

5

Conceptrichtlijn Sepsis fase 2-3

10

15

20

25

30

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

35

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

40

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

45

FINANCIERING

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

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN SEPSIS FASE 2-3

© 2021

5 Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
T: 030 899 06 60
info@internisten.nl
<https://www.internisten.nl/>

10

15

20

25

30

35

40

45 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
50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.
Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Achtergrond en definities/Algemene inleiding	6
5	Verantwoording	14
	Modules sepsis fase 1	23
	Module 6.1 Vasopressoren	24
	Module 6.2 Inotropica	48
	Module 7.1 Nierfunctievervangende therapie	58
10	Module 7.2 Nierfunctievervangende therapie	78
	Module 7.3 Nierfunctievervangende therapie	97
	Module 7.4 Nierfunctievervangende therapie	119
	Module 8.1 Sedatie	136
	Module 8.2 Sedatie	161
15	Module 9 Delier	181
	Module 9.1 Medicamenteuze behandeling van delier	182
	Module 9.2 Niet-medicamenteuze behandeling van delier	228
	Module 10. Transfusiebeleid	272
	Module 11 Mobilisatie	273
20	Module 12 Voeding	302
	Module 13 Voorlichting lange termijn gevolgen	309
	Module 14. Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)	312
	Bijlage 1 Lijst met gebruikte afkortingen	313
	Bijlage 2 Bestaande bijlagen bij sepsis richtlijn (uit fase 1)	315
25	Bijlage 3 Kennislacunes	316
	Bijlage 4 Implementatieplan	318

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Prof. Dr. A.R.H. van Zanten, internist-intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede, NIV (voorzitter)
- Dr. C.H.S.B. van den Berg, intensivist-infectioloog, UMC Groningen, NVIC
- D. Bolman, patiëntvertegenwoordiger, IC-connect en FCIC
- V. Bon, verpleegkundig Specialist spoedeisende hulp, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, te Amsterdam en Ambulanceverpleegkundige bij Ambulance Amsterdam, V&VN-VS
- 10 • Dr. C.S.C. Bouman, internist-intensivist, Amsterdam UMC, locatie AMC, NIV
- Dr. L.P.G. Derde, internist-intensivist, Universitair Medisch Centrum Utrecht te Utrecht, NVIC
- M. Hoogendoorn, kwaliteitsmedewerker Vakgroep Anesthesiologie & Intensive Care, Isala, beleidsmedewerker Raad van Bestuur, Isala te Zwolle, V&VN-IC
- 15 • Dr. W.G. Ista, universitair hoofddocent Sector Verplegingswetenschap afdeling Interne Geneeskunde en universitair hoofddocent Kinder IC, Erasmus MC te Rotterdam, V&VN-IC
- Dr. R.W.M.M. Jansen, klinisch geriater, Noordwest ziekenhuisgroep te Alkmaar, NVKG
- Dr. H. P. Krepel, nefroloog, Bravis ziekenhuis te Roosendaal en Bergen op Zoom, NIV
- 20 • Dr. M.C.G. van de Poll, chirurg-intensivist, Maastricht UMC, NVIC
- Dr. B. P.C. Ramakers, internist-intensivist, RadboudUMC te Nijmegen, NVIC
- Dr. M.J.A. de Regt, internist-infectioloog/ internist-acute geneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam, NIV
- Dr. S.U.C. Sankatsing, internist-infectioloog/ internist-acute geneeskunde, Diakonessenhuis te Utrecht, NIV
- 25 • Drs. R. Schellaars, intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede, NVA
- Drs. R.M. Wilting, chirurg-intensivist, Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis te Tilburg, NVvH
- 30 Met ondersteuning van
- Dr. F. Willeboordse, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. R. Zwarts - van de Putte, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M.S. Ruiter, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

- 5 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.

- 10 Het richtlijn-ontwikkeltraject is gefaseerd doorlopen en opgeleverd. In 2019 is Sepsis fase 1 opgeleverd. In de tweede helft van 2019 is gestart met het ontwikkeltraject voor Sepsis fase 2 en 3. Fase 2 en 3 worden in 2021 opgeleverd.

Fase 1: vroege herkenning, diagnose en initiële behandeling

- Vroege herkenning van (dreigende) sepsis.
- Rol van biomarkers bij verdenking sepsis.
- 15 • Optimale modus van zuurstoftoediening of beademing.
- Type resuscitatievloeistof.
- Parameters om vochttoediening te sturen.

Fase 2: behandeling

- 20 • Vasopressoren en inotropica.
- Nierfunctievervangende therapie.
- Sedatiemethode.
- Delier.
- Bloedtransfusiebeleid.

Fase 3: nazorg en revalidatie

- 25 • (Vroeg)mobilisatie.
- Voeding.
- Voorlichting over langetermijngevolgen.

30

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

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

35 Voor patiënten

Sepsis is een ernstig verlopend ziektebeeld door een infectie. Het lichaam reageert heel heftig op een infectie. Sepsis is een levensbedreigende aandoening. Een snelle behandeling in het ziekenhuis is nodig. Informatie over sepsis is te vinden op de website van Thuisarts via de volgende link: <https://www.thuisarts.nl/sepsis> (wordt nog herzien) en op <https://www.sepsisnet.nl/patienten>.

40

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

- 45 Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Internisten Vereniging. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de internisten, intensivisten, anesthesiologen, chirurgen, verpleegkundig specialisten en klinisch geriater. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Stichting *Family and Patient Centered Intensive Care / IC connect* ten aanzien van communicatie met de patiënt.

Achtergrond en definities/Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

- 5 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.
- 10 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

- 15 Bij de vorige definities (Sepsis-1 (Bone, 1992), Sepsis-2 (Levy, 2003)) werd de diagnose gesteld op basis van inflammatoire markers, de zogenoemde *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS)-criteria en een (vermoedelijke) infectie. Deze SIRS-criteria waren
- 20 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
- 25 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
- 30 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 geplaagd werden is het feit dat de meeste beschikbare literatuur
- 35 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

- 40 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.

Orgaansysteem		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
Renaal	Urine (ml/dag)				<500	<200
	Bilirubine (μmol/l)	< 1,2	1,2 tot 1,9	2,0 tot 5,9	6,0 tot 11,9	> 12,0
Hepatisch						

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:

5 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	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.

15

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

20

Bij de Sepsis-3-definitie wordt pas van sepsis gesproken als er een levensbedreigende orgaandysfunctie veroorzaakt door een ontregelde gastheer-afweerrespons op een infectie is ontstaan. Deze definitie selecteert dus zekere patiënten. De orgaandysfunctie 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

- 5 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 versus 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 geclassificeerd 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.

35

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. Snelle vloeistofresuscitatie kan orgaanfalen beperken en mogelijk ook voorkomen. 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. Verder bestaat de behandeling, indien nodig, uit orgaanondersteunende therapie. Diverse innovatieve geneesmiddelen gericht op de immuunrespons en stolling hebben nog geen doorbraak opgeleverd.

45

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.

50

- 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 langetermijngevolgen en nazorg.

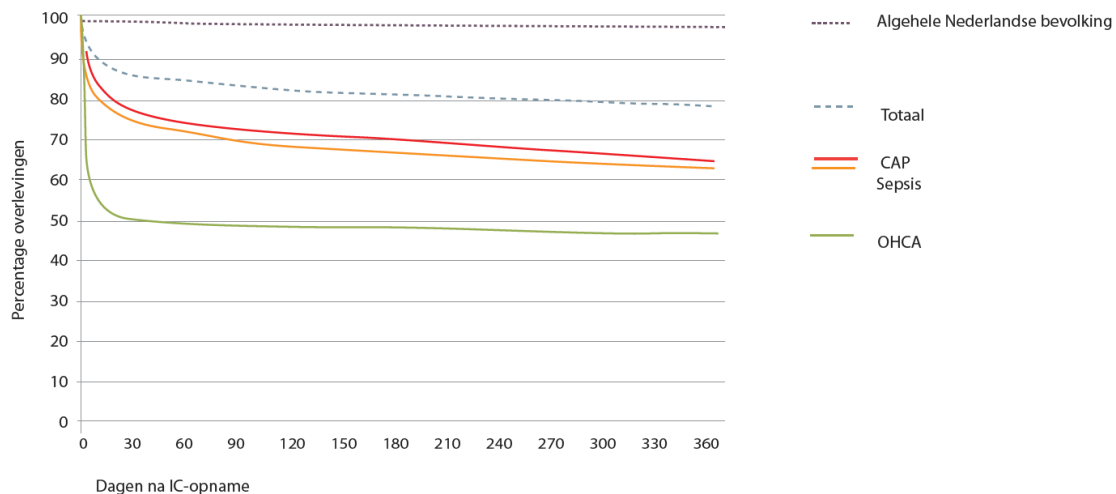
Sepsis epidemiologie

Sepsis komt dagelijks voor in elk Nederlands ziekenhuis. Epidemiologische cijfers van patiënten met sepsis in Nederlandse ziekenhuizen zijn weinig bekend; er zijn wel cijfers bekend over patiënten met sepsis 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 patiënten met sepsis 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 lange termijn uitkomsten 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 patiënten met sepsis. 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 langetermijngevolgen 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
5 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*'.
- 10 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.
- 15 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
20 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.
- 25 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.
- 30 9. Bezighouden met lobbyinspanningen om de bewustwording rondom sepsis te vergroten, specifiek door bestaande jaarlijkse activiteiten te steunen.

