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: ICU; France, Belgium, Canada, Algeria, Tunisia B: ICU; Germany C: ICU; Italy D: ICU; Argentina E: ICU; Australia and New Zealand F: Hospital; Germany and France G: Hospital; China H: Hospital; China I: Hospital; China J: Hospital; Saudi Arabia K: Hospital; Canada L: Hospital; Sweden M: ICU; Australia and New Zealand N: Hospital; Brazil O: Hospital; Brazil P: ICU; Denmark, Norway, Finland and Iceland Q: Hospital; USA R: Hospital; USA S: ICU; China</p> <p><u>Source of funding:</u> A: French Ministry of Health</p>	<p>known nutritional deficiency (for example, given for hypoalbuminaemia), or was given as a preloading solution before surgery.</p> <p>- studies in which fluids were given to people with head injury to control intracranial pressure.</p> <p><i>69 studies included For our purpose we only included studies with sepsis patients or for which separate sepsis data could be retrieved and with relevant outcomes for this review.</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N; mean age ± SD (Co/Cr)</u> A: 1414/1443 ; median (IQR): 63 (50-76) yrs / median (IQR): 50 (36-65) yrs (not only sepsis) Recruitment for the study was stopped early because study authors noted no difference mortality rates (pre-specified with triangular test)</p>	<p>indicated by attending physician D: 6% HES 130/0.4 (Voluven); early goal-directed therapy; administered to achieve CVP 8-12 mmHg, MAP > 65 mmHg, and ScvO2 ≥ 70% E: 4% albumin; volume determined by treating clinicians F: 6% HES 130/0.4; maximum dose 50 mL/kg/day on day 1, then 25 mL/kg/day from day 2-day 4; to ensure sufficient hydration, additional crystalloid infusions given in ratio of 1:2 G: HES 130/0.4 H-1: HES H-2: HES + HS I: HES 130/0.4 J: HES 130/0.4 (Voluven) K: pentastarch; after maximum dose given, open-label 500 mL boluses of NS given for remaining 12 h; thereafter type and quantity dictated by treating physician L: 0.5 L dextran 70 daily for 7-8 days after initial shock treatment</p>	<p>by treating clinicians F: 0.9% NaCl; maximum dose 50 mL/kg/day on day 1, then 25 mL/kg/day from day 2-day 4; to ensure sufficient hydration, additional crystalloid infusions given in ratio of 1:2 G: RL H-1: NS H-2: HS I: Ringer's Lactate (RL) J: RL K: Details: not stated, we have assumed from information in the study report that it was 0.9% NS; administered in 500 mL boluses according to prespecified algorithm; maximum of 28 mL/kg (or 3000 mL) during 12-h period; after maximum dose given, open-label 500 mL boluses of NS given for remaining 12 h;</p>	<p>M: mortality 28 days N: mortality (time point not reported) O: mortality (30 days, 90 days, in the ICU) P: mortality (at 28 days, and at 90 days) Q: mortality (within 24 h) R: mortality (time point not reported) S: mortality (time point not reported)</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: 0/0 B: 0/0 C: 0/0 D: 0/0 E: 26/41 losses- mostly because of withdrawal of surrogate consent F: 0/1 G: 0/0 H: 0/0 I: 0/0 J: not reported K: 0/0 L: 0/0 M: 142/116 (not only sepsis) N: 0/0 O: 0/0 P: 2/0 Q: 0/0 R: 0/0</p>	<p>renal replacement therapy (low-certainty evidence). Evidence for blood transfusions for dextran, and albumin or FFP, is uncertain. Similarly, evidence for adverse events is uncertain. Certainty of evidence may improve with inclusion of three ongoing studies and seven studies awaiting classification, in future updates.</p>
--	---	--	---	--	--	--

	<p>B: German Federal Ministry of Education and Research and by unrestricted grants from B Braun, HemoCue and Novo Nordisk</p> <p>C: Italian Medicines Agency</p> <p>D: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, Argentina</p> <p>E: Auckland District Health Board and the Health Research Council of New Zealand</p> <p>F: Fresenius Kabi, Germany. The pharmaceutical company was involved in the study design, analysis and preparation of the report</p> <p>G: None reported</p> <p>H: not reported in abstract</p> <p>I: not reported in abstract</p> <p>J: None reported</p>	<p>B: 262/275; 64.4 (± 13.3) yrs; 64.9 (± 14.1) years</p> <p>Study was stopped early, at the first planned safety analysis, because intensive insulin therapy was associated with a significantly increased rate of severe hypoglycemic events and a trend toward a prolonged stay in the ICU.</p> <p>C: 90s/907; median (IQR): 70 (57-77) yrs/ 69 (59-77) years</p> <p>D: 12/13; 62 (± 21) yrs/ 65 (± 12) yrs</p> <p>E: 3497/3500; 58.6 (± 19.1) yrs; 58.5 (± 18.7) yrs (not only sepsis)</p> <p>F: 100/ 96; 65.8 (± 15.4) yrs/ 65.9 (± 14.7) yrs</p> <p>G: 44/40; 65.7 (± 15.1) yrs / 64.7 (± 13.7) years</p> <p>H: 15/15; 44.8 (± 23.7) years (HES); 46.0 (± 22.2) years (HES with HS) /38.6 (± 19.5) years (NS); 50.2 (± 28.4) years (HS)</p> <p>I: 22/20; 65.7 (± 15.1) yrs/64.7 (± 13.7) yrs</p> <p>J: 30/26 ; age not reported (abstract only)</p> <p>K: 21/19 ; 63.1 (± 13.1) yrs/ 63.6 (± 16.3) yrs</p>	<p>M: 6% HES 130/0.4; treating clinicians determined the initial and subsequent volumes and the rate of administration of resuscitation fluid, depending on clinical signs and subsequent response to fluid administration; maximum dose of 50 mL/kg of body weight/h, followed by open-label 0.9% NS for remainder of 24-h period; for all fluid resuscitation in the ICU, until ICU discharge, death or 90 days after randomisation. study fluid was stopped in participants who were treated with any mode of RRT. In these participants, treatment with saline was recommended, but any other fluid, apart from HES, was permitted. The administration of resuscitation fluids outside the ICU was not controlled.</p> <p>N: 7.5% NaCl in dextran 8% 70; 250 mL; 10-min infusion via central venous catheter</p>	<p>thereafter type and quantity dictated by treating physician</p> <p>L: Ringer's acetate; 1.0 L-1.5 L Ringer's acetate for 7-8 days after initial shock treatment</p> <p>M: 0.9% NS; volume determined by treating clinicians.</p> <p>N: 0.9% NS; 250 mL; 10-min infusion via central venous catheter</p> <p>O: RL</p> <p>P: Ringer's acetate; 33 mL/kg/ ideal body weight; if doses > maximum daily dose were required then used unmasked Ringer's acetate</p> <p>Q: 5% human serum albumin; 250 mL every 15 min until WP = 15 mmHg; thereafter fluid given to maintain WP at 15 mmHg for next 24 h</p> <p>R: RL; to maintain stroke work index of left ventricle > 5 x 10</p>	<p>S: 0/0</p>		
--	--	--	--	---	----------------------	--	--

	<p>K: unrestricted funds from Bristol Myers Squibb and Edwards Life Sciences to conduct trial. Also unrestricted funds from Abbott Laboratories</p> <p>L: Swedish National Defense Research Institute, Swedish Association against Heart and Chest Diseases, and the Laerdal Foundation</p> <p>M: National Health and Medical Research Council of Australia, and by unrestricted grants from NewSouthWales Ministry of Health, and Fresenius Kabi (supplied study fluids and distributed them to sites).</p> <p>N: The Wellcome Trust</p> <p>O: none reported</p>	<p>L: 14/ 17; 37 (range 18-56) ; yrs/40 (range 22-60) yrs</p> <p>M: 3500/3500 ; 63.1 (± 17.0) yrs/ 62.9 (± 16.9) yrs (not only sepsis)</p> <p>N: 13/16 ; 43.7 yrs/47.9 yrs</p> <p>O: 50/60 ; 63 (range 57-70) yrs/ 61 (range 51-71) yrs</p> <p>P: 400/400 ; median (IQR): 66 (56-75) yrs/ median (IQR): 67 (56-76) yrs</p> <p>Q: 9/9 ; 78.7 yrs / 78.2 yrs</p> <p>R: 9/11 ; range: 19-71 yrs / 19-74 yrs</p> <p>S: 45/45 ; 59.9 (± 9.4) yrs / 59.4 (± 8.8) yrs</p> <p>Groups comparable at baseline?</p> <p>A: Yes</p> <p>B: Yes</p> <p>C: slight imbalance in the number of patients with organ dysfunction and values of central venous oxygen saturation</p> <p>D: Yes</p> <p>E: albumin group had a higher CVP at baseline</p> <p>F: Yes</p> <p>G: Largely comparable</p>	<p>O: albumin 4%; bolus of solution; started within 12 h of ICU admission</p> <p>P: 6% HES (Tetraspan) 130/0.4; 33 mL/kg/ideal body weight; if doses > maximum daily dose were required then unmasked Ringer's acetate</p> <p>Q: 6% hetastarch; 250 mL every 15 min until WP = 15 mmHg; thereafter fluid given to maintain WP at 15 mmHg for next 24 h</p> <p>R: 5% salt-poor albumin in RL alternated with equal volumes of RL; to maintain stroke work index of left ventricle > 5 x 10 dynes-cm/m² or pulmonary WP > 10 mmHg</p> <p>S-1: HES: RL followed by 500 mL 6% HES 130.0.4</p> <p>S-2: HES+HS: RL followed by 4 mL/kg 7.5% HS and 500 mL 6% HES 130/0.4</p>	<p>dynes-cm/m² or pulmonary WP > 10 mmHg</p> <p>S: RL only</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

	<p>P: Danish research Council. Study fluids supplied free of charge by B Braun</p> <p>Q: American Critical Care</p> <p>R: National Institute of General Medical Sciences</p> <p>S: none reported</p>	<p>H: Largely comparable</p> <p>I: No details. Abstract only</p> <p>J: No details. Abstract only</p> <p>K: Baseline characteristics were similar between groups with the exception of the need for organ support at baseline. Fewer patients in the saline group (versus pentastarch group) were on a vasopressor at baseline.</p> <p>L: Yes</p> <p>M: Yes</p> <p>N: participants in the colloids group were younger, with statistically significantly lower APACHE II scores.</p> <p>O: No details. Abstract only</p> <p>P: Yes</p> <p>Q: larger number of male participants in the colloids group. However, overall numbers of participants were few and we assumed that gender differences would not influence outcome data</p> <p>R: Yes</p> <p>S: Yes</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>Participant condition:</p> <p>A: acute hypovolaemia, sepsis, and trauma (only results of sepsis patients included)</p> <p>B: severe sepsis or septic shock</p> <p>C: severe sepsis</p> <p>D: sepsis</p> <p>E: various ICU admissions (to include trauma, sepsis, ARDS) (only results of sepsis patients included)</p> <p>F: severe sepsis</p> <p>G: septic shock</p> <p>H: septic shock</p> <p>I: severe sepsis or septic shock</p> <p>J: severe sepsis or septic shock</p> <p>K: septic shock</p> <p>L: severe traumatic shock</p> <p>M: requiring fluid resuscitation in the ICU (to include trauma, sepsis, brain injury) (only results of sepsis patients included)</p> <p>N: severe sepsis</p> <p>O: patients with cancer and septic shock</p> <p>P: severe sepsis</p> <p>Q: septic or hypovolaemic shock</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>R: severe multiple trauma and shock (SBP < 90 mmHg) S: severe sepsis</p> <p>Contamination of fluids between arms: A: 47.5% of participants in the crystalloid group were given colloids within 12 h before the start of the Study B: 26.6% of participants in the crystalloid group were given colloids during the study period C: In colloids group were given crystalloids whenever clinically indicated by attending physician D;- E: 3.9% of participants in the saline group were given albumin in the previous 72 h; this represents few participants and it is not likely to have introduced significant bias. However, some participants were given additional resuscitation fluids during the study period according to clinician</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>preference, and numbers for this were not reported.</p> <p>F:-</p> <p>G: Not much details, data from English abstract only. Article in Chinese.</p> <p>H: Not much details, data from English abstract and google translate. Article in Chinese</p> <p>I: Not much details, data from English abstract only. Article in Chinese</p> <p>J: Not much details, data from abstract only.</p> <p>K:-</p> <p>L: -</p> <p>M: 15% of participants in each group had HES before start of study</p> <p>N:-</p> <p>O: Not much details, data from abstract only.</p> <p>P: Most participants in each group received other fluids (study authors listed other fluids as crystalloids, nutrition, water, fluid with medications, synthetic colloids, and albumin);</p> <p>Q: -</p> <p>R:-</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		S: Not much details, data from English abstract only. Article in Chinese. See intervention arms.					
Rochweg, 2014	See publication for more detail						
Rochweg, 2015	See publication for more detail						
Serpa-Neto, 2014	See publication for more detail						

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Wittbrodt 2013	Voldoet niet aan PICO: QoL is geen relevante uitkomstmaat
Brunkhorst 2008	Wordt meegenomen via andere geïncludeerde systematische review
McIntyre 2008	Wordt meegenomen via andere geïncludeerde systematische review
Asfar 2017	Geen origineel onderzoek: correctie
Ichai 2003	Pdf (nog) niet beschikbaar, waarschijnlijk geen origineel onderzoek
Winters, 2017	Gegevens in systematische review zijn niet volledig en daardoor niet bruikbaar
Silversides, 2017	conservative fluid versus liberal fluid management, voor PICO 6B?
Owyang 2015	Geen origineel onderzoek: Commentaar
Lira 2014	Beschrijvende review
Jiang 2014	Overlap met andere reviews en voldoet niet goed aan PICO: Albumin versus other fluids
Zhong 2013	JA voor PICO 2
Leitch 2013	Overlap met andere reviews en voldoet niet goed aan PICO: Albumin versus other fluids
Tollefson 2012	Geen origineel onderzoek: Commentaar
Groeneveld 2011	Verouderde review, data niet bruikbaar
Delaney 2011	Verouderde meta-analyse, overlap met andere reviews
Cook 2004	Geen origineel onderzoek: Editorial
Hasibeder 2002	Geen origineel onderzoek: Commentaar
Osborn 2017	Beschrijvende review, voldoet niet aan PICO: over fluid bolus
Muller 2016	Voldoet niet aan PICO: geen relevante uitkomstmaten (endothelial damage and coagulation impairment)
Correa 2016	Beschrijvende review
Wiedermann 2015	Beschrijvende review
Correa 2015	Beschrijvende review
Perner 2014	Voldoet niet aan PICO: geen relevante uitkomstmaat (long-term mortality after 1 year)
Orbegozo 2014	Geen origineel onderzoek: beschrijft de CRYSTAL trial, Annane, 2013 (journal club)
Finfer 2015	Beschrijvende review
Cortes 2014	Geen origineel onderzoek: beschrijft de CRYSTAL trial, Annane, 2013 (journal club)
Banks 2014	Review van één paper (appraisal)
Myburgh 2013	Beschrijvende review
Finfer 2013	Beschrijvende review
Bagshaw 2013	Geen origineel onderzoek: beschrijft twee andere trials/commentary
Annane 2013	Wordt meegenomen via andere geïncludeerde systematische review
McIntyre 2012	Wordt meegenomen via andere geïncludeerde systematische review
Dubin 2010	Wordt meegenomen via andere geïncludeerde systematische review
Singh 2009	Beschrijvende review
Wagner 2008	Geen origineel onderzoek: Editorial
Xun Fang 2008	Voldoet niet aan PICO: geen relevante uitkomstmaten (cardiac function)
Thomas 2008	Geen origineel onderzoek: Commentaar
Fang 2008	Dubbelpublicatie
Kreimeier 2002	Geen origineel onderzoek: Commentaar
Bagshaw 2006	Beschrijvende review/editorial
Molnar 2004	Voldoet niet aan PICO: geen relevante uitkomstmaten (ITBVI, cardiac index, and oxygen delivery index)

Zoekverantwoording

PICO 1 en 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – oktober 2018	<p>1 exp SEPSIS/ or (Sepsis or sepsis or septic*).ti,ab. (196845)</p> <p>2 exp Fluid Therapy/ or (crystalloid* or fluid* or saline or (ringer adj2 lactate) or (hartmann adj2 solutation) or nacl or plasma* or hypertonic or isotonic).ti,ab. (1465600)</p> <p>3 exp *Resuscitation/ or resuscitation*.ti. (59120)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (687)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (528)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psyclit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (373549)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1801756)</p> <p>8 5 and 6 (37)</p> <p>9 5 and 7 (149)</p> <p>10 9 not 8 (119)</p> <p>11 8 or 10 (156)</p> <p>= 156</p>	286
Embase (Elsevier)	<p>('sepsis'/exp OR sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('crystalloid'/exp OR 'fluid therapy'/exp OR crystalloid*:ti,ab OR fluid*:ti,ab OR saline:ti,ab OR ((ringer* NEAR/2 lactate):ti,ab) OR ((hartmann* NEAR/2 solution):ti,ab) OR nacl:ti,ab OR plasma*:ti,ab OR hypertonic:ti,ab OR isotonic:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('resuscitation'/exp/mj OR resuscitation*:ti)</p> <p>AND</p> <p>(2000-2018)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>Gebruikte filters:</p> <p>Systematic Reviews:</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>= 37</p> <p>Randomized Controlled Trials:</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 188</p> <p>= 225</p>	

PICO 3

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – oktober 2018	<p>1 exp SEPSIS/ or (Sepsis or sepsis or septic*).ti,ab. (196845)</p> <p>2 exp Hydroxyethyl Starch Derivatives/ or (hes or haes or hetastarch* or hydroxyethyl starch* or hydroxy-ethylated starch* or hespan).ti,ab. (8157)</p> <p>3 exp *Resuscitation/ or resuscitation*.ti. (59120)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (93)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (79)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (373549)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1801756)</p> <p>8 5 and 6 (13)</p> <p>9 5 and 7 (38)</p> <p>10 9 not 8 (26)</p> <p>11 8 or 10 (39)</p> <p>= 39</p>	72
Embase (Elsevier)	<p>('sepsis'/exp OR sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('hetastarch'/exp OR hes:ti,ab OR haes:ti,ab OR hetastarch*:ti,ab OR 'hydroxyethyl starch*':ti,ab OR 'hydroxy-ethylated starch*':ti,ab OR hespan:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('resuscitation'/exp/mj OR resuscitation*:ti)</p> <p>AND</p> <p>(2000-2018)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><i>Systematic Reviews:</i></p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>= 15</p> <p><i>Randomized Controlled Trials:</i></p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 45</p> <p>= 60</p>	

Module 5 Parameters om vochttoediening te sturen

Uitgangsvragen

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

Inleiding

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 euvoemie 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 uitgangsadvis 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.

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.

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 (DO₂) 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

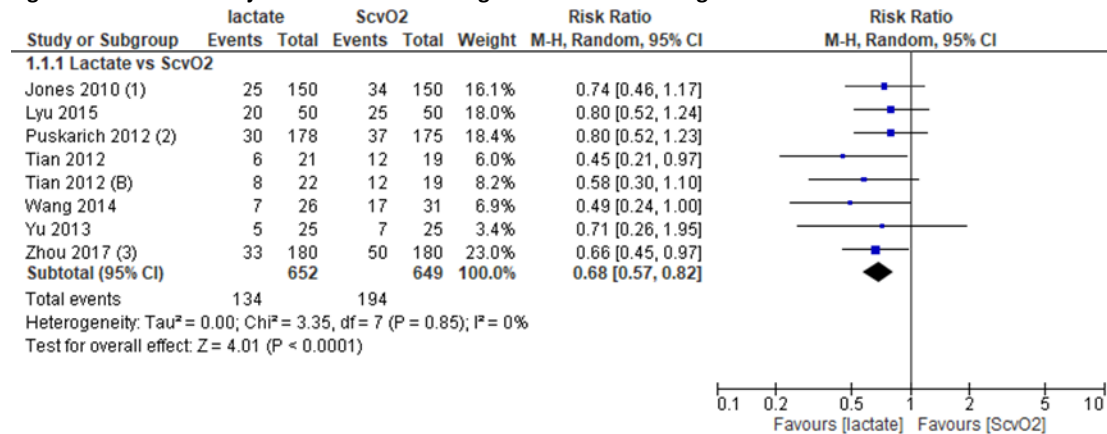
Uit de literatuur kwamen verschillende behandelstrategieën naar voren die gebaseerd zijn op microcirculatoire en cellulaire parameters.

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 5.1. Dit verschil is klinisch relevant.

Figuur 5.1 Mortaliteit bij lactaat- versus ScvO₂-gestuurde behandeling



Footnotes

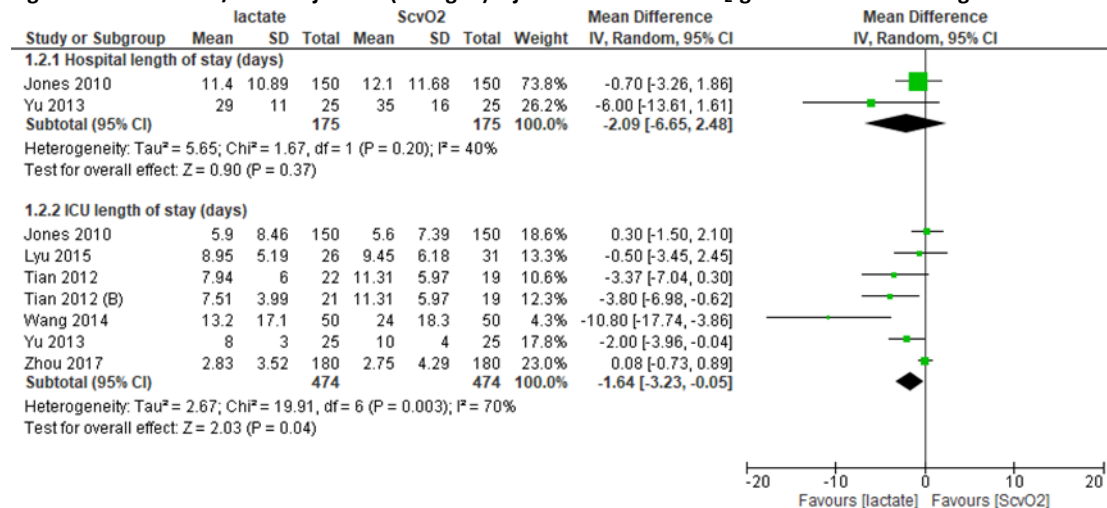
- (1) in-hospital mortality
- (2) in-hospital mortality
- (3) 60-day mortality

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 5.2). 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 5.2 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 DO₂

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 onderzoeksofzet (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 5.3 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 5.3 Parameters en streefwaarden gehanteerd als EGDT

	S(c)vO ₂ ≥ 70%	CVD 8-12 mm Hg	MAP ≥ 65 mm Hg	SBD ≥ 90 mm Hg	Urineproductie ≥ 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		
Alía, 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			

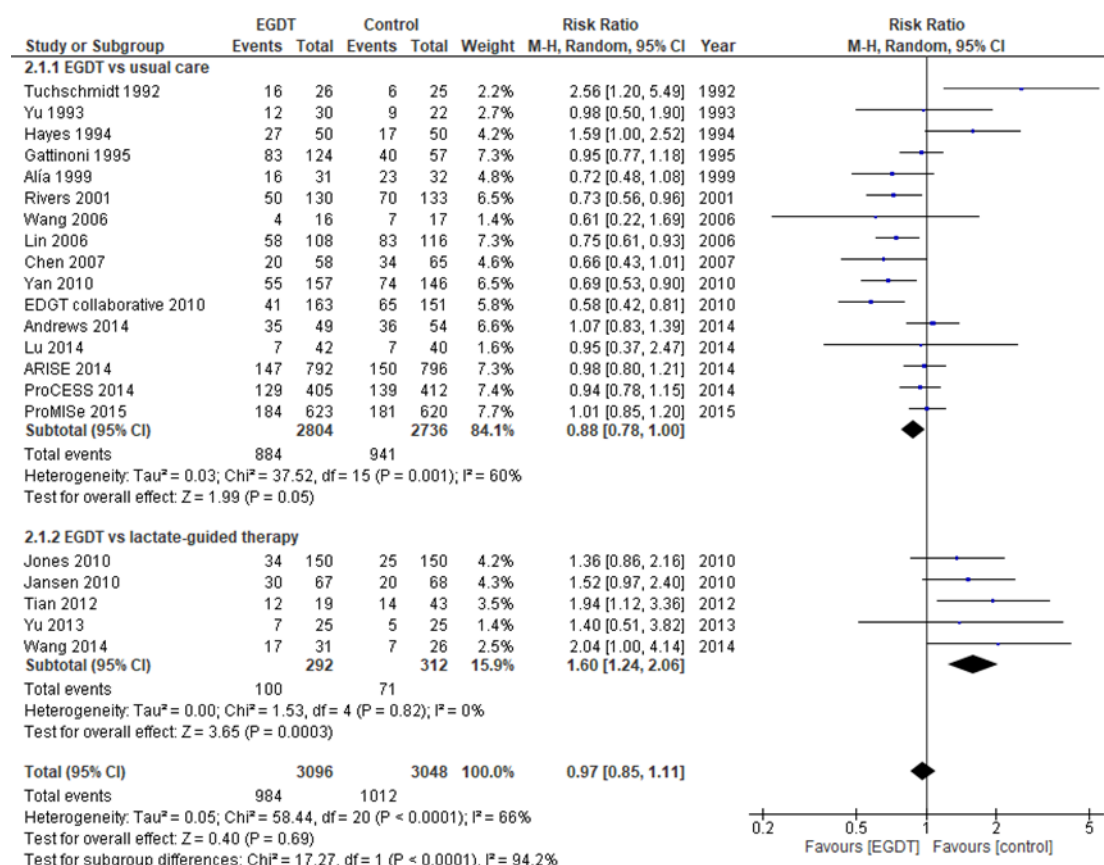
CVD: centraal veneuze druk; DO₂I: weefselzuurstofaanbod index; Hb: hemoglobine; ITBVI: intrathoracale bloedvolume index; JPG: jugulaire polsgolf; MAP: gemiddelde arteriële bloeddruk; SBD: systolische bloeddruk; ScvO₂: centraal veneuze zuurstofsaturatie; SvO₂: Gemengd veneuze zuurstofsaturatie; VO₂: zuurstofopname

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 5.4. Dit was een klinisch relevant verschil (Jones, 2010; Jansen, 2010; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014).

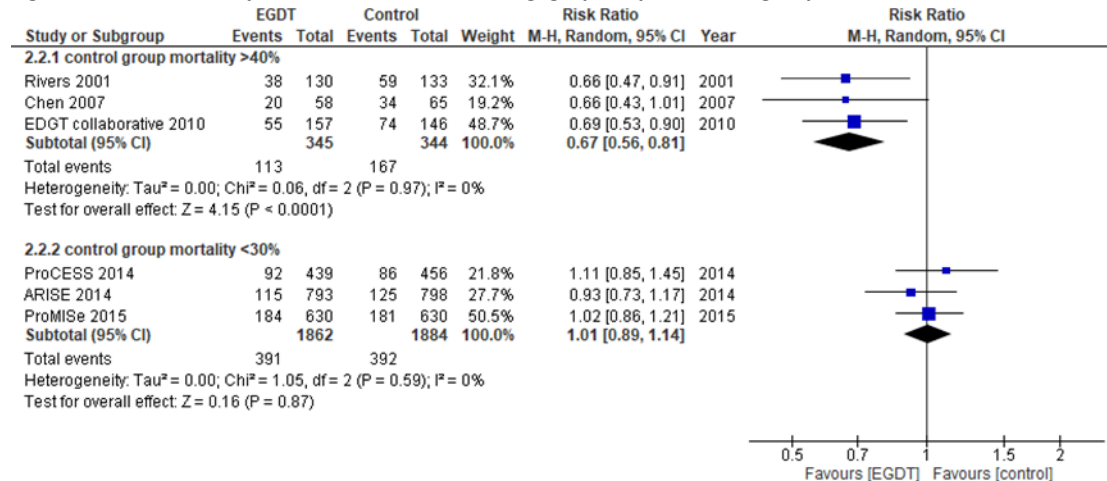
Figuur 5.4 Mortaliteit bij EGDТ versus standaard zorg of lactaatgestuurde therapie



EGDT: Early Goal-Directed Therapy; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: 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 5.2 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 5.5) 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 5.5 Mortaliteit bij EGDT versus standaard zorg, gesplitst per controlegroep mortaliteit

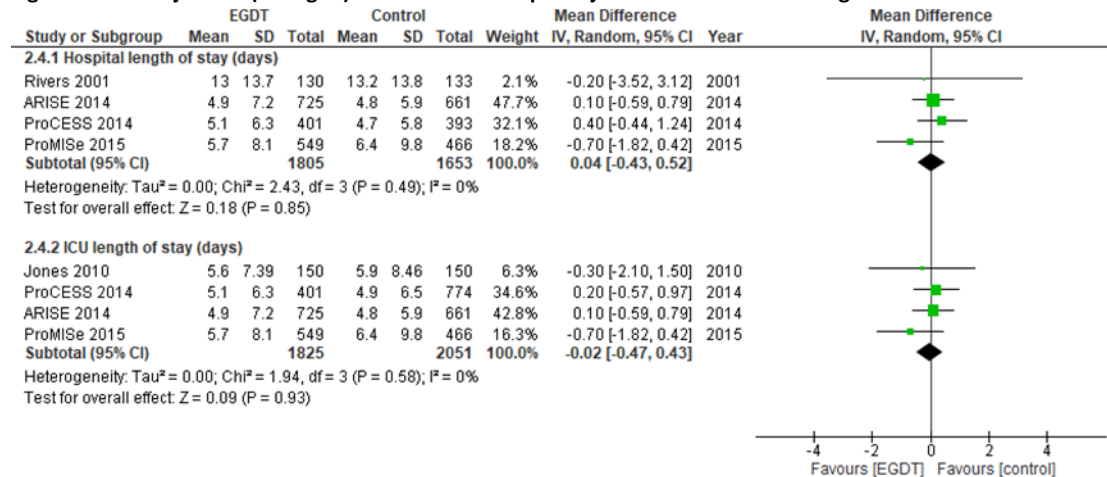


EGDT: Early Goal-Directed Therapy; Z: p-waarde van gepoolde effect; df: vrijheidsgraden; I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

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 5.6. 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 5.6 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.