Doel van de richtlijn

- 35 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.

40 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

45 Het richtlijn-ontwikkeltraject is gefaseerd doorlopen en opgeleverd. In 2019 is Sepsis fase 1 opgeleverd. In de tweede helft van 2019 is gestart met het ontwikkeltraject voor Sepsis fase 2 en 3. Fase 2 en 3 worden in 2021 opgeleverd.

Fase 1: vroege herkenning, diagnose en initiële behandeling

- Vroege herkenning van (dreigende) sepsis.
- Rol van biomarkers bij verdenking sepsis.
- Optimale modus van zuurstoftoediening of beademing.
- 50 • Type resuscitatievloeistof.
- Parameters om vochttoediening te sturen.

Fase 2: behandeling

- Vasopressoren en inotropica.
- Nierfunctievervangende therapie.
- Sedatiemethode.
- 5 • Delier.
- Bloedtransfusiebeleid.

Fase 3: nazorg en revalidatie

- (Vroeg)mobilisatie.
- 10 • Voeding.
- Voorlichting over lange-termijn consequenties.

Afbakening van de richtlijn

- 15 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.

- 20 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.

- 25 Heropname, nazorg en revalidatie van patiënten met sepsis 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 patiënten met sepsis. Daarbij speelt ook nog een rol dat niet alle patiënten met sepsis op de IC worden behandeld, maar zij wel de lange-termijn consequenties ervaren.

- 30 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.

- 35 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

45 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

- 50 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>.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid module 6 “Vasopressoren en inotropica”

	Autorisatiedatum:	volgt
5	Geautoriseerd door:	
	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 7 “Nierfunctievervangende therapie”

	Autorisatiedatum:	volgt
10	Geautoriseerd door:	volgt
	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 8 “Sedatie”

	Autorisatiedatum:	volgt
15	Geautoriseerd door:	volgt
	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 9 “Delier”

	Autorisatiedatum:	volgt
20	Geautoriseerd door:	volgt
	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 10 “Transfusiebeleid”

25	Niet van toepassing
----	---------------------

Autorisatie en geldigheid module 11 “mobilisatie”

	Autorisatiedatum:	volgt
	Geautoriseerd door:	volgt
30	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 12 “Voeding”

	Autorisatiedatum:	volgt
	Geautoriseerd door:	volgt
35	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 13 “Voorlichting langetermijngevolgen”

	Autorisatiedatum:	volgt
	Geautoriseerd door:	volgt
40	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Autorisatie en geldigheid module 14 “Randvoorwaarden (organisatie van zorg)”

	Autorisatiedatum:	volgt
	Geautoriseerd door:	volgt
45	Regiehouder(s):	Nederlandse Internisten Vereniging

Leeswijzer

(Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elk van de in deze richtlijn opgenomen modules worden geplaatst.)

(De verantwoording wordt op de Richtlijndatabase bij elke module opgenomen. Aangezien deze richtlijn in fases is opgeleverd, zal het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' per module verschillen. De verantwoording bij sepsis fase 1 blijft behouden.

5 **Algemene gegevens**

De ontwikkeling van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

10

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld voor sepsis fase 1, de samenstelling van de werkgroep is gewijzigd in 2019 voor de ontwikkeling van sepsis fase 2 en 3, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met sepsis.

15

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling 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) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

20

25

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.

30

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
A. van Zanten	Internist-intensivist, afdeling Intensive Care Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede Medisch Directeur, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede	Onbetaald: Voorzitter Sectie IC NIV Lid Concilium Interne Geneeskunde Lid GIC Lid platform kwaliteit NIV Lid ESPEN richtlijn commissie Voeding volwassen IC patiënten Lid diverse congrescommissies (Nationale Voedingscongres, internationaal Sepsis Symposium Netherlands, Mythen Missers en Maatwerk infectieuze bedreigingen, Masterclass IC Schiermonnikoog) Betaald: Spreker voor voedingsfirma's (niet sepsis gerelateerd): Danone-Nutricia, Abbott, BBraun, Baxter, Fresenius-Kabi, Lyric, Mermaid, Nestle-Novartis. initiator Masterclass Voeding en IC	Participatie als onderzoeker in IC sepsis trials (b.v. KPA-ART 123 trombomoduline & adrenomedulline trial), opbrengsten vloeien naar Stichting IC research en worden niet uitgekeerd aan onderzoekers. Echtgenote heeft een Congres- en Organisatiebureau interactie dat voor vele wetenschappelijke verenigingen congressen organiseert (onder andere sepsis congres).	Belangen zijn besproken, voorzitterschap is akkoord
C. Berg	intensivist-infectioloog, UMC Groningen	Geen	Geen	Geen actie
D. Bolman	vertegenwoordiger FCIC, ervaringsdeskundige	vrijwilliger FCIC (onbetaald) vrijwilliger Nederlandse adoptievoorziening (onbetaald)	Geen	Geen actie
V. Bon	Verpleegkundig Specialist SEH OLVG Ambulanceverpleegkundige bij Ambulance Amsterdam	instructeur bij opleidingsinstituut spoedeisende geneeskunde in Houten (betaald).	Ik heb meegewerkt aan de Phantasi trial, het prehospital toedienen van AB bij sepsis (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988428).	Geen actie
C. Bouman	Internist-intensivist Care Volwassenen Amsterdam UMC locatie AMC	Geen	Geen	Geen actie
L. Derde	Intensivist UMC Utrecht Co	EU coordinating investigator, voorzitter EU Regionale Management Commissie en lid Internationale Trial Stuur Commissie REMAP-	Betrokken bij onderzoek dat door EU wordt gefinancierd:	Geen actie

		CAP, onder andere gefinancierd via PREPARE (FP7) en RECOVER (H2020) grants 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. Lid SSC/ESICM/SCCM COVID-19 guideline committee Voorzitter NVIC taskforce COVID-19	1. EU coordinating investigator REMAP-CAP: doel is zoeken naar optimale behandeling voor patiënten met community acquired pneumonie op de IC. REMAP-CAP wordt in andere regio's van de wereld ondersteund door andere funding (investigator driven). Diverse medicamenten (tocilizumab, sarilumab, interferon, lopinavir/ritonavir, anakinra) zijn (deels) door de fabrikanten geleverd voor de studie. In de Verenigde Staten wordt één van de domeinen (eritoran, apremilast) ondersteund door de fabrikanten (Eisai, Amgen). De funders, sponsors en fabrikanten hadden geen rol in de opzet van de studie, de analyses, publicaties, of beslissingen die in de trial zijn genomen.	
M. Hoogendoorn	Vakgroep manager Anesthesiologie & Intensive Care, Isala, Zwolle	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 Hoofddocent/Senior onderzoeker, Verplegingswetenschap, Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam Lid Bestuurscommissie Richtlijnen V&VN, Utrecht (onbetaald) tot 2018 Lid CCMO, discipline verplegingswetenschap (betaald)	Geen	Geen actie
R. Jansen	Klinisch geriater, Noordwest ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar	Onderwijs aan Amstelacademie voor verschillende verpleegkundigen opleidingen (betaald). Onbetaald medeorganisator ouderengeneeskunde congres Maastricht 2.0 in 2018, en 2019.	Honoraria van Bayer Nederland, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo en BMS-Pfizer voor houden lezingen, webTV, et cetera over atriumfibrilleren en gebruik NOAC's en schrijven van bijdrage aan zakboekjes.	Geen actie