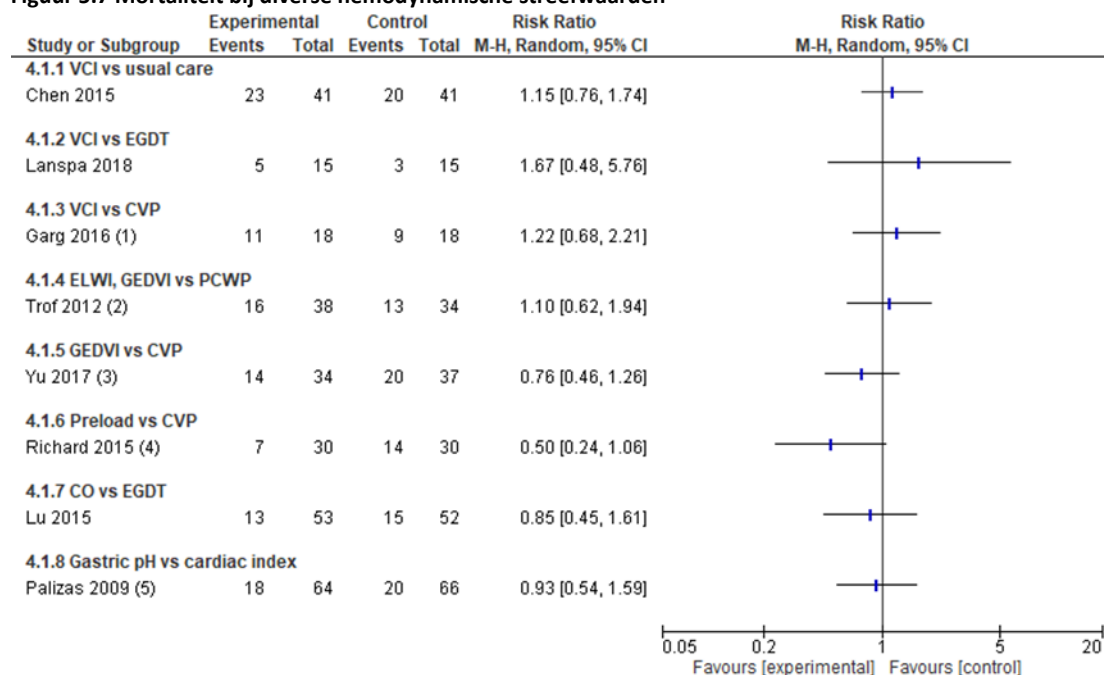
Bewijskracht van de literatuur

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 5.7 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)

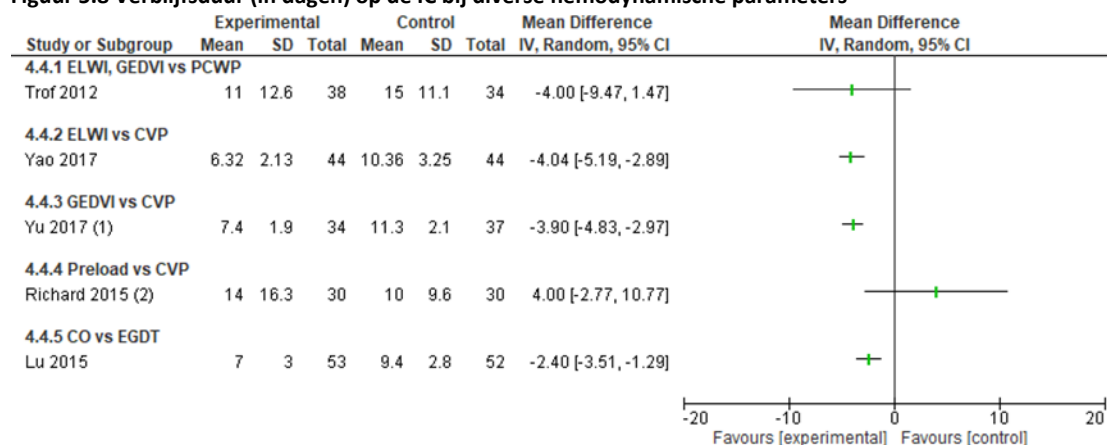
In figuur 5.7 is de mortaliteit van de afzonderlijke studies weergegeven. Geen van de verschillen waren statistisch significant. Bij een strategie van Chen (2015) om vloeistofoediening te minimaliseren ten opzichte van standaardzorg bij 82 patiënten met septische shock op de IC, werd de vloeistofresponsiviteit 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 5.8.

Figuur 5.8 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).

Conclusies

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

1.1 Mortaliteit

Redelijk GRADE	Lactaatgestuurde therapie resulteert waarschijnlijk in een lagere mortaliteit dan ScvO ₂ -gestuurde therapie in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Jones, 2010; Puskarich, 2012; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014; Lyu, 2015; Zhou, 2017)</i>
-----------------------	---

1.2 Verblijfsduur ziekenhuis/IC

Laag GRADE	Lactaatgestuurde therapie vermindert mogelijk de verblijfsduur op de IC ten opzichte van ScvO ₂ -gestuurde therapie in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Jones, 2010; Tian, 2012; Yu, 2013; Wang, 2014; Lyu, 2015; Zhou, 2017)</i>
-------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of lactaatgestuurde therapie de verblijfsduur in het ziekenhuis vermindert ten opzichte van ScvO ₂ -gestuurde therapie in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Jones, 2010; Yu, 2013)</i>
------------------------	--

Microcirculatie: skeletspieroxygenatie

1.3 Mortaliteit

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

1.4 Verblijfsduur IC

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Nardi, 2013)</i>
-------------------	---

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

1.6 Mortaliteit

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit tussen behandeling gestuurd op veno-arterieel CO ₂ /arterieel-centraal veneus zuurstofverschil en behandeling gestuurd op ScvO ₂ in patiënten met ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Su, 2018)</i>
-------------------	---

1.7 Verblijfsduur ziekenhuis/IC

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC tussen behandeling gestuurd op veno-arterieel CO ₂ /arterieel-centraal veneus zuurstofverschil en behandeling gestuurd op ScvO ₂ in patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Su, 2018)</i>
-------------------	---

Microcirculatoire en cellulaire parameters: PtcO₂ versus DO₂

1.8 Mortaliteit

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker of behandeling gestuurd op PtcO ₂ mortaliteit kan verminderen vergeleken met behandeling gestuurd op DO ₂ in beademde IC-patiënten met ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: Yu, 2007.</i>
------------------------	---

1.9 Verblijfsduur ziekenhuis/IC

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het verschil in verblijfsduur in het ziekenhuis of op de IC tussen behandeling gestuurd op PtcO ₂ en behandeling gestuurd op DO ₂ in beademde IC-patiënten met ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Yu, 2007)</i>
------------------------	---

EGDT versus standaard zorg

2.1 Mortaliteit

Redelijk GRADE	EGDT resulteert waarschijnlijk in een kleine, mogelijk onbelangrijke vermindering van mortaliteit ten opzichte van standaardzorg in patiënten met ernstige sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Tuchsmidt, 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>
-----------------------	--

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

2.2 Verblijfsduur in ziekenhuis of op IC

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Rivers, 2001; Jones, 2010; ARISE, 2014; ProCESS, 2014; ProMISe, 2015)</i>
-----------------------	---

Lactaat- versus EGDT-gestuurde therapie

2.1 Mortaliteit

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

MAP

3.1 Mortaliteit

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Asfar, 2014)</i>
-------------------	--

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Asfar, 2014)</i>
-----------------------	---

3.2 Verblijfsduur IC

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Asfar, 2014)</i>
-----------------------	--

Diverse hemodynamische parameters

4.1 Mortaliteit

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

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

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

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

4.2 Verblifsduur in ziekenhuis of op IC

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

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

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

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

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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 vormen 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 5.1). 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 5.3).

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 5.2).

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 5.4). 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 5.5) 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 geïncludeerde patiënten kan natuurlijk van deze regel worden afgeweken.

Voor alle overige parameters die vloeistofoediening kunnen sturen werd geen effect op mortaliteit gevonden (figuur 5.7). 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 geïncludeerd. 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.

Aanbevelingen

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').

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.

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.

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).

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.

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

Literatuur

- 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.
- Cioccari, 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
	NIV	2020	2025	Eens in vijf jaar	NIV	Grote trials over parameters om te sturen specifiek in sepsis populatie.

Bijlagen bij module 5

Indicatoren

Niet van toepassing.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>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')</p> <p>Evalueer het effect van de vloeistoftherapie binnen een uur na het starten.</p>	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NIV en andere relevante partijen	-
<p>Meet zo snel mogelijk lactaat bij verdenking op sepsis.</p> <p>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).</p>	< 1 jaar	Geen	-	De werkgroep realiseert zich dat het soms niet (direct) mogelijk is om een arterieel lactaat te meten (dit heeft de voorkeur, staat nu niet expliciet in de aanbeveling). In dat geval geeft de werkgroep de voorkeur aan het vlot afnemen van lactaat, boven het later of niet afnemen van een arterieel lactaat.	Verspreiden richtlijn	NIV en andere relevante partijen	-
Gebruik bij voorkeur geen andere parameters dan lactaat in aanvulling op standaardzorg om de vloeistofoediening van patiënten	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NIV en andere relevante partijen	-

met (verdenking op) sepsis of septische shock te sturen.							
--	--	--	--	--	--	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question: Which hemodynamic goals should be pursued in the treatment of severe sepsis or septic shock?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Pan, 2019	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p>Literature search up to February 2018</p> <p>A: Jones, 2010 B: Lyu, 2015 C: Puskarich, 2012 D: Tian, 2012 E: Wang 2014 F: Yu, 2013 G: Zhou 2017</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> Central South University Xiangya Hospital, Changsha, Hunan China</p> <p><u>Source of funding:</u> This work is partially supported by grants from The Provincial Science Foundation of Hunan</p> <p><u>Conflicts of interest:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> adults with sepsis, severe sepsis, or septic shock studies comparing combined lactate clearance-guided therapy with ScvO₂-guided therapy sufficient data available to calculate an relative ratio (RR) or mean difference (MD) with the 95% confidence interval outcome measures that included mortality incidences. <p><u>Exclusion criteria SR:</u> N.A.</p> <p><i>7 studies included</i></p> <p><u>Total N (intervention/control):</u> A: 300 (150/150) B: 100 (50/50)</p>	<p><u>Goals in lactate (LC) group:</u></p> <p>A: LC>10%/6 h; UP >0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg B: LC>10%/6 h; UP >0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg C: LC>10%/6 h D: LC>10%/6 h OR LC >30%/6 h; UP>0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg E: LC >50%/6 h; UP >0.5 mL/kg/h; MAP >65mmHg F: LC>10%/6 h; UP >0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg G: LC>30%/6h; CVP >8mmHg; MAP>65mmHg</p>	<p><u>Goals in ScvO₂>70% (control) group:</u></p> <p>A: ScvO₂>70%; UP>0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg B: ScvO₂>70%; UP>0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg C: ScvO₂>70% D: ScvO₂ >70%; UP >0.5 mL/kg/h; MAP >65mmHg E: ScvO₂>70%; UP>0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg F: ScvO₂>70%; UP>0.5 mL/kg/h; MAP>65mmHg G: ScvO₂>70%; CVP >8mmHg; MAP>65mmHg</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: in-hospital mortality B: 28-day mortality C: in-hospital mortality D: 28-day mortality E: 28-day mortality F: 28-day mortality G: 60-day mortality</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Unclear.</p> <p>Loss-to-follow-up: Not reported</p>	<p>1. In-hospital mortality (primary outcome). Risk ratio (95% CI): A: 0.74 (0.46, 1.09) B: 0.71 (0.47, 1.09) C: 0.80 (0.52, 1.23) D (1): 0.45 (0.21, 0.97) D (2): 0.58 (0.30, 1.10) E: 0.49 (0.24, 1.00) F: 0.71 (0.26, 1.95) G: 0.66 (0.45, 0.97)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.68 (0.56, 0.82) favouring LC. Heterogeneity (I²): 0%</p>	

	<p>The authors report no conflicts of interests.</p>	<p>C: 353 (178/175) D: 62 (43/19) E: 57 (26/31) F: 50(25/25) G: 360 (180/180)</p> <p>Age and sex were not reported in SR.</p>				<p><u>2. Hospital length of stay</u> Mean difference (95% CI): A: -0.70 (-3.26, 1.86) F: -6.00 (-13.61, 1.61)</p> <p>Pooled effect (random effects model): -1.24 (-3.66, 1.19) favouring LC. Heterogeneity (I²): 40%</p>	
						<p><u>3. ICU length of stay</u> Mean difference (95% CI): A: 0.30 (-1.50, 2.10) B: -0.50 (-3.45, 2.45) D (1): -3.37 (-7.04, 0.30) D (2): -3.80 (6.98, -0.62) E: -10.80 (-17.74, -3.86) F: -2.00 (-3.96, -0.04) G: 0.08 (-3.23, -0.05)</p>	

						Pooled effect (random effects model): -1.64 (-3.23, -0.05) favouring LC. Heterogeneity (I ²): 70%	
Lu, 2018	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p>Literature search up to February 2016</p> <p><i>EGDT versus usual care</i></p> <p>A: Rivers, 2001 B: Lin, 2006 C: Chen, 2007 D: Yan, 2010 E: Andrews, 2014 F: ARISE, 2014 G: ProCESS, 2014 H: ProMISe, 2015</p> <p><i>EGDT versus lactate clearance-guided therapy</i></p> <p>I: Jansen, 2010 J: Jones, 2010 K: Tian, 2012 L: Yu, 2013 M: Wang, 2014</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> Department of Blood Transfusion, Research</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u></p> <p>1. study population comprised adult patients with severe sepsis or septic shock;</p> <p>2. intervention group received a 6-hour protocol of EGDT;</p> <p>3. comparison group received usual care or lactate clearance-guided therapy.</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> N.A.</p> <p><i>13 studies included</i></p> <p><u>N, condition, care unit, mean age, sex</u></p> <p>A: 263, severe sepsis 47.1%, septic shock 52.9%, ED, age 67.1 ± 17.4, 50.8% male</p> <p>B: 224, septic shock, ICU, age 67.2 ± 15.0, 59.3% male</p> <p>C: 123, severe sepsis, ICU, age 51.3 ± 16.8, 66.2% male</p>	<p><u>Goals in EGDT group:</u></p> <p>A: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5, mL/kg/h</p> <p>B: CVP 8-12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>C: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>D: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>E: JVP ≥ 3 cm, MAP ≥ 65 mm Hg, Hb ≥ 7 g/dl</p> <p>F: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>G: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg,</p>	<p><u>Goals in control group:</u></p> <p>A: CVP 8-12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>B: usual care</p> <p>C: CVP 8-12 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>D: CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p> <p>E: usual care</p> <p>F: usual care</p> <p>G: usual care</p> <p>H: usual care</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 60 days B: hospital discharge C: ICU discharge D: ICU discharge E: 28 days F: 90 days G: 90 days H: 90 days</p> <p>I: Hospital discharge J: Hospital discharge K: 28 days L: 28 days M: 28 days</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) No incomplete data.</p> <p>Loss-to-follow-up: Not reported</p>	<p><u>1. all-cause mortality at final follow-up.</u> (primary outcome)</p> <p>Risk ratio (95% CI):</p> <p>A: 0.73 (0.56-0.96) B: 0.75 (0.61-0.93) C: 0.66 (0.43-1.01) D: 0.69 (0.53-0.90) E: 1.07 (0.83-1.39) F: 0.98 (0.80-1.21) G: 0.94 (0.78-1.15) H: 1.10 (0.85-1.20)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.87 (0.77-0.98) favouring EGDT. Heterogeneity (I²): 55%</p> <p>Differentiating per care unit: In ICU 0.72 (0.62-0.84) favouring EGDT.</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Brief description of author's conclusion</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially relevant to the research question)</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity;</p>

	<p>Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, China</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.</p> <p>The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.</p>	<p>D: 303, severe sepsis/septic shock, ICU, age 68.9 ± 15.6, 75.2% male E: 103, severe sepsis, ED, age 35.2 ± 1.3, 52.8% male F: 1588, septic shock, ED, age 62.7 ± 16.4, 60.2% male G: 817, septic shock, ED, age 60 ± 16.4, 52.8% male H: 1243, septic shock, ED, age 66.4 ± 14.6, 57% male I: 135, severe sepsis 51.1%, septic shock 48.9%, ICU, age 62.0 ± 18.0, 62% male J: 300, severe sepsis 18.4%, septic shock 81.6%, ED, age 61.6 ± 17.6, 53% male K: 62, Septic shock, ICU, 46.2 ± 16.3, sex not reported L: 50, severe sepsis 31%, septic shock 69%, ICU, age 59.0 ± 18.0, 76% male M: 57, septic shock, ICU, age 52.0 ± 19.0, 61.3% male.</p>	<p>MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h H: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h I: SaO₂ ≥ 92%, CVP 8-12 mm Hg, MAP 65-90 mm Hg, HR < 100/min, UO ≥ 0.5 mL/kg/h, Hb ≥ 7 g/dl J: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h K: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h L: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h M: ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p>	<p>I: LC ≥ 20%, SaO₂ ≥ 92%, CVP 8-12 mm Hg, MAP 65-90 mm Hg, HR < 100/min, UO ≥ 0.5 mL/kg/h, Hb ≥ 7 g/dl J: LC ≥ 20%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h K: LC ≥ 10% or 30%, ScvO₂ ≥ 70%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h L: LC ≥ 10%, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h M: Lactate < 2 mmol/L, CVP 8-12 mm Hg, SBP ≥ 90 mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, UO ≥ 0.5 mL/kg/h</p>		<p>Heterogeneity (I²): 0% In ED 0.96 (0.86-1.06) favouring EGDT. Heterogeneity (I²): 21% I: 1.52 (0.97-2.40) J: 1.36 (0.86-2.16) K: 1.94 (1.12-3.36) L: 1.40 (0.51-3.82) M: 2.04 (1.00-4.14)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.60 (1.24-2.06) favouring lactate-guided therapy. Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Differentiating per care unit: In ICU 1.71 (1.27-2.31) favouring lactate-guided. Heterogeneity (I²): 0% In ED 1.36 (0.86-2.16) favouring lactate-guided (only 1 study).</p>	<p>explained versus unexplained (subgroupanalysis)</p>
--	---	---	---	---	--	--	--

		Groups were comparable at baseline.				<p><u>2. Total volume of intravenous fluid in the first 6 hours.</u> Mean difference (95% CI): A: 1.48 (0.82-2.14) F: 0.25 (0.11-0.39) G: 0.53 (0.27-0.78) H: 0.20 (0.05-0.35)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.44 (0.18-0.71) favouring usual care. Heterogeneity (I²): 83%</p> <p><u>3. Red-cell transfusion</u> Risk ratio (95% CI): A: 3.15 (2.19-4.51) F: 1.94 (1.43-2.64) G: 1.77 (1.20-2.60) H: 2.30 (1.44-3.67) Pooled effect (random effects model): 2.22 (1.72-2.88) favouring usual care.</p>	
--	--	-------------------------------------	--	--	--	---	--

						<p>Heterogeneity (I²): 47%</p> <p><u>4. Vasopressor infusion</u> Risk ratio (95% CI): A: 0.92 (0.63-1.35) F: 1.15 (1.07-1.24) G: 1.25 (1.09-1.42) H: 1.14 (1.02-1.28) Pooled effect (random effects model): 1.16 (1.10-1.23) favouring usual care. Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>5. Dobutamine use</u> Risk ratio (95% CI): A: 18.42 (2.49-135.95) F: 5.58 (3.72-9.19) G: 7.27 (2.88-18.39) H: 4.72 (3.08-7.23) Pooled effect (random effects model): 5.45 (4.14-7.41) favouring usual care.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						Heterogeneity (I ²): 0%
Chen, 2017	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p>Literature search up to August 2016</p> <p>A: Tuchs Schmidt, 1992 B: Yu, 1993 C: Hayes, 1994 D: Gattinoni, 1995 E: Alía, 1999 F: Wang, 2006 G: The EDGT Collaborative Group, 2010 H: Lu, 2014</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> Sichuan University, Chengdu, Sichuang; Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi; Third Military Medical University, Chongqing, China</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> This research was supported by the Foundation of the Health and Family</p>	<p>Inclusion criteria: 1. Adult patients with severe sepsis and septic shock, treating with EGDT methods; 2. We used the standard EGDT, which was defined as a protocol resuscitation in accord with achieving specific therapeutic results in terms of CVP (8-12mmHg), MAP (65-90mmHg), UO (≥ 0.5 mL/kg/h), and continuous monitoring to keep ScvO₂ ($\geq 70\%$). 3. Usual care or other protocols were adopted in the control group based on the included trials. 4. We set the primary outcome measure as all-cause mortality at the early period for patient treatment during hospitalization (hospital or ICU mortality). All-cause mortality was defined as the time from the trial randomization to death from any cause.</p>	<p><u>Goals in EGDT group:</u></p> <p>A: CI>6 L/min/m², SBP>90 mm Hg B: DO₂I>600 mL/min/m², SBP>100 mm Hg C: CI>4.5 L/min/m², DO₂I>600 mL/min/m², VO₂>170 mL/min/m² D: CI>4.5 L/min/m² or SvO₂$>70\%$, MBP>65 mm Hg, CVP 8–12 mm Hg, UO>0.5 mL/kg/hr E: DO₂I>600 mL/min/m², MBP>60 mm Hg F: CVP 8–12 mm Hg, MAP>65 mm Hg, ScvO₂$>70\%$, UO>0.5 mL/kg/hr, ScvO₂$>70\%$</p>	<p><u>Goals in control group:</u></p> <p>A: CI>3 L/min/m², SBP>90 mm Hg B: DO₂I 450–550 mL/min/m² C: Usual care D: CI 2.5–3.5 L/min/m², MBP>65 mm Hg, CVP 8–12 mm Hg, UO>0.5 mL/kg/hr E: DO₂I>330 mL/min/m², MBP>60 mm Hg F: Usual care G: CVP 8–12 mm Hg, MAP >65 mm Hg, SBP>90mmHg, UO>0.5 mL/kg/hr H: CVP 8–12 mm Hg, MAP >65 mm Hg, ScvO₂$>70\%$, UO>0.5 mL/kg/hr</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: hospital discharge B: 30 days C: hospital discharge D: 180 days E: ICU discharge F: 14 days G: 28 days H: hospital discharge</p> <p>Loss-to-follow-up: Not reported</p>	<p><u>Hospital/ICU mortality at final follow-up</u> (primary outcome) Risk ratio (95% CI): A: 2.56 (1.20-5.49) B: 1.00 (0.51-1.94) C: 1.59 (1.00-2.52) D: 0.95 (0.77-1.17) E: 0.72 (0.48-1.08) F: 0.61 (0.22-1.69) G: 0.58 (0.42-0.81) H: 0.95 (0.37-2.47)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.96 (0.71-1.30) favouring EGDT. Heterogeneity (I²): 68%</p>

	<p>Planning Commission Research Project of Jiangxi Province (grant no. 530096).</p> <p>The authors declare no potential conflicts of interest.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> Non-RCTs or conference abstracts</p> <p>17 studies were included. (10 were overlapping with SR Lu, 2018)</p> <p><u>N, condition, care unit</u> (age and sex not described)</p> <p>A: 51, septic shock, ICU B: 52, septic shock, ICU C: 100, septic shock, ICU D: 181, septic shock, ICU E: 63, septic shock, ICU F: 33, septic shock, ICU G: 314, severe sepsis and septic shock, ICU H: 82, septic shock, ICU</p>	<p>H: ITBVI 850-1500 mL/m², MAP≥65 mmHg</p>				
Jiang, 2016	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p>Literature search up to April 2015</p> <p>A: ARISE, 2014 B: ProCESS, 2014 C: ProMISe, 2015</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> Several institutes in Italy</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients with severe sepsis or septic shock. 2. EGDT versus usual care <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p>4 studies were included, 3 of which were overlapping with other SRs.</p>	<p>Details of the included studies are described under the SR by Lu, 2018</p>	<p>Details of the included studies are described under the SR by Lu, 2018</p>	<p>Details of the included studies are described under the SR by Lu, 2018</p>	<p><u>Hospital length of stay</u></p> <p>Mean difference (95% CI):</p> <p>A: 0.10 (-0.59-0.79) B: 0.40 (-0.44-1.24) C: -0.70 (-1.82-0.42)</p> <p>Pooled effect: see below</p>	

	<u>Source of funding and conflicts of interest:</u> none declared	Details of the included studies are described under the SR by Lu, 2018					
Coccolini, 2016	SR and meta-analysis of RCTs Literature search up to 2016 A: Rivers, 2001 B: ARISE, 2014 C: ProCESS, 2014 D: ProMISe, 2015 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Several institutes in Italy <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> none declared	<u>Inclusion criteria:</u> Studies analyzing patients with early septic shock randomly assigned to receive either EGDT or standard care. <u>Exclusion criteria:</u> Not reported 4 studies were included, 3 of which were overlapping with other SRs. Details of the included study are described under the SR by Lu, 2018	Details of the included study are described under the SR by Lu, 2018	Details of the included study are described under the SR by Lu, 2018	Details of the included study are described under the SR by Lu, 2018	<u>Hospital length of stay</u> Mean difference (95% CI): -0.50 (-1.39-0.39) Pooled effect (random effects model) including Jiang, 2016: 0.04 (-0.43-0.52) favouring usual care. Heterogeneity (I ²): 0%	
Angus, 2015	SR and meta-analysis of RCTs Literature search up to 2016 A: ARISE, 2014 B: ProCESS, 2014 C: ProMISe, 2015 D: Jones, 2010 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u>	<u>Inclusion criteria:</u> RCTs conducted in adult or paediatric patient populations with septic shock that compared EGDT with either usual care or another resuscitation strategy that did not incorporate EGDT. <u>Exclusion criteria:</u> Studies reporting only physiological end-points,	Details of the studies are described under the SR by Lu, 2018	Details of the studies are described under the SR by Lu, 2018	Details of the studies are described under the SR by Lu, 2018	<u>ICU length of stay</u> Mean difference (95% CI): A: 0.10 (-0.59-0.79) B: 0.20 (-0.57-0.97) C: -0.70 (-1.82-0.42) D: -0.30 (-2.10-1.50))	

	<p>Multi-center from USA, UK, Australia</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> none declared</p>	<p>solely descriptive or non-randomised and any studies published before 2000.</p> <p>11 studies were included</p> <p>Details of the relevant included study are described under the SR by Lu, 2018</p>				<p>Pooled effect (random effects model): -0.02 (-0.47-0.43) favouring EGDT. Heterogeneity (I²): 0%</p>	
Simpson, 2016	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p>Literature search up to May 2015</p> <p>A: Rivers, 2001 B: Chen, 2007 C: EGDT collaborative, 2010 D: ProCESS, 2014 E: ARISE, 2014 F: ProMISe, 2015</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> OpenMetaAnalysis from Kansas University School of Medicine – Wichita, Kansas, USA</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> We included trials that randomly allocated patients to EGDT. We required EGDT to include goals for central venous pressure and central venous oxygen saturation (ScvO2) and for goals to be completed within 6 hours. We did not require blinding of participants.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> None.</p> <p>6 studies were included</p> <p>Details of the studies are described under the SRs by Lu, 2018 and Chen, 2017</p>	<p>Details of the studies are described under the SRs by Lu, 2018 and Chen, 2017</p>	<p>Details of the studies are described under the SRs by Lu, 2018 and Chen, 2017</p>	<p>Details of the studies are described under the SRs by Lu, 2018 and Chen, 2017</p>	<p><u>Mortality</u> Subgroups were made based on mortality in the control group (values were slightly different than in other SRs).</p> <p>RR (95% CI) with >40% mortality in the control group: A: 0.66 (0.47-0.91) B: 0.66 (0.43-1.01) C: 0.69 (0.53-0.90)</p> <p>Pooled, random effects model: 0.67 (0.56-0.81) favouring EGDT. Heterogeneity (I²): 0%</p>	

	<p>This project was supported by the Department of Internal Medicine at the Kansas University School of Medicine – Wichita</p> <p>Conflict of interest: not specified.</p>					<p>RR (95% CI) with <30% mortality in the control group: D: 1.11 (0.85-1.45) E: 0.93 (0.73-1.17) F: 1.02 (0.86-1.21)</p> <p>Pooled, random effects model: 1.01 (0.89-1.14) Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Pooled effect total: 0.85 (0.71-1.02) favouring EGDT Heterogeneity (I²): 64%</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

Research question: Which hemodynamic goals should be pursued in the treatment of severe sepsis or septic shock?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Asfar, 2014 SEPSISPAM ClinicalTrials .gov number NCT01149278	Type of study: RCT Setting and country: multicentre, open-label trial in 29 centers in France Funding and conflicts of interest: Supported by the French Ministry of Health. Dr. Asfar reports receiving lecture fees from LFB; Dr. Meziani, receiving grant support from LFB; Dr. Mira, receiving honoraria and travel support from LFB and Eisai and honoraria from AstraZeneca; Dr. Weiss, receiving lecture fees from Gore; Dr. Gonzalez, receiving travel support from Merck Sharp and Dohme and Novartis; and Dr. Mercat, receiving grant support from Covidien, Maquet, and General Electric, consulting fees from Air Liquide Medical Systems, and fees for serving on a	Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: 75% <u>Inclusion criteria:</u> Older than 18 years of age, septic shock that was refractory to fluid resuscitation, if they required vasopressors at a minimum infusion rate of 0.1 µg per kilogram per minute, and if they were evaluated within 6 hours after the initiation of vasopressors. <u>Exclusion criteria:</u> Legal protection, no affiliation with the French health care system, pregnancy, recent participation in another biomedical/ interventional study with mortality as the primary end point, or an investigator's decision not to resuscitate. <u>N, age, sex:</u> Intervention: 388, 65±13, 68.8% male	Intervention goals: targeting a mean arterial pressure of 80 to 85 mm Hg	Control goals: targeting a mean arterial pressure of 65 to 70 mm Hg	<u>Length of follow-up:</u> 90 days <u>Incomplete outcome data:</u> Not described	28-day mortality (primary outcome) Risk ratio (95% confidence interval) 1.08 (0.89, 1.30) favouring low MAP. P=0.57 90-day mortality Risk ratio (95% CI) 1.04 (0.88, 1.22) favouring low MAP. P=0.74 Cumulative fluid intake (5 days) Mean difference (95% CI) 0.50 (-0.37, 1.37) favouring low MAP. P=0.89 ICU length of stay Risk ratio (95% CI) 0.00 (-1.31, 1.31). P=0.60	

	steering committee from Faron Pharmaceuticals and being named as an inventor on a patent related to methods of evaluating a patient for positive end-expiratory pressure therapy (US 12/834,354), which is to be licensed to General Electric.	Control: 388, 65±15, 64.4% male Groups were comparable at baseline					
Chen, 2015 NCT 02473718	Type of study: RCT pilot Setting and country: Academic tertiary care hospital, Washington University School of Medicine, USA. Funding and conflicts of interest: No funding was received for this study. No conflict of interest declared. M. H. K. is supported by the Barnes-Jewish Hospital Foundation.	Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: 70% <u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with septic shock who presented to the medical ICU; septic shock as the primary cause of hypotension and hypotension necessitating vasoactive drugs that persisted for at least 12 h after initial adequate IV fluid administration and at the time of enrolment. <u>Exclusion criteria:</u> Prior enrolment in the study, age <18 years, presence of end-stage renal disease necessitating hemodialysis or peritoneal dialysis as an outpatient immediately prior to admission, pregnancy, or	Intervention (TFM): Fluid challenge by passive leg raise, or, if the primary team had already decided to administer a fluid bolus or perform an RBC transfusion, this was used in lieu of a passive leg raise. Fluid responders received fluid resuscitation, fluid non-responders received targeted fluid minimization	Control: Usual care.	<u>Length of follow-up:</u> 28 days <u>Loss-to-follow-up:</u> None <u>Incomplete outcome data:</u> None	<u>1. In-hospital mortality</u> Intervention: 56.1%, usual care: 48.8%, P=0.51 RR (95% CI): 1,15 (0.76, 1.74) favouring usual care. <u>2. Cumulative study fluid (day 5, ml)</u> I: 6244±2512; C: 8690±6656; P=0.26 Mean difference (95% CI) -2446.00 (-4950.36, 58.36)	Kleine populatie

		goals of care consistent with comfort measures only. <u>N, age, sex:</u> I: 41, 58 years old, 49% male. C: 41, 60 years old, 51% male. Groups were comparable at baseline					
Garg, 2016	Type of study: RCT pilot Setting and country: Prospective, randomized study was carried out in the ICU at Harna University of Health Sciences, Rohtak, Haryana, India Funding and conflicts of interest: No financial support, no conflicts of interest.	Condition: septic shock Domain: ICU <u>Ventilated: all</u> <u>Inclusion criteria:</u> Two out of four criteria for systemic inflammatory response syndrome, probable or suspected septic etiology, systolic blood pressure <90 mmHg or mean arterial pressure (MAP) <70 mmHg despite adequate fluid challenge (20 ml/kg of normal saline infused over half hour), and positive pressure ventilation. <u>Exclusion criteria:</u> Pregnancy or other causes of raised intra-abdominal pressure, patients in whom USG could not be done because of poor echo window or dressings, acute coronary syndrome, cardiac dysrhythmias (as a primary diagnosis), congestive heart failure, pulmonary embolism,	Intervention (IVC CI) goals: MAP ≥65 mmHg IVC CI <20%	Control (CVP) goals: MAP ≥65 mmHg CVP >12 mmHg	<u>Length of follow-up:</u> 28 days <u>Loss-to-follow-up:</u> None <u>Incomplete outcome data:</u> None	<u>Mortality (28 days)</u> I: 11/18 (61%) C: 9/18 (50%) RR (95% CI): 1.22 (0.68, 2.21)	Kleine populatie en beduidend jonger dan in andere studies.