		Onbetaald medeorganisator van nieuw congres Cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen (CarVascGer) 2020 te Utrecht.		
H. Krepel	Nefroloog, Bravis Ziekenhuis Roosendaal/Bergen op Zoom	Geen	Domestico studie (thuisdialyse)	Geen actie
M. van de Poll	Intensivist MUMC+	Lid van richtlijncommissie NVIC Voeding	Investigator-initiated grants van Fresenius Kabi en Nutricia, ZON-MW, KCE	Geen trekker van voedingsmodule
B. Ramakers	Intensivist in het Radboudumc	Voorzitter stichting Venticare (kennisplatform voor medewerkers in de acute zorg): onbetaald	Geen	Geen actie
M. de Regt	Internist Acute Geneeskunde/infectioloog Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
S. Sankatsing	Internist-infectioloog/ internist-acute geneeskunde, Diaconessenhuis Utrecht	Bestuurslid Nederlandse Vereniging van Internist Infectiologen (NVII) Lid Beroeps Belangen Commissie Nederlandse Vereniging Internisten Acute Geneeskunde (NVIAG) Lid Commissie Richtlijnen Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)	Geen	Geen actie
R. Schellaars	Intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede	Voormalig bestuurslid SIC-NVA	Geen	Geen actie
R. Wilting	Chirurg-intensivist, afdeling IC Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis Tilburg	Lid GIC (NVvH)	Geen	Geen actie
M. Ruiter	Adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen actie
F. Willeboordse	Adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een patiëntenfocusgroep en afgevaardigde patiëntvertegenwoordiger in de werkgroep. Het verslag hiervan (zie aanverwante producten) is besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptringlijn 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 en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule 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).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met sepsis. 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.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. 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 vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

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/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een

systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

5

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, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

10

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

15

20

25 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 aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het *evidence-to-decision framework* van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

30

35

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 (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule 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 conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE

- criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- 5 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
 - 10 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
 - 15 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
 - 20 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
 - 25 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
 - 30 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
 - 35 Schünemann H, Brozek 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/handbo.

Modules sepsis fase 1

Voor de volgende modules verwijzen wij u naar de reeds gepubliceerde Richtlijn sepsis fase 1:

- 5 [1. Vroege herkenning van \(dreigende\) sepsis](#)
- [2. Rol van biomarkers bij verdenking sepsis](#)
- [3. Zuurstoftoediening](#)
- [4. Type resuscitatievloeistof](#)
- 10 [5. Parameters om vloeistoftoediening te sturen](#)

De modules van sepsis fase 2-3 worden toegevoegd aan deze richtlijn op de Richtlijndatabase.nl na autorisatie.

Module 6.1 Vasopressoren

Uitgangsvraag

Wat is de optimale vasopressor behandeling bij patiënten met sepsis?

5

Inleiding

Er is veel praktijkvariatie in het toedienen van vasopressoren bij sepsis. Na initiële resuscitatie met kristalloïde vloeistof dient bij persisterende hypotensie gestart te worden met vasopressietherapie (farmacologische vasopressoren). Op dit moment is noradrenaline de vasopressor van eerste keuze (Rhodes, 2017). Het komt echter frequent voor dat het ophogen van noradrenaline niet het gewenste effect op de bloeddruk heeft. Op dat moment wordt nu in de praktijk vaak een tweede vasopressor toegevoegd, hiervoor is echter nog geen bewijs.

10

15

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

Zoeken en selecteren

20

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

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

25

P: volwassen patiënten met sepsis of septische shock;

I: noradrenaline plus vasopressine (of een analoog);

C: noradrenaline;

O: mortaliteit, reversibiliteit van shock, intensive-careverblijfsduur en ziekenhuisverblijfsduur.

30

Relevante uitkomstmaten

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

35

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

40

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20-03-2020 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde trials (RCT) of systematische literatuur reviews over noradrenaline en vasopressine (of een analoog) bij patiënten met sepsis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 456 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde trials of systematische reviews betreffende de PICO. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 37 studies voorgeselecteerd.

50

Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

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

10 Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische literatuurreview van McIntyre (2018) werd als uitgangspunt genomen voor deze literatuuranalyse, hieruit werden 12 studies geëxcludeerd, zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording inclusief exclusiereden. Er werden drie losse RCT's toegevoegd aan de studies van McIntyre (2018), te weten Laterre (2019), Xiao (2016) en Hammond (2018). De belangrijkste karakteristieken per studie staan beschreven in tabel 6.1.

Tabel 6.1 Studiekarakteristieken

Auteur, jaar	Populatie	Interventie	Controle	Open-label catecholamines toegestaan
Lauzier 2006	Septische shock	Vasopressine: 0,04-0,20 U/min	Norepinephrine: 0,1-2,8 µg/kg/min	ja
Albanese 2005	Septische shock en twee of meer orgaan dysfuncties	Terlipressine: 1-mg bolus, daarna 1-mg bolus als MAP <65 mm Hg	Norepinephrine: 0,3 µg/kg, daarna verhogen met 0,3 µg/kg elke 4 min totdat MAP tussen 65-75 mm Hg is	ja
Barzegar 2014	Septische shock	Vasopressine: 0,03 U/min	Norepinephrine zonodig voor MAP >65 mm Hg	ja
Chen 2017	Acuut respiratoir distress syndroom en septische shock	Terlipressine en norepinephrine: 0,01-0,04 U/min terlipressine en norepinephrine zoals nodig om MAP tussen 65-75 mm Hg te houden.	Norepinephrine: >1 µg/min	ja
Choudhury 2016	Septische shock en cirrose	Terlipressine: 1,3-5,2 µg/min gedurende 24 uur	Norepinephrine: 7,5-60 µg/min	ja
Fonseca Ruiz 2013	Septische shock	Norepinephrine + vasopressine met getitreerde doseringen van 0,01 U/min, daarna verhogen met 0,01 U/min elke 10 min om MAP >65 mm Hg te halen of tot de maximale dosis van 0,04 U/min	Norepinephrine	Ja
Gordon 2016	Septische shock	Vasopressine: tot aan 0,06 U/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Norepinephrine: tot 12 µg/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Ja
Russell 2008	Septische shock	Vasopressine: 0,01 U/min, daarna titratie tot aan 0,03 U/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Norepinephrine: 5 µg/min tot 15 µg/min met target MAP tussen 65-75 mm Hg, of beoordeling van de arts.	Ja

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

MAP=Mean Arterial Pressure

Resultaten

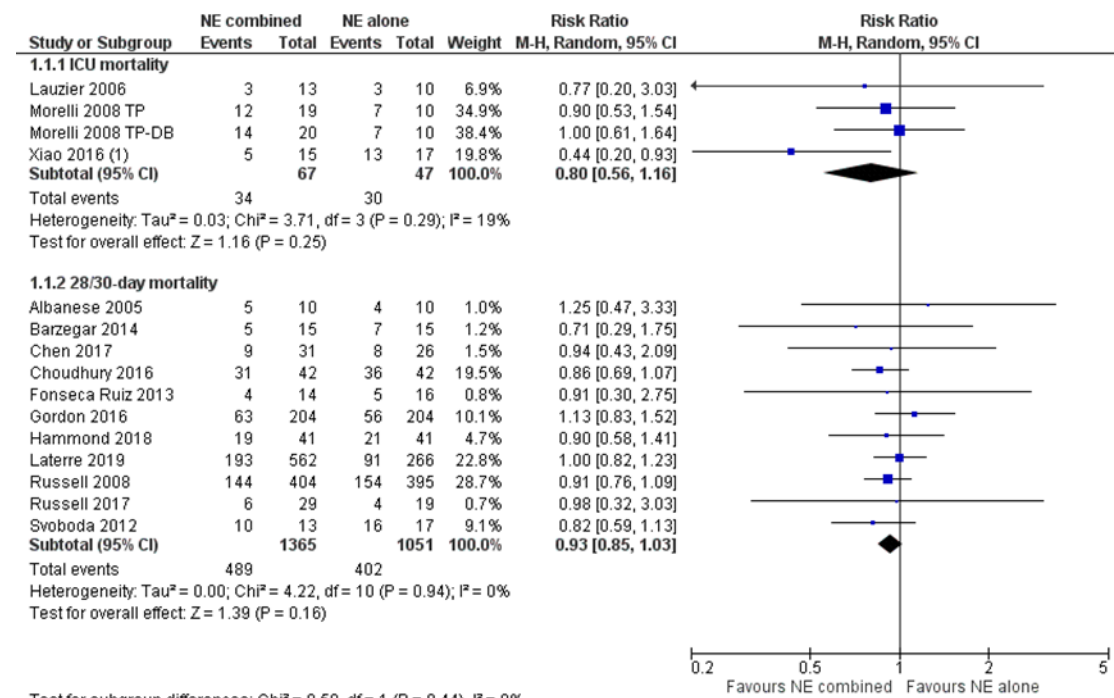
In totaal rapporteerden 14 studies, met in totaal 2.480 patiënten, over IC-mortaliteit en ziekenhuismortaliteit na 28 tot 30 dagen. In totaal was de ziekenhuismortaliteit 35,9% in de norepinephrine + vasopressine groep en 38,2% in de groep die alleen norepinephrine ontving. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en klinisch relevant verschil in mortaliteit tussen de groepen (RR 0,93 (95% BI 0,85 tot 1,03) (figuur 6.2).

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

In figuur 6.3 zijn de resultaten voor mortaliteit opgesplitst voor de verschillende middelen (vasopressine, terlipressine en selepressine).

Mortaliteit

Figuur 6.2 Mortaliteit bij toediening van noradrenaline met of zonder vasopressine (analoog)

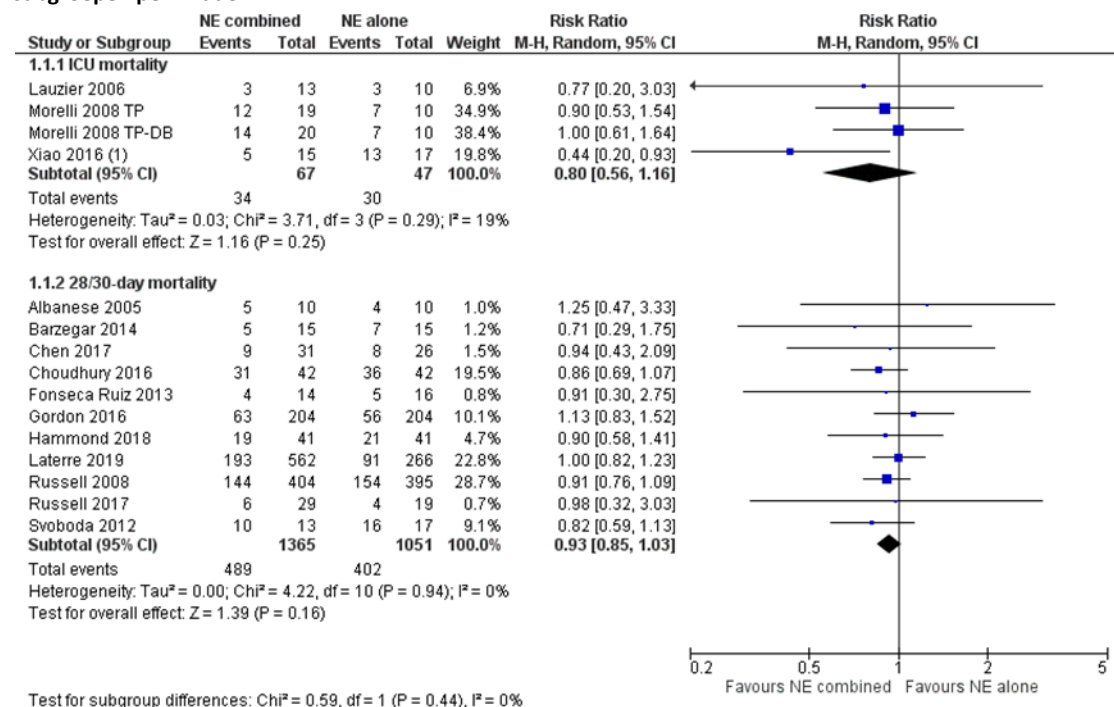


Footnotes

(1) 7-day mortality

Mortaliteit (relatief risico) bij patiënten met septische shock. NE: norepinephrine; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 6.3 Mortaliteit op 28/30 dagen bij toediening van noradrenaline met of zonder vasopressine analoog, subgroepen per middel



Footnotes

(1) 7-day mortality

Mortaliteit (relatief risico) bij patiënten met septische shock. NE: norepinephrine; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

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

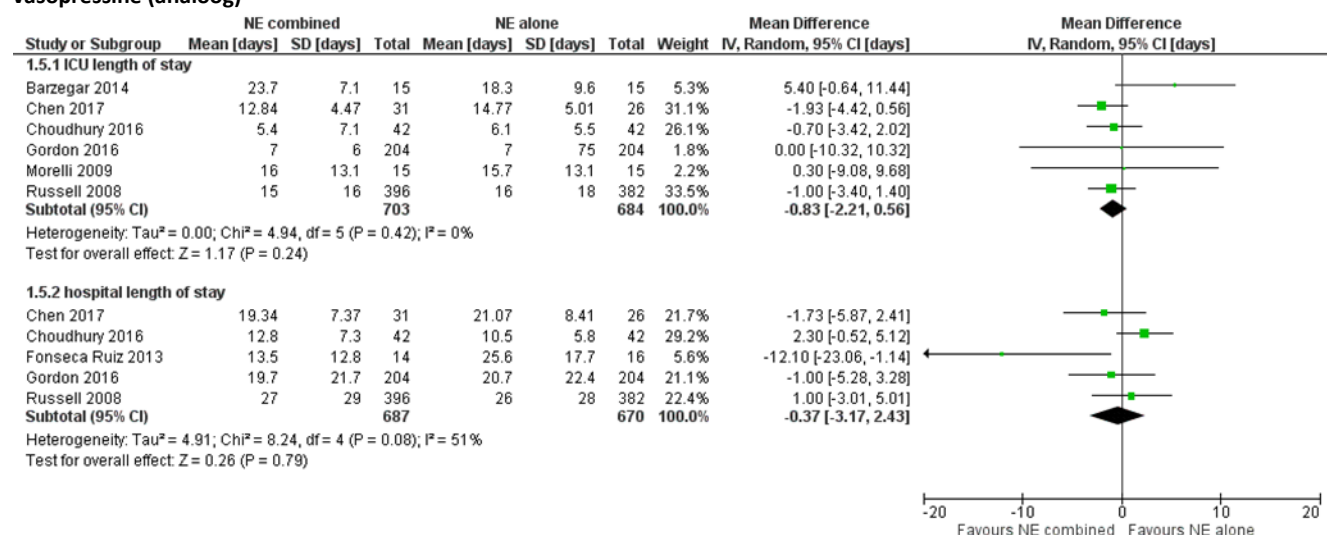
Verblijfsduur op de IC

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

Verblijfsduur in het ziekenhuis

Voor verblijfsduur in het ziekenhuis was er ook geen verschil tussen de groepen (MD -0,37 (BI -3,17 tot 2,43)) (figuur 6.4).

Figuur 6.4 Verblijfsduur op de IC en in het ziekenhuis bij toediening van noradrenaline met of zonder vasopressine (analoog)



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

Bewijskracht van de literatuur

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

Conclusies

Laag GRADE	Behandeling van patiënten met septische shock met noradrenaline in combinatie met vasopressine (analogen) lijkt niet te leiden tot een lagere mortaliteit na 28/30 dagen vergeleken met behandeling met noradrenaline alleen.
-------------------	--

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

5

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

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

Tegelijkertijd is er steeds meer bewijs dat tijdens sepsis, noradrenaline ook een nadelig immuun modulerend effect kan hebben. (Stolk, 2020) Om die reden blijft het noodzakelijk te blijven zoeken naar alternatieven voor noradrenaline zoals vasopressine, angiotensine II en fenylefrine. Voor deze middelen is het echter ook nog niet geheel duidelijk of ze immuun modulerende effecten hebben in vivo. Naast een keuze voor een van deze aanvullende therapieën is ook het moment van starten; welke bloeddruk, welke hoeveelheid noradrenaline, vaak een punt van discussie.

Voor vasopressine (-analogen) geldt dat het ook nadelige effecten kan hebben, zoals zout- en waterretentie, NO-release, en een toename in pro-coagulante factoren. Verder werd vasopressine gebruik vaak geassocieerd met ischemische complicaties, zowel cardiaal, mesenteriaal als perifeer. In de SEPSIS-ACTstudie (Laterre, 2019) werd er echter geen significant verschil gevonden in ischemische complicaties tussen noradrenaline en de groep

met combinatietherapie met selepressine. In een zeer recente systematische review en meta-analyse werd voor vasopressine (-analogen) alleen een associatie gevonden met ischemie aan de extremiteiten (Yao, 2020).

5 *Voor noradrenaline met vasopressine (analogen)*

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

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

20 Vasopressine zal in tegenstelling tot de sympaticomimetische effecten van onder andere noradrenaline en fenylefrine niet leiden tot pulmonale vasoconstrictie. Patiënten met bekende pulmonale hypertensie of rechterventrikel falen zullen dus gebaad zijn bij een vasopressor die de pulmonale vaatweerstand niet verder verhoogd (Currigan, 2014).