		<p>status asthmaticus, contraindication to central venous catheterization, burn injury, requirement of immediate surgery, and do-not-resuscitate status</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 18, 37.4±15.5, 56% male C: 18, 44.5±18.7, 44% male Groups were comparable at baseline</p>					
Kuan, 2016	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Open-label, single-center study from the ED of National University Hospital, a tertiary university-affiliated hospital in Singapore</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work was supported by the National University Health System Clinician Research Grant (FY2011) and the National Medical Research Council New Investigator Grant (NIG11may049) to Dr. Kuan. Dr. Kuan reports receiving grant support from the National Medical Research Council</p>	<p>Condition: severe sepsis or septic shock Domain: ED Ventilated: 15%</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with a serum lactate level greater than or equal to 3 mmol/L with suspected infection and fulfilled at least 2 systemic inflammatory response syndrome criteria: (1) body temperature greater than 38.3 or less than 36.0°C; (2) pulse rate greater than 90 beats/min; (3) respiratory rate greater than 20 breaths/min or PaCO₂ less than 32 mm Hg; and (4) WBC count greater than 12.0*10⁹/L or less than 4.0*10⁹/L.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p>Intervention: ΔSVI ≤ 10% and 65 ≤ MAP < 90 mm Hg. (ΔSVI, Change in stroke volume index)</p>	<p>Control: Usual care, MAP greater than or equal to 65 mm Hg</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p>1. Primary outcome: <u>Lactate clearance</u> greater than 20% at 3 hours after the commencement of resuscitation. Risk ratio (95% CI): 0.96 (0.77, 1.19) favouring intervention.</p> <p>2. <u>Hospital mortality</u> I: 8/31 (13.1%) C: 6/61 (9.8%) Risk ratio (95% CI): 1.33 (0.49, 3.61) favouring control</p> <p>3. <u>ICU mortality</u> I: 6/22 (27.3%) C: 4/23 (17.4%) Risk ratio (95% CI): 1.57 (0.51, 4.82) favouring control</p>	

	<p>Transition Award. Dr. Lu's institution (Singapore Clinical Research Institute) received funding from the National University Health System Clinician Research Grant (FY2011) in statistical analysis and preparation of the article.</p> <p>Cheetah Medical did not participate in the design of the study or the decision to submit this article for publication.</p>	<p>pregnancy, younger than 21 years, prisoners, do-not-attempt resuscitation status, known severe aortic insufficiency or severe anatomic abnormalities of the thoracic aorta, requirement for immediate surgery, previous above- or below-knee amputation, inability to do passive leg raising (eg, ankylosis of hip joint, severe sciatica), and treating physician deemed aggressive care unsuitable; individuals who received or were receiving β-agonist therapy within the last 4 hours, those who received 200 mL of crystalloids out-of-hospital, those unable to provide informed consent, and a primary diagnosis of trauma, burns, active seizures, acute cerebral vascular accident, acute coronary syndrome, status asthmaticus, major cardiac arrhythmias, active gastrointestinal hemorrhage, seizure, or drug overdose.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 61, 66.6\pm14.9, 50.8% male C: 61, 64.3\pm14.6, 65.6% male</p>				<p><u>4. 28-day mortality</u> I: 6/61 (9.8%) C: 6/61 (9.8%) Risk ratio (95% CI): 1.00 (0.34 to 2.93)</p> <p><u>5. ICU length of stay (h)</u> I: 96.0 (IQR 72.0 to 120.0) C: 96.0 (IQR 60.0 to 144.0) Mean difference (95% CI): 0 (-35.0, 42.0)</p> <p><u>6. hospital length of stay (days)</u> I: 7.0 (IQR 3.0 to 12.0) C: 7.0 (IQR 4.0 to 14.0) Mean difference (95% CI): 0 (-3, 3)</p>	
--	---	---	--	--	--	--	--

		Groups were comparable at baseline					
Lanspa, 2018	<p>Type of study: RCT (pilot)</p> <p>Setting and country: single-center feasibility RCT in Utah, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: The Easton Family Fund and Intermountain Research and Medical Foundation provided funding for this research. Neither body had any role in study design, implementation, data interpretation or manuscript preparation.</p> <p>The authors declare that they have no competing interests</p>	<p>Condition: septic shock Domain: ICU/ED Ventilated: 20%</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> adult patients with septic shock and either the presence of or intention to place a central venous catheter and an arterial catheter.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients who were moribund, pregnant, incarcerated, or for whom immediate surgery was planned; patients in whom the protocol could not be performed either due to clinician or patient directives, or in patients with chest or abdominal pathology that would prevent a limited TTE.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 15, 69±11.9, 47% male. C: 15, 64±19.6, 53% male. Groups were comparable at baseline.</p>	<p>Intervention (ECHO) goals:</p> <p>Assessment consisted of measuring a lactate and performing a focused TTE to assess the inferior vena cava (IVC) collapsibility and myocardial function.</p> <p>1. MAP ≥ 65 mmHg If not, IVC was assessed by ECHO for collapsibility (collapsing if the maximum diameter was < 5 mm or if vena cava collapsibility index (VCCI), defined as the difference in diameter during a respiratory cycle divided by the maximum diameter, was > 50%). Collapsing: fluid, not collapsing: norepinephrine.</p> <p>2. Lactate clearance > 10% If not, assessment of myocardial dysfunction by ECHO. If so, adjustment of MAP with norepinephrine or dobutamine.</p>	<p>Control (EGDT) goals:</p> <p>CVP 8-12 mmHg MAP ≥ 65 mmHg ScVO2 ≥ 70%.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><u>Mortality (28 days)</u> I: 5/15 (33%) C: 3/15 (20%) P=0.68 RR (95% CI): 1.67 (0.48, 5,76)</p> <p>No experimental separation was observed in this randomized, controlled feasibility trial. Early lactate clearance, coupled with substantial fluid administration before randomization, suggests that patients were already resuscitated before arrival in the ICU.</p>	Kleine populatie
Lu, 2015	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: single-center study in</p>	<p>Condition: severe sepsis or septic shock Domain: ICU/ED Ventilated: 74%</p>	<p>Intervention (PiCCO) goals:</p>	<p>Control (EGDT) goals:</p> <p>CVP 8-12 mmHg MAP ≥ 65 mmHg</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Unclear</p>	<p><u>1. Hospital mortality</u> Intervention 13/53 (24.5%)</p>	

	<p>Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, China</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors have no conflict of interest to declare. The authors thank Medjaden Bioscience Limited for assisting in the preparation of this manuscript. This work was supported by funding from "333 high-level personnel training project" in Jiangsu Province.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients 18 years or older that had been diagnosed with septic shock: systolic blood pressure less than 90 mm Hg, a systolic blood pressure decrease greater than 40 mm Hg, or less than 2 SDs below normal for age in the absence of other causes of hypotension.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with myocardial infarction, pregnancy, immune-suppressive therapy, patients that were terminally ill, or that had ever received fluid resuscitation in another hospital.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 53, 60.8±15.1, 66% male C: 61.5±14.4, 63% male</p> <p>Groups were comparable at baseline</p>	<p>Treatment with the improved sepsis bundles was guided by PiCCO measurements. However, patients received interventions with vasoactive drugs, antibiotics, and oxygen therapy following the same guidelines as the control group.</p> <p>PiCCO: Pulse-indicated continuous cardiac output</p>	<p>urinary production ≥ 0.5 mL/kg/h ScVO₂ ≥ 70%.</p>	<p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p>Control 15/52 (28.8%) RR (95% CI) 0.85 (0.45, 1.61) favouring PiCCO P=0.617</p> <p><u>2. ICU mortality</u> Intervention 11/53 (20.8%) Control 13/52 (25%) RR (95% CI) 0.83 (0.41, 1.68) favouring PiCCO P=0.604</p>	
Nardi, 2013	<p>Type of study: RCT (pilot)</p> <p>Setting and country: single-centre, randomised, nonblinded pilot trial at the ICU of Raymond Poincaré Hospital, Garches, France</p>	<p>Condition: severe sepsis or septic shock Domain: ICU Ventilated: some, number not specified</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Subjects with suspected or confirmed source of</p>	<p>Intervention goals:</p> <p>In addition to control goals, Skeletal Muscle Tissue Oxygenation (StO₂) was increased to 80% or higher in at least 2 muscular sites by</p>	<p>Control goals:</p> <p>CVP 8-12 mm Hg MBP 65-80 mm Hg ScVO₂≥70%</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p>	<p><u>1. mortality (28 days)</u> I: 5/15 (33%) C: 4/15 (27%) RR (95% CI) 1.25 (0.41, 3.77) favouring control. P=1.0</p>	Kleine populatie

	<p>Funding and conflicts of interest: Funding not described. The authors have no conflicts of interest to disclose.</p>	<p>infection, 18 years of age or older, with two or more Systemic Immune Response Syndrome criteria, and one of the following signs of hypoperfusion: (1) systolic blood pressure of 90 mmHg or less; (2) arterial lactates of 4 mmol/l or more; (3) mottled skin; (4) urine output of less than 30 ml/h for at least 1 h; and (5) mental confusion.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> pregnant women, brain dead patients, and the decision to withhold or withdraw life-supporting treatments</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 15, 59±15, 73% male. C: 15, 63±15, 67% male. Groups were comparable at baseline</p>	<p>transfusion and/or dobutamine infusion</p>		<p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><u>2. mortality at discharge</u> I: 6/15 (40%) C: 4/15 (27%) RR (95% CI) 1.83 (0.39, 8.57) favouring control. P=0.7</p> <p><u>3. ICU length of stay (days)</u> Mean difference (95% CI) -4.50 (-25.1, 16.1) favouring experimental intervention. P=0.7</p> <p><u>4. Cumulative fluid loading (ml)</u> Mean difference (95% CI) 137 (-452, 726) favouring control intervention. P=0.17</p>	
<p>Nardi, 2018 NCT 00167596.</p>	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: multicentre, randomised, non-blinded phase II/III trial in France (2x), Greece, Spain and Germany.</p> <p>Funding and conflicts of interest:</p>	<p>Condition: severe sepsis or septic shock Domain: ICU Ventilated: all (?)</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with suspected or confirmed sources of infection, 18 years or older, two or more of the Systemic Immune Response Syndrome criteria and exhibited at least</p>	<p>Intervention goals: In addition to control goals, Skeletal Muscle Tissue Oxygenation (StO₂) was increased to 80% or higher in at least 2 muscular sites by transfusion and/or dobutamine infusion</p>	<p>Control goals: CVP 8-12 mm Hg MBP 65-80 mm Hg ScVO₂≥70%</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><u>Mortality (30 days)</u> I: 17/54 (32%) C: 15/49 (31%) RR (95% CI) 1.03 (0.58, 1.83) favouring control. P=0.9</p>	

	<p>Funded by University of Versailles SQY, Assistance Publique Hôpitaux de Paris and Hutchinson Technology. The authors have no conflicts of interest to disclose.</p>	<p>one of the following signs of tissue hypoperfusion: (1) a systolic blood pressure of 90 mm Hg or less; (2) arterial lactate level of 4 mmol/L or more; (3) mottled skin; (4) urine output below 30 mL/hour for at least 1 hour; and (5) altered mental status.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Pregnant women, brain-dead patients and patients who decided to withhold or withdraw from life-supporting treatments.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 54, 65.6±16, 67% male. C: 49, 60.8±18, 67% male. Groups were comparable at baseline</p>				<p><u>Mortality pooled with pilot</u> (28/30 days): RR (95% CI) 1.07 (0.64, 1.79) favouring control</p>	
Palizas, 2009	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: 6 closed intensive care units from Chile, Argentina and Brazil.</p> <p>Funding and conflicts of interest: The study was funded by institutional (departmental) grants for each participating center. The authors declare that they</p>	<p>Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: not reported</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with septic shock according to the ACCP/SCCM Consensus Conference within 48 hours of ICU admission were considered and selected if they were in a 12-hour time window.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p>Intervention (gastric tonometry):</p> <p>All patients were initially treated to normalize macrohemodynamic parameters for 2 to 4 hours, especially a MAP ≥70 mm Hg</p> <p>Subsequently, therapy aimed at a gastric mucosal pHi of 7.32 or greater</p>	<p>Control (cardiac index):</p> <p>All patients were initially treated to normalize macrohemodynamic parameters for 2 to 4 hours, especially a MAP ≥70 mm Hg</p> <p>Subsequently, therapy aimed at a cardiac</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><u>1. 28-day mortality</u> Gastric tonometry 30.3%, cardiac index 28.1%. P = 0.98 RR (95% CI) 0.90 (0.42, 1.92) favouring cardiac index group.</p> <p><u>2. ICU length of stay</u> Gastric tonometry 12.6 ± 8.2 versus. cardiac index 16 ± 12.4 days, P = 0.07</p>	

	have no competing interests.	Terminal illness with the patient expected to die within 28 days, irreversible neurologic impairment, and contraindication for nasogastric tube placement. <u>N, age, sex:</u> I: 64, 59.9±15.9, 52% male. C: 66, 57.4±15.9, 64% male. Groups were comparable at baseline		index of 3.0 L/min/m ² or more		Mean difference (95% CI) -3.40 (-7.00, 0.20)	
Richard, 2015 NCT 01972828	Type of study: RCT Setting and country: Single-center trial at the ICU in a hospital in Lyon, France. Funding and conflicts of interest: This study was funded by the following grant: Appel d'offre jeune chercheur 2005 des Hospices Civils de Lyon, Lyon France. The authors declare that they have no competing interests	Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: 77% <u>Inclusion criteria:</u> 18 years or older with septic shock, who had received intravascular fluid loading of at least 25 mL.kg-1 body weight, with hypotension onset less than 6 hours before inclusion. An amendment to the original protocol extended the time from hypotension onset to 12 hours after inclusion of the first three patients. <u>Exclusion criteria:</u> pregnancy, acute coronary syndrome, acute cerebral event during the previous 30 days, cardiogenic pulmonary edema, contraindication to central venous or femoral	Intervention goals: Preload dependence-driven fluid management. PPV<13% ΔSVI<10% 65≤MAP≤75 mm Hg Ht>20% 2.5≤CI≤3 L/min/m ²	Control goals: CVP-driven fluid management CVP≥8 mm Hg 65≤MAP≤75 mm Hg Ht>20% 2.5≤CI≤3 L/min/m ²	<u>Length of follow-up:</u> 28 days <u>Loss-to-follow-up:</u> None <u>Incomplete outcome data:</u> None	<u>1. Mortality (28 days)</u> RR (95% CI): 0.50 (0.24, 1.06) favouring preload strategy. P=0.10 <u>2. ICU length of stay (days)</u> Mean difference (95% CI) 4.00 (-2.77, 10.77). P=0.55	