25 In deze patiënten kan derhalve gekozen worden voor vasopressine (-analogen).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

30 Het doel van de behandeling met vasopressoren is het verhogen van de (perifere) vaatweerstand met als einddoel het verbeteren van de weefselperfusie en weefseloxygenatie. Indien ondanks voldoende toediening van vocht de bloeddruk te laag blijft is het noodzakelijk te starten met een vasopressor. Vasopressoren worden alleen toegediend op een afdeling waar de patiënt bewaakt wordt. Om naast noradrenaline te starten met vasopressine (-analogen) hoeven er voor de patiënt geen extra maatregelen te worden genomen.

Kosten (middelenbeslag)

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

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

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

Aanbevelingen

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

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

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

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

Voeg niet standaard vasopressine of een vasopressine-analoog toe aan de behandeling.

Overweeg bij patiënten met pulmonale hypertensie of rechterventrikel falen vasopressine (-analogen) eventueel in combinatie met noradrenaline.

Literatuur

- 5 Chang, W., Xie, J. F., Xu, J. Y., & Yang, Y. (2018). Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ open*, 8(3).
- Curran DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):930-936. doi:10.1097/ALN.0000000000000430
- 10 de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Hammond DA, Ficek OA, Painter JT, et al. Prospective Open-label Trial of Early Concomitant Vasopressin and Norepinephrine Therapy versus Initial Norepinephrine Monotherapy in Septic Shock. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):531-538. doi:10.1002/phar.2105.
- 15 Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al. Effect of Selepressin versus Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial (published online ahead of print, 2019 Oct 2) (published correction appears in JAMA. 2019 Oct 15;:). *JAMA*. 2019;322(15):1476-1485. doi:10.1001/jama.2019.14607.
- 20 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- Schumann, J., Henrich, E. C., Strobl, H., Prondzinsky, R., Weiche, S., Thiele, H., ... & Unverzagt, S. (2018). Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- 25 Stolk R, van der Pasch E, Naumann F, et al. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense During Sepsis (published online ahead of print, 2020 Jun 10). *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;10.1164/rccm.202002-0339OC. doi:10.1164/rccm.202002-0339OC.
- Xiao X, Zhang J, Wang Y, et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res*. 2016;200(1):274-282. doi:10.1016/j.jss.2015.07.016.
- 30 Yao RQ, Xia DM, Wang LX, et al. Clinical Efficiency of Vasopressin or Its Analogs in Comparison With Catecholamines Alone on Patients With Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:563. Published 2020 May 6. doi:10.3389/fphar.2020.00563.
- 35

Bijlagen bij module 6.1

Evidence tables

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

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
McIntyre (2018) (selection of studies, see exclusion table)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to February 2018</i> A: Lauzier 2006 B: Albanese 2005 C: Barzegar 2014 D: Chen 2017 E: Choudhury 2016 F: Fonseca Ruiz 2013 G: Gordon 2016 H: Russell 2008 I: Svoboda 2012 J: Russel 2017 K: Morelli 2009 <u>Study design:</u> A: open-label RCT B: open-label RCT C: open-label RCT D: single-blind RCT E: open-label RCT F: open-label RCT	Inclusion criteria SR: RCTS comparing vasopressin in combination with catecholamine vasopressors to catecholamines alone for patients with distributive shock Exclusion criteria SR: - <i>11 studies included for this analysis for the guideline</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> A: n=23; 55 yrs B: n=20; 66 yrs C: n=30; 64 yrs D: n=57; NR E: n=84; 48 yrs F: n=30; 58 yrs G: n=421; 66 yrs	Describe intervention: A: Vasopressin 0.04–0.20 U/min B: Terlipressin 1 mg bolus, followed by second bolus 1 mg if MAP <65 mm Hg C: Vasopressin 0.03 u/min D: Terlipressin (0.01–0.04U/min) and norepinephrine as needed to maintain MAP between 65 and 75 mm Hg E: Terlipressin 1.3–5.2mcg/min over 24 h F: Vasopressin: noradrenaline plus vasopressin at titrated doses of 0.01 U / min and increasing every 10 minutes 0.01 U / min to achieve a mean arterial pressure (MAP) of 6 G: Vasopressin up to 0.06 U/min with target MAP 65–75 mm Hg or physician discretion	Describe control: A: Norepinephrine 0.1–2.8 mcg/kg/min B: Norepinephrine started with 0.3 mcg/kg and increased by 0.3 mcg/kg every 4 minutes until MAP 65 to 75 mm Hg C: Norepinephrine adjusted to MAP > 65 mm Hg D: Norepinephrine (>1mcg/min) E: Norepinephrine 7.5–60mcg/min F: Norepinephrine up to 12 mcg/min with target MAP 65–75 mm Hg or physician discretion	<u>End-point of follow-up:</u> A: until IC admission B: in-hospital data C: 28-days D: 28-days E: 28-days F: 28-days G: 28-days H: 90 days I: 28-days J: 28-days K: in-hospital data (length of stay) <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: 0 B: 0 C: 0 D: Large numbers of post-randomization exclusions in both arms	<u>Outcome measure-1: mortality 28-30 days</u> Effect measure: RR (95% CI): A: - B: 1.25 (0.47 to 3.33) C: 0.71 (0.29 to 1.75) D: 0.94 (0.43 to 2.09) E: 0.86 (0.69 to 1.07) F: 0.91 (0.30 to 2.75) G: 1.13 (0.83 to 1.52) H: 0.91 (0.76 to 1.09) I: 0.82 (0.69 to 1.13) J: 0.98 (0.32 to 3.03) K: -	

G: 2x2 factorial double blind with hydrocortisone RCT H: double blind RCT I: open-label RCT J: double blind RCT K: open-label RCT, 3 arms <u>Setting and Country:</u> A: Tertiary care one hospital, Canada B: Tertiary care one hospital, France C: Tertiary care one hospital, Iran D: One hospital, China E: One hospital, India F: One hospital, Colombia G: Multicentre, 18 ICUs, UK H: Multicentre, Canada, US I: One hospital, Australia J: One hospital, Czech Republic K: Multicentre, Belgium, Denmark and the US K: Tertiary care one hospital, Italy <u>Source of funding:</u>	H: n=802; 61 yrs I: n=32; 73 yrs J: n=53; 63.2 yrs K: n=45; 66 yrs <u>Sex:</u> A: 63% Male B: 65% Male C: 63% Male D: NR E: 82% Male F: 59% Male G: 58% Male H: 61% Male I: 61% Male J: 71% Male K: 73% Male <u>APACHE score:</u> A: 23.2 B: 28.5 C: NR (SOFA=12) D: NR (SOFA=14.3) E: 19 F: 24 G: 27.1 H: 27.1 I: NR (SOFA=18) J: 12 K: NR (SAP=60) Groups comparable at baseline? Yes, as far as known	H: Vasopressin started at 0.01 U/min, titrated up to 0.03 U/min with target MAP 65-75 mm Hg or physician discretion I: Terlipressin 4 mg/24 h for 72 h J: Selepressin infused at 1.25, 2.5 or 3.75 ng/kg/min until shock resolution or a maximum of 7 days K1: Vasopressin continuous infusion 0.03 U/min over a period of 48 hrs versus K2: Terlipressin continuous infusion 1.3 mcg/kg over a period of 48 hrs	H: Norepinephrine 5 mcg/min up to 15 mcg/min with target MAP 65-75 mm Hg or physician discretion I: Norepinephrine as needed J: Open label norepinephrine to achieve MAP > 65 K3: Norepinephrine titrated as needed	E: 0 F: 0 G: Modified intention to treat analysis, 9 patients randomized in vasopressin arm but not analyzed exceed fragility threshold H: 0, intention to treat analysis for mortality outcome, modified intention to treat for others I: Two patients who died were excluded post randomization J: 2/19 lost to follow up in group 1 K: 0	Pooled effect from McIntyre is not relevant, see overall forest plots in text in figures. <u>Outcome measure-2: IC mortality</u> Effect measure: RR (95% CI): A: 0.77 (0.20 to 3.03) K1: 0.90 (0.53 to 1.54) K2: 1.00 (0.61 to 1.64) Pooled effect from McIntyre is not relevant, see overall forest plots in text in figures. <u>Outcome measure-3: Hospital length of stay in days</u> Effect measure: MD (95% CI): D: -1.73 (-5.87 to 2.41)	
--	--	--	--	---	--	--

	A: non-commercial B: no funding source C: Not stated D: non-commercial E: Not stated F: Not stated G: non-commercial H: non-commercial I: non-commercial J: Ferring pharmaceuticals, patents related to the use of vasopressin in septic shock K: non-commercial					E: 2.30 (-0.52 to 5.12) F: -12.10 (-23.06 to -1.14) G: -1.00 (-5.28 to 3.28) H: -0.60 (-4.63 to 3.43) Pooled effect from McIntyre is not relevant, see overall forest plots in text in figures. <u>Outcome measure-4: IC length of stay in days</u> Effect measure: MD (95% CI): C: 5.40 (-0.64 to 11.44) D: -1.93 (-4.42 to 0.56) E: 0.30 (-2.42 to 3.02) G: 0.00 (-1.32 to 1.32) H: -1.70 (-4.11 to 0.71) K: 0.30 (-9.08 to 9.68) Pooled effect from McIntyre is	
--	--	--	--	--	--	--	--

						not relevant, see overall forest plots in text in figures.	
--	--	--	--	--	--	--	--

NR=Not reported

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

5 *This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.*

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Xiao 2016	Type of study: RCT Setting: ICU Country: China Source of funding: National Natural Science Foundation of China (grant no. 81272077), the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (IRT1216), the	<u>Inclusion criteria:</u> - ICU patients with existing sepsis; - Patients with refractory hypotension (SBP <90 mm Hg, MAP <65 mm Hg); - vasoactives must be given to maintain the MAP 65 mm Hg after adequate fluid Resuscitation <u>Exclusion criteria:</u> - age <18 y; - complicated with left ventricular dysfunction (cardiac index <2.2 L/min/m ² when pulmonary wedge pressure >18 mm Hg);	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients received enough fluid plus intravenous infusion of norepinephrine (NE) and a small dose of Terlipressin (TP) (1.3 mg/kg/h) to maintain MAP 65 mm Hg All patients received anesthesia and ventilator-assisted control breathing. The breathing mode was volume-controlled ventilation. According to the 2008 international sepsis treatment guidelines, except for fluid resuscitation, NE and NE + TP, the basic treatment measures including	Describe control (treatment/procedure/test): Patients received enough fluid plus intravenous infusion of NE to maintain the MAP ≥65 mm Hg but ≤95 mm Hg. All patients received anesthesia and ventilator-assisted control breathing. The breathing mode was volume-controlled ventilation. According to the 2008 international sepsis treatment guidelines, except for fluid resuscitation, NE and NE + TP, the basic treatment measures	<u>Length of follow-up:</u> Mortality: 7-day survival <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=0 (0%) Reasons (describe) Control: N=0 (0%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data:</u> NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality rate (7-days) I: 5/15 =33% C: 13/17 = 76%	

	Major State Basic Research Program (grant no. 2012CB518101), and the Chongqing Scientific Foundation for Distinguished Young Scholars (grant no. cstc2011jjq0019).	- with coronary heart disease; -with apparent valvular heart disease; - presence (or suspected) of ischemia in the mesenteric arteries or vascular spasm diseases. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 15 Control: 17 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> <i>I: 63 ± 11</i> <i>C: 62 ± 14</i> <i>Sex:</i> <i>I: 67% M</i> <i>C: 71% M</i> Groups comparable at baseline? yes	organ protection and antibiotics, and so on for each patient in the two groups were similar.	including organ protection and antibiotics, and so on for each patient in the two groups were similar.			
Laterre 2019	Type of study: adaptive RCT phase 2b/3 Setting: 63 hospitals Country: Belgium, Denmark, France, The Netherlands and US	<u>Inclusion criteria:</u> ->18 yr -proven or suspected infection and septic shock <u>Exclusion criteria:</u> -if they were receiving vasopressin or terlipressin -if it was not possible to start study drug within 12 hours after the use of any vasopressor treatment	Describe intervention (treatment/procedure/test): Random assignment to 1 of 3 dosing regimens of selegressin: 1. starting infusion rate 1.7 ng/kg/min 2. starting infusion rate 2.5 ng/kg/min 3. starting infusion rate 3.5 ng/kg/min	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo Administered as continuous infusion titrated according to hemodynamic parameters	<u>Length of follow-up:</u> Mortality up to 180 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=29 (5%) Reasons: withdrawal of consent, lost to follow-up +n=23 did not receive selegressin (died,	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>30-day mortality N, RR (95% CI)</u> I: 193/562	

	Source of funding: Ferring Pharmaceuticals F/S Several conflicts of interests reported by the author group	-if sepsis was not the primary cause of hypotension <u>N total at baseline:</u> Intervention: 585 Control: 283 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> I: 66.6 ± 12.8 C: 65.7 ± 14.6 <i>Sex:</i> I: 61% M C: 55% M <i>Apache II:</i> I: 25.7 ± 7.8 C: 26.0 ± 7.7 Groups comparable at baseline? yes	Administered as continuous infusions titrated according to hemodynamic parameters		withdrawal by investigator, not eligible) Control: N=3 (1%) Reasons: withdrawal of consent, lost to follow-up +n=17 did not receive selegressin (died, withdrawal by investigator, withdrawal consent not eligible) Modified intention to treat analysis with patients that received intervention or placebo: I: N=562 C: N=266 <u>Incomplete outcome data:</u> NA	C: 91/266 RR: 1.0 (0.82 to 1.32)	
Hammond 2018	Type of study: Prospective open-label trial Setting: One medical intensive care unit in an academic medical center Country: US	<u>Inclusion criteria:</u> -Adults who presented to the emergency department or were receiving care in the ward were assessed for enrolment -at least two systemic inflammatory response syndrome criteria -with a suspected or confirmed source of infection	Describe intervention (treatment/procedure/test): Vasopressin initiated within 4 hours of norepinephrine + initial sepsis management according to the institution's usual care measures that were aligned with recommendations from the Surviving Sepsis Campaign.	Describe control (treatment/procedure/test): Norepinephrine monotherapy + initial sepsis management according to the institution's usual care measures that were aligned with recommendations from the Surviving Sepsis Campaign.	<u>Length of follow-up:</u> 28-days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=0 Control: N=0 <u>Incomplete outcome data:</u> NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>28-day mortality N, RR (95% CI)</u> I: 19/41 (46%)	

	Source of funding: organizational grant from the American Colleges of Clinical Pharmacy Critical Care Practice & Research Network, Lenexa, Kansas	-had MAP less than 60 mm Hg despite at least 30 ml/kg of crystalloid resuscitation within the previous 4 hours -admitted to the 28-bed medical intensive care unit at our institution <u>Exclusion criteria:</u> -shock not caused by sepsis -end-stage renal disease requiring long-term dialysis -endstage hepatic disease -were not expected to be alive at 48 hours from septic shock diagnosis in the opinion of the attending physician -received a continuous infusion of a vasopressor other than norepinephrine or vasopressin before receipt of either agent -were enrolled in another clinical trial -were admitted from an outside hospital -received a nonstudy vasopressor before receipt of a study vasopressor <u>N total at baseline:</u> Intervention: 41 Control: 41				C:21/41 (51%) p=0.66 <u>ICU duration, days, median (IQR)</u> I: 4.1 (2.4–8.9) C: 3.8 (2.1–7.4) p=0.54	
--	---	---	--	--	--	---	--

		<u>Important prognostic factors²:</u> <i>age (median (IQR)):</i> <i>I: 62 (51–74)</i> <i>C: 60 (49–68)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 54% M</i> <i>C: 44% M</i> APACHE II (mean (sd): I: 28 (21–34) C: 22 (18–30) Groups comparable at baseline? yes					
--	--	---	--	--	--	--	--

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.