		<p>artery catheterization, uncontrolled haemorrhage, burn injury on more than 20% of the body surface, trauma, requirement for immediate surgery or radiological procedure, previous inclusion in present study, inclusion in another randomized controlled trial during the same ICU stay, advance directives to withhold or withdraw life-sustaining treatment, lack of written informed consent by patient or next of kin, lack of affiliation to social security as required by French regulation, patient under a legal protective measure.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 30, 65 years old, 70% male. C: 30, 64 years old, 73% male. Groups were comparable at baseline.</p>					
Su, 2018	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: multicenter study from ICUs at 14 hospitals in China</p> <p>Funding and conflicts of interest: No funding applicable. All of the authors declare</p>	<p>Condition: severe sepsis or septic shock Domain: ICU Ventilated: not specified</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> 2 or more of the following signs during their 1st 24h of ICU stay: i) temperature >38 °C or <36°C; ii) pulse rate >90</p>	<p>Intervention (P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂) goals:</p> <p>P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ target value was set at ≤ 1.8.</p> <p>Volume responsiveness assessment was performed if the P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ did not</p>	<p>Control (ScvO₂) goals:</p> <p>Venous oxygen saturation (ScvO₂) ≥70%.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 60 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p><u>1. Mortality (28 days)</u> I: 32/114 (29.6%) C: 25/114 (24.0%) RR (95% CI): 1.28 (0.81, 2.02) favouring ScvO₂. P=0.35</p> <p><u>2. Mortality (60 days)</u> I: 38/114 (33.3%) C: 39/114 (34.2%)</p>	

	<p>that they have no competing interests</p>	<p>beats/min; iii) respiratory rate >20 breaths/min or hyperventilation with partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂) <32 mmHg; iv) white blood cell count >12,000 μL⁻¹ or <4000 μL⁻¹; v) and >10% immature cells. Sepsis with sepsis-induced organ dysfunction/tissue hypoperfusion or persistently low BP following the administration of intravenous fluids was required.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> i) <18 years of age; ii) pregnant or lactating women; iii) Exhibited central venous or arterial catheter contraindications; iv) were invasive/noninvasive ventilator-dependent with a cardiac function level of IV according to the standard of New York Heart Disease Academy (NYHA), had severe liver failure (Child C grade), were on long-term blood / peritoneal dialysis therapy or were receiving long-term immune suppression therapy (radiotherapy and chemotherapy); v) had an end-stage malignant tumor; vi) died within 24 hours of admittance to the ICU,</p>	<p>reach 1.8. Fluid resuscitation was continued if positive; otherwise inotropic agents were used. Oxygen consumption reduction was also considered, including lowering the body temperature, sedatives and analgesia.</p>		<p>None</p>	<p>RR (95% CI): 0.97 (0.68, 1.40) favouring P(v-a)CO₂/C(av)O₂. P=0.89</p> <p><u>3. ICU length of stay (days)</u> I: 6 (IQR 4-13) C: 7 (IQR 3-15) Mean difference (95% CI): -1.00 (-3.04, 1.04) favouring P(v-a)CO₂/C(av)O₂. P=0.89</p> <p><u>4. Hospital length of stay (days)</u> I: 16 (IQR 8-32) C: 18 (IQR 8-33) Mean difference (95% CI): -2.00 (-6.71, 2.71) favouring P(v-a)CO₂/C(av)O₂. P=0.6</p>	
--	--	--	--	--	-------------	---	--

		<p>refused to participate in the study, or stopped treatment during the period of observation; or vii) exhibited other factors that may have affected assessments of the relevant monitoring indicators.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 114, 63±17, 56% male. C: 114, 62±17, 69% male. Groups were comparable at baseline.</p>					
<p>Trof, 2012</p> <p>NL 14119.029.06</p>	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Prospective, randomized, nonblinded clinical trial conducted in intensive care units (ICUs) of a university hospital and a large teaching hospital in The Netherlands.</p> <p>Funding and conflicts of interest: This study has been supported by an unrestricted research grant by Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany. Dr. Trof received an unrestricted research grant from Pulsion Medical Systems,</p>	<p>Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: all</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Septic shock was defined by shock plus two or more of the following for systemic inflammatory response syndrome criteria: abnormal body temperature (>38°C, <36°C), tachycardia (>90 beats/min), mechanical ventilation, and abnormal white blood cell counts (≤4 or ≥12 * 10⁹/L or >10% immature bands) plus a clinically evident and/or microbiologically proven focus on infection.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p>Intervention (TPTD) goals: EVLW≥10mL/kg GEDVI≥850mL/m²</p> <p>TPTD: transpulmonary thermodilution EVLW: extravascular lung water index; GEDWI: global end-diastolic volume index</p>	<p>Control (PAC) goals: PCWP≥18 mmHG, PEEP<10cmH₂O or PCWP≥20 mmHG, PEEP≥10cmH₂O</p> <p>PAC: pulmonary artery catheter; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PEEP: positive end-expiratory pressure</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><u>1. ICU length of stay (days)</u> I: 11 (IQR 17) C: 15 (IQR 15) Mean difference (95% CI): -4.00 (-9.47, 1.47) favouring TPTD. P=0.39</p> <p><u>2. Hospital length of stay (days)</u> I: 27 (IQR 42) C: 25 (IQR 25) Mean difference (95% CI): 2.00 (-9.68, 13.68) favouring PAC. P=0.60</p> <p><u>3. Mortality (28 days)</u> I: 16/38 (42%) C: 13/34 (38%)</p>	

	Germany. The remaining authors have not disclosed any potential conflicts of interest.	Age <18 or >80 yrs, pregnancy, preterminal illness with life expectancy <24 hrs, therapeutic hypothermia after cardiac arrest, traumatic brain injury, absence of mechanical ventilation, known (unrepaired) cardiac or vascular aneurysms, bifemoral vascular surgery, known pulmonary hypertension (defined as mean pulmonary artery pressure >50 mm Hg), or absence of informed consent. <u>N, age, sex:</u> I: 38, 67±19, 53% male. C: 34, 67±15, 53% male. Groups were comparable at baseline.				RR (95% CI): 1.10 (0.62, 1.94) favouring PAC. P=0.87	
Yao, 2017	Type of study: RCT Setting and country: Hospital in Shandong, China Funding and conflicts of interest: Not stated.	Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: all (?) <u>Inclusion criteria:</u> Septic shock. <u>Exclusion criteria:</u> Not described. <u>N, age, sex:</u> I: 44, 64±9, 52% male. C: 44, 63±7, 55% male. Groups were comparable at baseline.	Intervention (PiCCO) goals: ELWI 7-10 ml/kg ITBI 850-1000 ml/m ² ELWI: extra lung water index	Control goals: CVP 8-12 mm Hg	<u>Length of follow-up:</u> Not described <u>Loss-to-follow-up:</u> Not described <u>Incomplete outcome data:</u> Not described	<u>1. ICU length of stay (days):</u> I: 6.32±2.13 C: 10.36±3.25 P<0.05 Mean difference (95% CI): -0.40 (-0.50, -0.30) <u>2. Fluid volume (ml):</u> I: 1734±253 C: 2135±205 P<0.05 Mean difference (95% CI):	

						-0.40 (-0.50, -0.30)	
Yu, 2007	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: prospective randomized trial in a hospital in Hawaii.</p> <p>Funding and conflicts of interest: This study was supported by a grant from The Queen Emma Research Fund, Honolulu, Hawaii. Conflict of interest not stated.</p>	<p>Condition: severe sepsis or septic shock Domain: ICU Ventilated: all</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients 18 years or older fulfilling the criteria of severe sepsis and septic shock undergoing pulmonary artery catheter insertion.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not described.</p> <p><u>N, age, sex:</u> I: 39, 61±18, 62% male. C: 30, 67±16, 57% male. Groups were comparable at baseline.</p>	<p>Intervention (PtcO₂) goals:</p> <p>SBP ≥ 100 mmHg Urine output > 0.5 mL/kg/h Lactate level normal or decreasing</p> <p>OCT ≥ 40 mmHg Baseline PtCO₂ ≥ 30 mmHg</p>	<p>Control (DO₂) goals:</p> <p>SBP ≥ 100 mmHg Urine output >0.5 mL/kg/h Lactate level normal or decreasing</p> <p>Age > 75: DO₂ > 450 mL/min/m² SVO₂ ≥ 70%</p> <p>Age ≤ 75: DO₂ > 600 mL/min/m² SVO₂ ≥ 70%</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days?</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><u>1. Mortality (28 days?)</u> I: 5/39 (13%) C: 12/30 (40%) P=0.02 RR (95% CI): 0.32 (0.13, 0.81)</p> <p><u>2. ICU length of stay (days)</u> I: 17±14 C: 19±16 P=0.59 Mean difference (95% CI): -2.00 (-9.22, 5.22)</p> <p><u>3. Hospital length of stay (days)</u> I: 35±26 C: 43±36 P=0.31 Mean difference (95% CI): -8.00 (-23.25, 7.28)</p>	
Yu, 2017	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: single-center, prospective, randomized, controlled trial at Northern Jiangsu People's Hospital, China.</p> <p>Funding and conflicts of interest:</p>	<p>Condition: septic shock Domain: ICU Ventilated: all</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> (1) patient had COPD-associated septic shock (consistent with the diagnostic criteria for COPD and septic);</p>	<p>Intervention goals:</p> <p>GEDVI = 800 mL/m² MAP ≥ 65 mmHg</p>	<p>Control goals:</p> <p>CVP = 12 mmHg MAP ≥ 65 mmHg</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 90 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 3 (out of 37) patients in the control group and 1 (out of 35) in</p>	<p><u>1. Mortality (90d)</u> I: 14/34 (41.5%) C: 20/37 (54%) P=0.30 RR (95% CI): 0.59 (0.23, 1.52)</p> <p><u>2. ICU mortality</u> I: 7/34 (20.6%) C: 10/37 (27.0%) P>0.05</p>	

	No funding reported. None of the authors declared any conflict of interest associated with this study.	(2) patient was treated by invasive mechanical ventilation. <u>Exclusion criteria:</u> Acute myocardial infarction; severe arrhythmia, such as ventricular tachycardia within 24 h; or severe heart valve disease, such as severe tricuspid regurgitation; or patient was predicted to die within 24. <u>N, age, sex:</u> I: 34, 70±6.5, 59% male. C: 37, 71±5.7, 57% male. Groups were comparable at baseline.			the study group were lost to follow-up. <u>Incomplete outcome data:</u> None	RR (95% CI): 0.76 (0.33, 1.78) <u>3. ICU length of stay (days)</u> I: 7.4±1.9 C: 11.3±2.1 P<0.05 Mean difference (95% CI): -3.90 (-4.93, 2.97)	
--	--	---	--	--	--	---	--

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Risk-of-bias-tabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Research question: Which hemodynamic goals should be pursued in the treatment of severe sepsis or septic shock?

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Pan, 2019	yes	yes	yes	unclear	N.A.	yes	yes	Yes	unclear
Lu, 2018	yes	yes	yes	yes	N.A.	yes	yes	unclear	yes
Chen, 2017	yes	yes	yes	unclear	N.A.	yes	yes	Yes, there was no significant funnel plot asymmetry.	yes
Jiang, 2016	yes	yes	yes	yes	N.A.	yes	yes	The number of included studies was too small to perform publication bias examination.	unclear
Coccolini, 2016	yes	yes	yes	yes	N.A.	yes	yes	Significant publication biases were not recognized as shown by the symmetry	unclear

								of the funnel plots.	
Angus, 2015	yes	yes	yes	yes	N.A.	yes	yes	Formal assessment could not be performed due to the small number of included studies..	unclear
Simpson, 2016	yes	yes	no	no	N.A.	yes	yes	unclear	unclear

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling?
For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Which hemodynamic goals should be pursued in the treatment of severe sepsis or septic shock?

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ²	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴	Bias due to loss to follow-up? ⁵	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶
		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Asfar, 2014	Randomization was performed with the use of a computer-generated assignment sequence in a centralized, blinded fashion and was stratified according to whether patients had chronic hypertension	unlikely	unlikely	likely	unlikely	Unlikely, registered trial	unlikely	unlikely
Chen, 2015	Patients were randomized to either standard (control) therapy or TFM therapy	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely, registered trial	unlikely	unlikely
Garg, 2016	Randomization was done by envelope method.	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unlikely
Kuan 2016	Blocked randomization, with randomly permuted block sizes of 4 and 6, was performed by	unlikely	unlikely	Unlikely, clinicians in the ward and ICU were blinded to the patients' enrollment in either group.	unlikely	Unlikely, registered trial	unlikely	unlikely

	investigators or research coordinators at the site through a Web randomization system at the Singapore Clinical Research Institute, which was not involved in patient enrollment and assessment. Before patient enrollment, a randomization list was generated with a validated SAS program (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and then uploaded to the randomization system.							
Lanspa, 2018	Randomization was performed using random permuted blocks (2, 4, or 6 patients).	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unlikely
Lu, 2015	Not described	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unclear
Nardi, 2013	The computer-generated randomisation list was provided by an independent statistician. Allocation concealment was guaranteed using	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

	sealed opaque envelopes containing the treatment arm.							
Nardi, 2018	Randomisation (1:1 ratio) was stratified according to the study centre and balanced by blocks of 4 using a computerised random number generator list provided by an independent statistician. Sequentially numbered, sealed and opaque envelopes were used. Each envelope was assigned to a patient and opened only after the investigator wrote the patient's information on it and faxed the signed inclusion sheet with the patient's randomisation details to the coordinating centre.	unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely, registered trial	unlikely	unlikely	unlikely
Palizas, 2009	Randomization was done by the central coordinator center.	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

Richard, 2015	Patients were randomized with a computer-generated list using a 1:1 ratio. The allocation sequence was generated and concealed from the enrolling physician in sequentially numbered, opaque, and sealed envelopes, by a co-author who did not participate in the assessment of patient eligibility for the study.	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely, registered trial	unlikely	unlikely
Su, 2018	Patients were divided in groups in accordance with randomization envelopes from the central coordination.	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Trof, 2012	Randomization was done by the sealed envelope method after meeting eligibility criteria. The randomization was stratified per center for sepsis versus. nonsepsis (no blocks were used).	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely, registered trial	unlikely	unlikely
Yao, 2017	Not specified	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unclear	unclear
Yu, 2007	Not specified	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unlikely