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

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

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

5

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
McIntyre (2018)	Yes We used a selection of the included papers described in McIntyre as described	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Unclear Very heterogenous treatments and populations	Yes	Yes

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

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van het additioneel toedienen van vasopressine (of een analoog) ten opzichte van noradrenaline alleen bij volwassenen met sepsis of sepsische shock?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Xiao 2016	Patients were randomized and blindly into sole NE group and NE + TP group	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Laterre 2019	Randomization was stratified by study site, need for mechanical ventilation, baseline NE requirement, and serum creatinine level. The first 200 patients were randomized in a fixed ratio of one	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	97% of dosed patients in selepressin group completed follow-up versus 99% of dosed patients in placebo group	Adapted intention to treat analysis with population that received the study drug

	third placebo and the remainder allocated evenly among the 3 lowest doses of the 4 possible selepressin groups. Thereafter, the probability of randomization to placebo was held constant while a response-adaptive randomization algorithm determined probabilities of allocation to the selepressin groups.							
Hammond 2018	Between November 2015 and February 2016, patients who developed septic shock were initiated	Likely Method of allocation was based on the month of presentation.	Unlikely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	on norepinephrine monotherapy. Between March 2016 and June 2016, patients who developed septic shock were initiated on norepinephrine at 5 µg/minute and vasopressin at 0.04 units/minute within 4 hours of each other as combination therapy.							
--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. **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.
- 5 2. **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 process 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.
3. 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.
- 10 4. 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

5. **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.**

Exclusie tabel van zoekactie

Auteur jaar	Reden voor exclusie
Lauzier 2006	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Albanese 2005	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Barzegar 2014	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Choudhury 2016	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Gordon 2016	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Russell 2008	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Svoboda 2012	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Russel 2017	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Lauzier 2006	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Albanese 2005	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Barzegar 2014	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Chen 2017	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Choudhury 2016	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Gordon 2016	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Russell 2008	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Svoboda 2012	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Russel 2017	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Lauzier 2006	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Morelli 2009	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Liu 2018	Voldoet niet aan PICO: terlipressin before open-label vasopressors.
Hajjar 2019	Voldoet niet aan PICO: either NE or vasopressin as first-line vasopressor Therapy, daarna open-label NE. Subgroep met kanker patiënten met zeer hoge mortality rate.
Senatore 2019	angiotensin II
Patel 2002	Follow-up van 4 uur is te kort
Dunser 2003	Voldoet niet aan PICO: patients with both sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia, but subgroup data were obtained for atrial fibrillation only, not for other relevant outcomes
Zhu 2019	SR alleen terlipressin, voldoet niet aan PICO
Jiang 2019	SR overlapt met andere geïncludeerde SR, voldoet niet helemaal aan de PICO
Huang 2020	SR alleen terlipressin, voldoet niet aan PICO
Honarm 2020	Canadese richtlijn
Chidambaram 2019	SR overlapt met andere geïncludeerde SR
Serpa-Neto 2012	SR overlapt met andere geïncludeerde SR, voldoet niet helemaal aan de PICO
Cheng 2019	NMA voldoet niet aan PICO
Chen 2019	NMA voldoet niet aan PICO
Avni 2015	Nieuwere SR beschikbaar

Exclusie tabel van andere artikelen in McIntyre (2018)

Auteur jaar	Reden voor exclusie
Chen 2017	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Fonseca Ruiz 2013	Studie is al opgenomen in SR van McIntyre
Hajjar 2017	Voldoet niet aan PICO: Vasoplegia after cardiac surgery
Abdullah 2012	Paracentesis-induced vasodilatory shock and end-stage liver disease, follow-up van slechts 48hr
Han 2012	Pituitrin
Hua 2013	Dopamine
Malay 1999	Follow-up van 24 uur is te kort
Acevedo 2009	Abstract only data
Capoletto 2017	Abstract only data
Clem 2016	Abstract only data
Oliveira 2014	Abstract only data
Prakash 2017	Abstract only data

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – maart 2020	1 exp *Organ Dysfunction Scores/ or exp *Systemic Inflammatory Response Syndrome/ or sirs.ti,ab. or septic.ti,ab. or bacteremia.ti,ab. or sepsis.ti,ab. or ((bacter* or bacterial or bacteriemic or endotoxi* or toxic or distributive) adj2 shock).ti,ab. or 'sequential organ failure assessment score'.ti,ab. or 'systemic inflammatory response syndrome'.ti,ab. or sofa.ti,ab. or (blood adj3 poisoning).ti,ab. (193829) 2 (vasopressin* or AVP or lypressin or glypressin or felypressin or ornipressin or argipressin or desmopressin or terlipressin or selepressin or pressinoic acid or argipressinoic acid).ti,ab,kw. (38802) 3 exp Catecholamines/ or (noradrenalin* or norepinephrin* or catecholamin*).ti,ab,kw. (303946) 4 1 and 2 and 3 (452) 5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (402) 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/)) (437748) 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/) (1962226) 8 5 and 6 (38) 9 (5 and 7) not 8 (121) 10 8 or 9 (159) = 159	456
Embase (Elsevier)	('sequential organ failure assessment score'/exp/mj OR 'systemic inflammatory response syndrome'/exp/mj OR sirs:ti,ab,kw OR septic:ti,ab OR bacteremia:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR (((bacter* OR bacterial OR bacteriemic OR endotoxi* OR toxic OR distributive) NEAR/2 shock):ti,ab) OR 'sequential organ failure assessment score':ti,ab OR 'systemic inflammatory response syndrome':ti,ab OR sofa:ti,ab OR ((blood NEAR/3 poisoning):ti,ab)) AND ('vasopressin derivative'/exp OR vasopressin*:ti,ab OR avp:ti,ab OR lypressin:ti,ab OR glypressin:ti,ab OR felypressin:ti,ab OR ornipressin:ti,ab OR argipressin:ti,ab OR desmopressin:ti,ab OR terlipressin:ti,ab OR selepressin:ti,ab OR 'pressinoic acid':ti,ab OR 'argipressinoic acid':ti,ab) AND ('catecholamine'/exp OR noradrenalin*:ti,ab OR norepinephrin*:ti,ab OR catecholamin*:ti,ab) AND (2000-2020)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it <u>Sytematische 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 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) = 72 <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 = 355 Totaal = 427	

Module 6.2 Inotropica

Uitgangsvraag

Wat is de optimale inotropische behandeling bij patiënten met sepsis?

5

Inleiding

Voor het gebruik van inotropica geldt momenteel dat dobutamine in de internationale *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) van 2016 wordt aanbevolen als het middel van eerste keus. Over het gebruik van fosfodiësteraseremmers zoals enoximone en milrinone evenals de calcium-sensitizer levosimendan worden op dat moment gezien de beperkte literatuur en de kosten van levosimendan geen aanvullende adviezen gegeven.

10

Zoeken en selecteren

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

15

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

P: volwassen patiënten met sepsis of septische shock;

20

I: fosfodiësteraseremmers (milrinone, enoximone);

C: dobutamine;

O: mortaliteit, reversibiliteit van shock (*time to shock reversal*), intensive-careverblijfsduur en ziekenhuisverblijfsduur.

25

Relevante uitkomstmaten

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

30

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

35

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 maart 2020 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde trials (RCT) of systematische literatuur reviews over dobutamine en fosfodiësteraseremmers bij patiënten met sepsis of kritisch zieke patiënten (op de IC). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 253 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde trials of systematische reviews betreffende de PICO. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

45

Resultaten

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

5

Samenvatting literatuur

Beschrijving en resultaten studie

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

15

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

Mortaliteit

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

25

Verblijfsduur op de IC

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

30

Verblijfsduur op de IC

35 Ziekenhuisverblijfsduur werd in de geïncludeerde studies niet beschreven als uitkomstmaat.

35

Reversibiliteit van shock

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

40

Bewijskracht van de literatuur

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

45

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

50

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

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

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de behandeling van septische shock bij patiënten met enoximone vergeleken met behandeling met dobutamine een verschil geeft in verblijfsduur op de IC . <i>Bronnen: (Kern, 2001)</i>
----------------------------	--

5

- GRADE	Er werden geen studies gevonden over de behandeling van patiënten met septische shock met fosfodiësteraseremmers vergeleken met behandeling met dobutamine met reversibiliteit van shock als uitkomstmaat.
--------------------	---

- GRADE	Er werden geen studies gevonden over de behandeling van patiënten met septische shock met fosfodiësteraseremmers vergeleken met behandeling met dobutamine met ziekenhuisverblijfsduur als uitkomstmaat.
--------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

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

15

Er werden geen artikelen geïnccludeerd over andere fosfodiësteraseremmers.

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

25

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

- 35 Welk inotropicum de voorkeur krijgt in de behandeling en wanneer een inotropicum gestart moet worden hangt af van de circulatoire toestand. Zo heeft dobutamine een korte halfwaardetijd, maar is het gebruik geassocieerd met het voorkomen van tachy/aritmieën, met name bij hoge doseringen vasopressie met een hoge beta-adrenerge component.

Tegelijkertijd is het bekend dat de fosfodiësteraseremmers hypotensie kunnen veroorzaken en daarmee de vasopressie behoefte kunnen doen toenemen.

5 Wereldwijd wordt ook frequent gebruik gemaakt van levosimendan als inotropicum. Van deze calcium sensitizer is in recente meta-analyses echter geen verschil gezien in mortaliteit ten opzichte van behandeling met een ander inotropicum of placebo in patiënten met septische shock of cardiogene shock. (Chang 2018; Schumann 2018) Levosimendan wordt echter in Nederland niet als inotropicum gebruikt en is derhalve niet meegenomen in de literatuurselectie en de aanbevelingen.