Yu, 2017	Patients were randomly assigned to study/control group using a random number table.	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
----------	---	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Chamberlain, 2011	Meta-analyse van observationele studies
Cioccarelli, 2016	Geen relevante uitkomstmaten
Dellinger, 2013	Internationale richtlijnen
Gu, 2015	Overlap met andere SRs
Jozwiak, 2018	Opiniestuk
Kern, 2002	Niet uitsluitend sepsispatiënten
Kramer, 2015	Geen relevante uitkomstmaten
Lang, 2017	Overlap met andere SRs
Lu, 2016	Meta-analyse van overwegend observationele studies
Magder, 2016	Narratieve review
Meyer, 2017	Commentaarstuk
Nguyen, 2016	Overlap met andere SRs
Osborn, 2017	Geen relevante uitkomstmaten
Reid, 2013	Narratieve review
Rhodes, 2004	Narratieve review
Rocha, 2015	Narratieve review
Rowan, 2017	Geen relevante uitkomstmaten
Rusconi, 2015	Overlap met andere SRs
Tseng, 2015	Geen relevante uitkomstmaten
Vincent, 2004	Narratieve review
Winters, 2016	Data niet bruikbaar weergegeven
Xu, 2016	Overlap met andere SRs
Yu, 2016	Overlap met andere SRs

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – maart 2019	<p>1 exp *SEPSIS/ or (sepsis or sepsis or septic*).ti,ab,kw. (174553)</p> <p>2 exp *Fluid Therapy/ or exp Crystalloid Solutions/ or exp Colloids/ or exp Albumins/ or exp Starch/ or exp Gelatin/ or exp Dextrans/ or (crystalloid* or colloid* or saline or (ringer* adj2 lactate) or (hartmann* adj solution) or nacl or hypertonic or albumin or starch or hydroxyethylstarch or hes or haes or tetrastarch or gelatin or gelofusin* or 'volume expander' or dextrans).ti,ab,kw. or fluid*.ti. or exp *Resuscitation/ or resuscitat*.ti,ab,kw. (925562)</p> <p>3 exp *Hemodynamics/ or exp Microcirculation/ or exp Early Goal-Directed Therapy/ or ((hemodynamic adj2 parameter*) or (microcirculat* or lactate or 'venous oxygen saturat*' or 'bas-excess' or 'early goal-directed' or egdt)).ti,ab,kw. or ((dynamic or statistic) adj2 (measure* or parameter)).ti,ab,kw. or ('fluid responsiveness' or 'heart-lung interaction*' or 'intravascular volume' or 'end expirator*' or 'pulse pressure variat*' or 'systolic pressure variat*' or 'stroke volume variat*' or 'aortic flow velocit*' or distensibilit* or 'inferior vena cava' or 'passive leg-raising' or 'fluid challenge*' or 'extra lung water' or 'extravascular lung water' or 'global end-diastolic' or 'vena cava inferior' or 'mean arterial pressure' or 'heart rate' or 'urine output' or mentation or 'central venous pressure' or 'capillary wedge pressure').ti,ab,kw. (550600)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (3048)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (2080)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (386177)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3144519)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial,</p>	1363

	<p>phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1839391)</p> <p>9 5 and 6 (67) 10 5 and 8 (437) 11 10 not 9 (401) 12 5 and 7 (827) 13 12 not 9 not 11 (616) 14 9 or 11 or 13 (1084)</p> <p>= 1084</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>('sepsis'/exp/mj OR sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab)</p> <p>AND ('crystalloid'/exp/mj OR 'fluid therapy'/exp/mj OR 'colloid'/exp/mj OR 'albumin'/exp/mj OR 'starch'/exp OR 'hetastarch'/exp OR 'tetrastarch'/exp OR 'gelatin'/exp OR 'gelatin succinate'/exp OR 'dextran'/exp OR fluid*:ti OR crystalloid*:ti,ab OR colloid*:ab,ti OR saline:ti,ab OR ((ringer* NEAR/2 lactate):ti,ab) OR ((hartmann* NEAR/2 solution):ti,ab) OR nacl:ti,ab OR hypertonic:ti,ab OR albumin:ab,ti OR starch:ab,ti OR hydroxyethylstarch:ab,ti OR hes:ab,ti OR haes:ab,ti OR tetrastarch:ab,ti OR gelatin:ab,ti OR gelofusin*:ab,ti OR 'volume expander':ab,ti OR dextrans:ab,ti)</p> <p>OR ('fluid resuscitation'/exp/mj OR 'resuscitation'/exp/mj OR resuscitat*:ab,ti)</p> <p>AND ('hemodynamic parameters'/exp/mj OR ((hemodynamic NEAR/2 parameter*):ab,ti) OR 'microcirculation'/exp/mj OR microcirculat*:ab,ti OR lactate:ab,ti OR 'venous oxygen saturation'/exp OR 'venous oxygen saturat*':ab,ti OR 'bas excess':ab,ti OR 'early goal-directed therapy'/exp OR 'early goal-directed':ti,ab OR egdt:ti,ab OR (((dynamic OR statistic) NEAR/2 (measure* OR parameter*)):ab,ti) OR 'fluid responsiveness':ab,ti OR 'heart-lung interaction*':ab,ti OR 'intravascular volume':ab,ti OR 'end expirator*':ab,ti OR 'pulse pressure variat*':ab,ti OR 'systolic pressure variat*':ab,ti OR 'stroke volume variat*':ab,ti OR 'aortic flow velocit*':ab,ti OR 'distensibilit*':ab,ti OR 'inferior vena cava':ab,ti OR 'passive leg-raising':ab,ti OR 'fluid challenge*':ab,ti OR 'extra lung water':ab,ti OR 'extravascular lung water':ab,ti OR 'global end-diastolic':ab,ti OR 'vena cava inferior':ab,ti OR 'mean arterial pressure':ab,ti OR 'heart rate':ab,ti OR 'urine output':ab,ti OR 'mentation':ab,ti OR 'central venous pressure':ab,ti OR 'capillary wedge pressure':ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Observationeel onderzoek:</u> 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 1002</p>	

Bijlage 1 Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'sepsis' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Module 1: Vroege herkenning

Het is onvoldoende onderzocht welk instrument (verslechtering van) sepsis beter kan herkennen of voorspellen dan met de SIRS-criteria op de SEH en de verpleegafdelingen?

Module 2: Rol van Biomarkers

Er is gebrek aan een gouden standaard waardoor onderzoek naar biomarkers voor het voorspellen van sepsis zeer lastig is. In de gevonden studies waren er onvoldoende gegevens over de aanvullende diagnostische waarde bovenop standaardtesten.

Module 3: Zuurstoftoediening

Het is onvoldoende onderzocht of zuurstoftoediening volgens High flow nasal canula oxygen therapy versus Low flow oxygen, of non-invasieve beademing, of invasieve beademing bij sepsispatiënten tot minder mortaliteit leidt.

Module 4: Type resuscitatievloeistof

Op "softere eindpunten" zijn nog weinig studies gedaan zijn. Bijvoorbeeld dat NaCl meer hyperchloremische acidose geeft, wat weer bicarbonaat behoeft. Albumine als resuscitatievloeistof kan de farmacokinetie van eiwitgebonden medicatie mogelijk verbeteren.

Module 5: Parameters om vochttoediening te sturen

Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar de volgende (hemodynamische) parameter(s) om de vochttoediening (dosering/duur) te sturen in patiënten met (verdenking op) sepsis en heeft effect op mortaliteit:

- Microcirculatoire en cellulaire parameters in aanvulling op standaardzorg versus standaardzorg/ andere parameters (behalve lactaat).
- Gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) in aanvulling op standaardzorg versus standaardzorg/ andere parameters.
- Overige hemodynamische parameters versus standaardzorg/ andere parameters.
- (Focus) Echografie in aanvulling op standaardzorg versus standaardzorg/andere parameters.

Bijlage 2 Verslag Invitational conference



Notulen invitational conference richtlijn Sepsis

Datum: 12 oktober 2017

Tijd: 15:00-16:30

Locatie: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (vergadercentrum eerste verdieping)

Aanwezig: Klaartje Caminada (Ambulancezorg Nederland), Jan Maarten van den Berg (IGJ), Floor Willeboordse (KIMS), Annefloor van Enst (KIMS), Arthur van Zanten (NIV, voorzitter), Sigrid van Brummelen (NVALT), Pierre Demacker (NVKC), Astrid Verkaar (NVZ), Paul van der Linden (NVZA), Idelette Nutma (Sepsis en daarna & FCIC), Gabrielle Riethof (Sepsis en daarna), Elske Sieswerde (SWAB), Fons Cazius (Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen), Tanja Keurentjes (Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen), Tanca Minderhout (Dutch Acute Medicine)

Genodigd maar niet aanwezig/afgemeld: NHG, NFU, STZ, ZiNL, ZKN, ZN, NVSHV, NVMDL, NVR, NTS, NVIC, NVvH, NVMM, NVSHA, NVA, Patiëntenfederatie Nederland, VenVN, NVKG, NVN, NVU.

1. Opening

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)

3. Toelichting doel van de middag en proces richtlijnontwikkeling: (zie ook slides ppt)

De NIV heeft initiatief genomen om de richtlijn Sepsis te ontwikkelen. Het doel van deze middag is om te horen waar knelpunten liggen op het gebied van sepsis en het verzamelen van input van verschillende partijen. De werkgroep zal dit meenemen in haar prioritering van onderwerpen. Prioritering is noodzakelijk aangezien er maar beperkte tijd en middelen zijn. Vanmiddag kunnen zowel knelpunten in de zorg worden benoemd, als punten die van belang zijn bij de implementatie of onderhoud van de richtlijn. De richtlijn wordt ontwikkeld in de periode tussen augustus 2017 en juni 2019.

De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijn waarin de patiënt centraal staat, met een plan de implementatie te verbeteren, welke aansluit op de praktijk en de bestaande zorgprocessen.

4. Impact probleem Sepsis en richtlijn (zie ook slides ppt)

Aanleiding voor de richtlijn door dhr. van Zanten

Door de nieuwe "sepsis-3" definitie zal de populatie op de IC met sepsis meer homogeen zijn, en kan de zorg worden verbeterd voor deze subgroep. Echter, de patiënten die nu buiten de definitie vallen zullen mogelijk consequenties ervaren en buiten de boot vallen. Een voorwaarde voor een goede behandeling is in elk geval een goed werkende zorgketen. Daarom is het ook belangrijk om in deze richtlijn een multidisciplinaire aanpak en vroegtijdige herkenning van sepsis te beschrijven met aandacht voor patiënten met ernstige infecties en risico op sepsis.

Reacties op concept-afbakening:

- De leeftijdsgrens voor de richtlijn is nu gesteld op ≥ 18 jaar. Er is discussie wat te doen met patiënten van 16 tot 18 jaar. Technisch gezien vallen die nog onder de kinder-IC maar afhankelijk van de inzichten van de behandelaars, lokale afspraken binnen het

ziekenhuis en patiëntkarakteristieken zullen zij waarschijnlijk naar analogie van de richtlijn voor sepsis bij volwassenen kunnen worden behandeld. Een richtlijn voor sepsis bij kinderen zal mogelijk door de NVK later worden ontwikkeld, maar vormt nu geen onderdeel van deze sepsis richtlijn.

- De werkgroep heeft een voorstel gemaakt om alleen de ziekenhuiszorg mee te nemen. Meerdere aanwezigen geven aan dat de keuze voor deze afbakening wordt begrepen, maar dat de prehospital fase ook erg belangrijk is. Veel verwijzingen komen binnen via de huisarts (dhr. van den Berg (IGJ) noemt 35%), terwijl hier geen screeningsinstrument voor is en daar wordt vaak antibiotica al gestart. Gezien de nadruk van deze richtlijn op vroege herkenning is de prehospital fase wel van belang. Er wordt genoemd dat bv. Ambulancezorg Nederland en de NHG in navolging op deze richtlijn waarschijnlijk in de toekomst ook zelf een protocol/richtlijn/standaard zullen maken afgestemd op deze richtlijn.

Een vraag over herkenning in de pre-hospital fase zal ten kosten gaan van de vragen over de behandeling. Besproken wordt om duidelijk te maken waarom er gekozen wordt om alleen de ziekenhuiszorg te bespreken, terwijl de vroege herkenning juist cruciaal is in de behandeling. Er is draagvlak de afbakening van sepsis herkenning bij de poort van het ziekenhuis te starten en niet in de pre-hospital fase.

- De langetermijnbehandeling is nu niet geprioriteerd voor de richtlijn, tenminste enkel als er tijd en geld over is. Mevrouw Nutma (Sepsis-en-daarna & FCIC) geeft aan dat de langetermijnbehandeling een groot gemis is binnen de zorg, wat leidt tot heropnames of sterfgevallen in de niet acute fase. Er wordt beaamd dat de snelheid van behandeling de meest bepalende factor voor overleving is. De aandacht die hiervoor wordt gevraagd wordt meegenomen naar de Commissie van de richtlijn.
- Mevrouw Verkaar (NVZ) geeft aan dat de haalbaarheid van de richtlijn voorop moet staan. Ondanks dat de langetermijnbehandeling en herkenning in de pre-hospital fase ook heel belangrijk zijn, is het ook goed om een voor een duidelijk afgebakende richtlijn te kiezen, omdat dit de haalbaarheid vergroot.
- De publieke awareness is belangrijk bij de behandeling van sepsis. Dit zal ook van invloed zijn op het insturen van patiënten met verdenking sepsis. Het is belangrijk om de informatie over de patiënt die in een ziekenhuis binnenkomt te verkennen.

5. Bespreken raamwerk & prioriteiten (zie ook slides ppt)

De concept uitgangsvragen worden besproken door dhr. Van Zanten.

De drie hoofdthema's zijn:

- Vroegtijdige herkenning en diagnose
- Monitoring en bewaking
- Wat is de optimale behandeling?
- Dhr van den Berg (IGJ) geeft aan dat om een risicomodel te maken voor dreigende sepsis de richtlijn delier als voorbeeld zou kunnen worden bekeken waarin patiënten op risico worden ingedeeld waaraan handelingen zijn gekoppeld.

- Mw. Minderhout (DAM) geeft aan dat inderdaad er sinds de nieuwe definitie er een nomenclatuur en diagnostisch probleem ontstaan is, waardoor de behandeling niet optimaal is. Er is behoefte aan duidelijke afspraken over herkenning van (dreigende) sepsispatiënten.
- De SWAB gaat parallel een richtlijn antibacteriële therapie bij sepsis ontwikkelen. Er wordt gevraagd of de twee richtlijnen geïntegreerd kunnen worden tot één richtlijn. Afstemming tussen beide werkgroepen is essentieel, ook wat betreft definitie. De vraag over timing van de toediening van antibiotica opgenomen is zowel in het raamwerk van de SWAB als de richtlijnwerkgroep (NIV/FMS). Het lijkt het meest logisch dat de timing door SWAB wordt uitgewerkt. Kweekafname en source control zal wel door deze werkgroep worden meegenomen en niet binnen de SWAB-richtlijn. De voorzitter van de sepsis richtlijn kan als liaison tussen SWAB en de SKMS-richtlijn fungeren.
- Aanvulling door mw. van Brummelen (NVALT) bij de vraag over zuurstof-toediening; Doordat buiten de IC ook de opti-flow mag worden toegepast maskeert dat mogelijk de toestand van de patiënt. Hierdoor worden patiënten later dan gewenst naar de IC verwezen. Dit probleem kan worden meegenomen in de tekst over monitoring.
- Er wordt door mw. Verkaar (NVZ) en dhr. van den Berg (IGJ) gevraagd om goed af te stemmen met andere bestaande richtlijnen (delier, nierfalen, sedatie etc.).
- Dhr van den Berg (IGJ) geeft aan dit binnen deze richtlijn het beschrijven van verantwoordelijkheidsverdeling/ hoofdbehandelaarschap erg belangrijk is.
- Mw. Riethof (sepsis-en-daarna) mist in het raamwerk aandacht voor psychosociale begeleiding van sepsispatiënten.

Rondvraag belangrijkste knelpunten/thema's per stakeholder:

- NVKC: Vroegtijdige diagnostiek
- NVZA: Monitoring en overdracht van de 1^e naar de 2^e lijn
- Sepsis-en-daarna: aandacht voor de mens in het geheel en vroege ondersteuning bij herstel na acute fase en continuïteit
- DAM: Aandacht voor de diagnostische en prognostische problemen, er zijn handvatten nodig. 'Sepsis is van iedereen en dus van niemand'.
- Ambulancezorg Nederland: geen aanvullingen
- NVZ: Realistische richtlijn en Budget Impact Analyse
- SWAB: Goede afstemming en koppeling naar andere richtlijnen
- Vereniging Innovatieve geneesmiddelen: geen aanvullingen
- NVALT: Geen aanvullingen voor deze richtlijn. Binnen SWAB-richtlijn aandacht voor behandeling pneumosepsis, met daarbij hiv-diagnostiek in prevalentie gebieden en invasieve aspergilose bij griep (aansluiting bij SWAB richtlijn gist- en schimmelinfecties zoeken).
- IGJ: Implementatie (welke scholing is essentieel en in welke fase moet wat gerealiseerd zijn). Wie is verantwoordelijk? Hoe sluit je aan op de verschillende kwaliteitsdocumenten? En eenheid van terminologie.

6. Vervolgprocedure

De notulen van deze middag worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een

prioritering moeten maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

Als de conceptring gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

7. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.

Bijlage 3 Patiënten focusgroep discussie

Verslag focusgroep-bijeenkomst Sepsis 7 maart 2018

1. Welkom en inleiding

Korte inleiding door gespreksleider (Floor Willeboordse, adviseur Kennisinstituut) over doel van de bijeenkomst en de ontwikkeling van de medisch specialistische richtlijn over Sepsis.

2. Voorstelronde

Iedereen stelt zich voor, vertelt de ziektehistorie en wat zijn/haar motivatie is voor deelname aan dit gesprek. Zes ex-patiënten (vijf vrouwen en één man) tussen de 30 en 71 jaar nemen deel aan het groepsgesprek. De ziekenhuisopnames waren tussen 2010 en 2017, drie patiënten hiervan hebben op de IC gelegen, en drie patiënten hebben niet op de IC gelegen. Drie familieleden van patiënten zijn aanwezig, twee van een patiënt die in 2017 elf maanden op een IC heeft gelegen, en één familielid van een patiënt die in 2013 is opgenomen en niet op de IC heeft gelegen. Een divers scala aan sepsis bronnen werd beschreven bijvoorbeeld door een kattenbeet, een knieblessure, na een darmkankeroperatie, als gevolg van een zwangerschapscomplicatie, keelontsteking of de precieze bron is onbekend.

3. Groepsgesprek

Aan de hand van vier 'tijdsmomenten' in het ziekteproces zijn de ervaringen (positieve en negatieve), verbeterpunten en behoeftes aan informatie en begeleiding besproken.

3a. Vaststellen van sepsis

Tijdens de voorstelronde kwam al naar voren dat er bij veel ex-patiënten werd ervaren dat er pas zeer laat de ernst van de situatie werd ingezien door de zorgverleners. Een aantal mensen gaven aan dat vanaf het moment dat ze in het ziekenhuis waren er adequaat is gehandeld in het vaststellen en behandelen van de ernstige infectie. Het 'probleem' van de herkenning ligt volgens de deelnemers al vóór het ziekenhuis, bij de huisartspraktijk/post, en dan met name de doktersassistent en het beslisschema aan de telefoon waar de ernst van de situatie moet worden beoordelen. Ook de ambulancedienst is hier niet altijd alert op en lijkt niet goed op de hoogte. Een aantal deelnemers gaf ook aan met klachten weer naar huis zijn gestuurd bij de huisarts of de eerste hulp.

Er werd aangegeven dat het ziekteverloop van sepsis heel grillig is en slecht te herkennen door zowel de patiënt als de arts. Eén deelnemer gaf aan dat de koorts niet heel hoog was bij haar en zij leek nog heel helder, terwijl ze hier zich bijna niks meer van kan herinneren. Hierdoor werd de ernst van de infectie niet goed herkend. Een familielid geeft aan dat je ook als naaste niet weet hoe ernstig alles is, maar dat je achteraf schrikt van de overlevingskansen die samenhangen met tijdige herkenning van sepsis.

Meerdere deelnemers gaven aan dat ze pas heel laat of achteraf te horen hebben gekregen dat de diagnose 'sepsis' of 'septische shock' heet, en hier eigenlijk nog nooit van gehoord hadden. Achteraf via de huisarts of een IC-verslag werd gesproken van bijvoorbeeld een abdominale sepsis of een septische artritis. Een ander gaf aan dat zelfs nu nog te twijfelen of ze daadwerkelijk sepsis heeft gehad omdat dit niet in het dossier staat vermeld. Er werd aangegeven dat het mogelijk wel kan helpen als de diagnose, in ieder geval achteraf, duidelijk gecommuniceerd wordt en in het dossier wordt vermeld. Voor de familie is het ook fijn om een diagnose te hebben en dat er wordt verteld wat de behandeling en het verloop is. Hierbij wordt wel opgemerkt dat als de term septische shock meteen wordt gecommuniceerd naar de familie en zij dit gaan googelen ze daar ook wel erg van kunnen schrikken.

Er wordt aangegeven dat herkenning van sepsis en bekend zijn met de ziekte sepsis door de algemene bevolking ook belangrijk is. Als patiënt en naasten heb je geen idee wat het is. De huisarts lijkt volgens een deelnemer ook vragen te hebben over de beste manier om sepsis te herkennen.

Er wordt opgemerkt dat lage bloeddruk een belangrijk symptoom is voor sepsis maar dat dit niet heel consequent wordt gecheckt of lijkt te worden overgedragen door verschillende zorgverleners, bijvoorbeeld van de huisartsenpost of ambulance naar het ziekenhuis, of tussen verpleegkundigen op de zaal. De zaalarts krijgt niet de signalen door van de verpleging die belangrijk zijn voor de diagnose van sepsis, zoals daling in bloeddruk. Hierbij zou ook meer aandacht moeten zijn voor wat de patiënt zélf opmerkt als 'bijzonder' (bijvoorbeeld een bloeddruk van 120/80 terwijl die eerder 160/100 was).

Samenvatting belangrijkste punten over vaststellen sepsis:

- Herkenning van sepsis begint al bij de huisarts en doktersassistent.
- Herkenning van sepsis en bekend zijn met sepsis door de algemene bevolking is belangrijk.
- Communiceren van de diagnose sepsis en het benoemen voor de patiënt en familie gebeurt niet altijd of pas erg laat, dit is wel belangrijk.
- Het monitoren van de bloeddruk en de overdracht naar verschillende zorgverleners kan worden verbeterd.

3b. Opname

De familieleden van de patiënt die recent elf maanden op de IC gelegen geeft aan dat ze zeer positief zijn over de zorg en informatie tijdens de lange opname op de IC. Bij de wisseling van elke zorgshift was er laagdrempelig contact naar de familie. Er werd snel maatschappelijk werk en psychische hulp ingeschakeld, ook voor de familie. Ook anderen gaven aan dat naasten tijdens de IC-opname goed werden geïnformeerd.

De meerderheid van de ex-patiënten weet maar weinig van de eerste dagen van de opname, of de opname op de IC door een septische shock, een delier of door de heftigheid van de situatie.

De overgang van de IC naar de verpleegafdeling werd door meerdere deelnemers ervaren als een hele heftige overgang met weinig begeleiding en uitleg. Het wordt ook ervaren als heel eng om ineens zonder alle controle, monitoring en intensieve zorg en verzorging van de IC te zijn. Het is ongewenst om meteen over ontslag te praten na zo'n heftige situatie. Het is vaak niet zichtbaar wat je wel niet kan, dat weet je als patiënt ook niet. Er wordt genoemd dat een soort van mid-care als tussenstap beter zou zijn, zodat de overgang van IC naar de verpleegafdeling minder groot is.

Er is ook benoemd dat, omdat er zoveel verschillende specialisten bij betrokken zijn, een sepsis-specialist misschien nodig zou zijn, in ieder geval iemand die het overzicht heeft en kan coördineren. Eén aanspreekpunt is belangrijk voor de patiënt, nu werd ervaren dat het soms onduidelijk was wie het aanspreekpunt is tijdens de opname.

Tot slot, werd genoemd dat tijdens de opname het heel belangrijk is dat er al benoemd wordt dat er sprake is van een sepsis en wat dat inhoudt, voor de patiënt en de familie. Dan kan je als patiënt ook beter snappen dat bepaalde klachten hierbij horen en voor deze klachten kan je dan ook beter hulp vragen.

Samenvatting belangrijkste punten over de opname:

- De overgang van IC naar de verpleegafdeling is nu erg groot en beangstigend voor de patiënt, dit zou meer geleidelijk moeten met betere begeleiding en uitleg.
- Eén aanspreekpunt is belangrijk voor de patiënt, nu werd ervaren dat het soms onduidelijk was wie het aanspreekpunt is tijdens de opname.

- Het benoemen en duidelijk communiceren dat er sprake is van sepsis en wat dit inhoud is belangrijk voor de patiënt en familie.

3c. Ontslag

Eén deelnemer en familielid gaven aan dat er eigenlijk helemaal geen informatie werd gegeven over nazorg bij ontslag. Je wordt naar huis gestuurd met je medicatie en alles moet je zelf uit zoeken. Er is behoefte tijdens ontslag aan informatie over een vervolgtraject en controles. Iedereen geeft aan dat schriftelijke informatie over het vervolg zeer wenselijk is, dit wordt nu niet meegegeven.

De overgang van het ziekenhuis naar huis werd door sommigen als eng ervaren, je bent over alles onzeker of het wel veilig is en wil graag nog controles. Daarnaast werden parameters die tijdens de opname relevant waren en waar op gestuurd werd, zoals bijvoorbeeld de koorts, na ontslag opeens niet meer belangrijk. Dit bracht onzekerheid met zich mee. Het ontslag is voor de familie ook heel eng, met name als de patiënt bv. vanuit een high-care situatie komt en nog veel specifieke zorg nodig heeft. Het zou fijn zijn als je nog ergens heen kunt bellen met je vragen, dit was niet bij iedereen geregeld. Eén deelnemer gaf ook aan dat de transfer niet goed was geregeld. Het zou fijn zijn, zo werd genoemd, als de 'stand van zaken' bij het ontslag zou worden doorgenomen (wat zijn nu nog de klachten, hoe hiermee om te gaan, waar op te letten, medicatie, et cetera).

Er is ook aangegeven dat er behoefte is aan informatie over lotgenotencontact en psychische ondersteuning, en informatie over bijvoorbeeld de website Sepsis en daarna.

Voor de verwerking is als tip genoemd om bij ontslag nog eens langs de afdelingen te gaan waar je hebt gelegen. Meerderen van de aanwezigen hadden dit daadwerkelijk gedaan op eigen initiatief.

Samenvatting belangrijkste punten over ontslag:

- Er is behoefte tijdens ontslag aan informatie over een vervolgtraject (inclusief informatie over lotgenotencontact en psychische ondersteuning) en nacontroles.
- Schriftelijke informatie over het vervolg is zeer wenselijk, dit wordt nu niet meegegeven.

3d. Nazorg en revalidatie

Er is bijna niemand in de groep die een nazorgtraject aangeboden heeft gekregen. Iedereen heeft zelf gezocht naar oplossingen, terwijl ze daar eigenlijk niet de energie voor hadden. Er zijn veel vragen over fysiotherapie als nazorg. Hier lijkt geen eenduidig beleid in en het wordt bijna niet vergoed. Hier was wel bij alle patiënten veel behoefte aan, want iedereen is verzwakt. Reguliere fysiotherapeuten zijn ook niet bekend met het ziektebeeld sepsis.

Eén ex-patiënt heeft een aantal weken revalidatie gehad en dit als zeer positief ervaren voor het herstel. Opgemerkt werd ook dat iemand na een hartinfarct een revalidatie-traject krijgt aangeboden maar dat dit na een kritieke ziekte als sepsis ontbreekt.

Meerdere deelnemers geven aan dat het ervaren wordt dat door de werkgever, bedrijfsarts en UWV de langetermijnklachten sepsis niet wordt erkend. Dit is ook een gevolg van de onbekendheid van het ziektebeeld. Eén deelnemer geeft aan dat het mogelijk uitmaakt als er bij de gemeente of verzekeraar een protocol ligt over wat sepsis is en dat dit wel mogelijk een indicatie voor extra hulp in huis, nazorg of revalidatie.

De behoefte aan psychische hulp lijkt er wel bij iedereen te zijn in het natraject, maar soms pas op een later moment. Sommigen hebben maatschappelijk werk aangeboden gekregen al tijdens de opname, andere hebben weinig ondersteuning ervaren om psychische hulp te zoeken.

Eén aanspreekpunt na ontslag is ook belangrijk, nu werd tegen meerdere mensen verteld dat dit de huisarts moest zijn. Terwijl die huisarts niet genoeg kennis leek te hebben en je werd meteen weer doorgestuurd naar de specialist. Ook als je weer terugkomt bij een nieuwe specialist is het echt belangrijk dat iemand goed op de hoogte is van de historie van sepsis en dat wordt erkend dat je nog niet helemaal hersteld bent.

Samenvatting belangrijkste punten over nazorg en revalidatie:

- Niemand heeft een nazorg-traject aangeboden gekregen, daar was wel veel behoefte aan.
- Er zijn veel vragen over fysiotherapie als nazorg, hier is veel behoefte aan omdat iedereen verzwakt is.
- Er zijn negatieve ervaringen met integratie op het werk en indicatie voor extra zorg door de onbekendheid van sepsis bij de werkgever, bedrijfsarts, UWV, gemeente et cetera.
- De behoefte aan psychische hulp lijkt er wel bij iedereen te zijn in het natraject, maar soms pas op een later moment.
- Eén aanspreekpunt na ontslag is belangrijk. De huisarts zou dit kunnen zijn, maar de ervaring is dat deze weer snel doorverwijst naar de medisch specialist.

4. Belangrijke uitkomsten voor patiënten

De volgende uitkomsten zijn benoemd die belangrijk zijn voor de patiënt.

- Ontstekingen/weerstand.
- Energie/vermoeidheid.
- Spierkracht/spiermassa.
- Cognitieve vaardigheden, geheugen en concentratie.
- Stress en angst.
- Aantal bezoeken aan specialisten.
- Heropnames.
- Nierfunctie.

Voor alle klachten wordt benoemd dat het evalueren op de lange termijn hiervan ook erg belangrijk is. Velen gaven aan dat sepsis langdurige restklachten geeft die het leven blijvend veranderen: 'je hebt levenslang'.

We hebben geen echte prioritering aangegeven binnen de groep over wat de belangrijkste uitkomsten zijn, dat verschilt per patiënt.

Er is ook aangegeven dat post IC-syndroom en de klachten van sepsis heel erg overlappen omdat ze voor een groot deel terug te voeren zijn op het feit dat sepsis een kritieke ziekte is.

5. Afsluiting

Uitleg over verwerken van de input in de richtlijn.

Hartelijk dank voor deelname.