10

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Ter verbetering van *cardiac output* kan inotropie worden gestart. Inotropie wordt alleen toegediend op een afdeling waar de patiënt bewaakt wordt, zoals een medium care, CCU of IC.

15

Kosten (middelenbeslag)

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

5

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Geen bijzonderheden.

Aanbeveling

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

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

- 15 Op basis van de huidige literatuur en overige overwegingen is er echter geen voorkeur voor dobutamine of een fosfodiësteraseremmer in deze situatie.

Er is geen voorkeursmiddel, behandel met dobutamine of een fosfodiësteraseremmer.

Literatuur

- 20 de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360(1):20-31.
doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Kern, H., Schröder, T., Kaulfuss, M., Martin, M., Kox, W. J., & Spies, C. D. (2001). Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. Critical care medicine, 29(8), 1519-1525.
- 25

Bijlagen bij module 6.2

Evidence tables

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van het toedienen van phosphodiesterase remmers ten opzichte van dobutamine bij volwassenen met septische shock ?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Kern 2001	Type of study: RCT Setting: Intensive care unit of a university hospital Country: Germany Source of funding: NR	<u>Inclusion criteria:</u> -clinical and laboratory criteria of septic shock as outlined in the 1992 Consensus Conference -patients that were conventionally resuscitated and hemodynamically stable <u>Exclusion criteria:</u> -unstable hemoglobin levels -significant arrhythmias; - acute myocardial ischemia (continuous ST-segment analysis); -patients with acute renal failure requiring continuous renal replacement therapy; - patients with proven or suspected liver cirrhosis; -pregnancy; -age younger than 18 yrs; -medications	Describe intervention (treatment/procedure/test): Enoximone within 12 hrs after the onset of septic shock. (2.5 mg/kg/min initially, increased by 2.5 mg/kg/min every 2 hrs, up to a maximum of 10 mg/kg/min). Inotropic support was increased until the maximum left ventricular stroke work index was attained. Fluids (crystalloids or synthetic colloids) and packed red blood cells were given. All patients were mechanically ventilated and received a continuous infusion of fentanyl and flunitrazepam	Describe control (treatment/procedure/test): Dobutamine within 12 hrs after the onset of septic shock. (5 mg/kg/min initially, increased by 5 mg/kg/min every 2 hrs, up to a maximum of 20 mg/kg/min) Inotropic support was increased until the maximum left ventricular stroke work index was attained. Fluids (crystalloids or synthetic colloids) and packed red blood cells were given. All patients were mechanically ventilated and received a continuous infusion of fentanyl and flunitrazepam	<u>Length of follow-up:</u> Unclear <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=1 (4%) Reasons (describe) malignant arrhythmias Control: 1 N=1 (4%) Reasons (describe) Therapy refractant fever <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N=0 Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (unknown Days): I: 12/24 (50%) C: 13/24 (54%) P=0.77 Days (range) in ICU: I: 20 (10–33) C: 18 (6–28) P=0.45	

		such as calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, corticosteroids, or nitrates. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 25 Control: 25 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age (range):</i> <i>I: 58 (51–66)</i> <i>C: 53 (44–63)</i> <i>APACHE II at ICU admission (range)</i> <i>I: 15 (11–21)</i> <i>C: 19 (11–22)</i> Groups comparable at baseline? yes			Control: N=0 (%)		
--	--	--	--	--	---------------------	--	--

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

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van het toedienen van phosphodiesterase remmers ten opzichte van dobutamine bij volwassenen met septische 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
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Kern, 2001	Patients were randomly assigned (no further information)	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely IC stay outcome is unclear IC stay and mortality were not predefined outcomes, were only described for information	Unlikely	Unlikely, however analyses with 48 instead of 50 randomised patients.

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 process 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.

Exclusie tabel van zoekactie

Auteur jaar	Reden voor exclusie
Mathew 2001	Systematic review, not relevant, mainly observational studies, not only in sepsis patients.
Aranda 2019	Hospitalized patients awaiting cardiac transplantation
Carmona 2003	Undergoing Cardiac Surgery with Low Cardiac Output after Anesthetic Induction
Feneck 2010	Patients with low cardiac output after cardiac surgery.
Siostrzonek 2001	Critically ill sedated and mechanically ventilated ICU patients with catecholamine-dependent heart failure.
Schumann 2000	Cochrane review, all relevant data on levosimendan
Greco 2018	Network-meta-analysis, all relevant data on levosimendan
Unverzagt 2015	Outdated Cochrane review, all relevant data on levosimendan
Kawamura 2014	Acutely Decompensated Heart Failure
Esk 2001	Does not comply with PICO, not the right target group.
Thawitsri 2018	Large observational study, < 20% sepsis patients
Bader 2016	Chronic Heart Failure
Onorati 2010	non-randomized study in CABG patients
Takamatsu 2004	Non-cardiac surgery, does not comply with PICO: milrinone+dobutamine versus milrinone+dopamine
Lowes 2002	Decompensated heart failure, does not comply with PICO (carvedilol); non relevante outcome measures

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – maart 2020	1 exp *Organ Dysfunction Scores/ or exp *Systemic Inflammatory Response Syndrome/ or sirs.ti,ab. or bacteremia.ti,ab. or ((bacter* or bacterial or bacteriemic or endotoxi* or toxic or distributive) adj2 shock).ti,ab. or 'sequential organ failure assessment score'.ti,ab. or 'systemic inflammatory response syndrome'.ti,ab. or sofa.ti,ab. or (blood adj3 poisoning).ti,ab. or exp Shock, Cardiogenic/ or exp Cardiomyopathies/ or (heart shock or cardiac or cardiovascular or cardiogenic or cardiomyopath* or heart myopathy or myocardiopath* or myocardial or sepsis or sepsis or septic*).ti,ab. or exp Intensive Care Units/ or exp Critical Illness/ or (icu* or intensive care or critical care or critically ill* or critical ill*).ti,ab. (1548853) 2 exp *Phosphodiesterase Inhibitors/ or milrinone.ti,ab. or enoximone.ti,ab. or amrinone.ti,ab. or dipyridamole.ti,ab. or papaverine.ti,ab. or theophylline.ti,ab. or ((phosphodiesterase or pd*) adj2 inhibitor*).ti,ab. (79385) 3 exp *Dobutamine/ or dobutamine.ti,ab. (8743) 4 1 and 2 and 3 (739) 5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (345) 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/)) (437710) 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/)) (1962266) 8 5 and 6 (25) 9 (5 and 7) not 8 (89) 10 8 or 9 (114) = 114	253
Embase (Elsevier)	('sequential organ failure assessment score'/exp/mj OR 'systemic inflammatory response syndrome'/exp/mj OR sirs:ti,ab,kw OR bacteremia:ti,ab OR (((bacter* OR bacterial OR bacteriemic OR endotoxi* OR toxic OR distributive) NEAR/2 shock):ti,ab) OR 'sequential organ failure assessment score':ti,ab OR 'systemic inflammatory response syndrome':ti,ab OR sofa:ti,ab OR ((blood NEAR/3 poisoning):ti,ab) OR 'cardiogenic shock'/exp OR 'heart shock':ti,ab OR cardiac:ti,ab OR cardiovascular:ti,ab OR cardiogenic:ti,ab OR 'cardiomyopathy'/exp OR cardiomyopath*:ti,ab OR 'heart myopathy':ti,ab OR myocardiopath*:ti,ab OR myocardial:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR	

	sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab OR 'critically ill patient'/exp OR 'intensive care unit'/exp OR icu*:ti,ab OR 'intensive care':ti,ab OR 'critical care':ti,ab OR 'critically ill*':ti,ab OR 'critical ill*':ti,ab) AND ('phosphodiesterase inhibitor'/exp/mj OR milrinone:ti,ab OR enoximone:ti,ab OR amrinone:ti,ab OR dipyridamole:ti,ab OR papaverine:ti,ab OR theophylline:ti,ab OR (((phosphodiesterase OR pd*) NEAR/2 inhibitor*):ti,ab)) AND ('dobutamine'/exp/mj OR dobutamine:ti,ab) AND (2000-2020)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it <u>Sytematische 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 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) = 33 <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 = 182 Totaal = 215	
--	---	--

Module 7.1 Nierfunctievervangende therapie

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

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

Inleiding

Acute nierschade (*acute kidney injury*, AKI) is de moderne term voor een plotseling verslechterende nierfunctie en wordt geclassificeerd volgens de KDIGO (voorheen RIFLE en AKIN) consensus classificatie. Bij septische AKI treedt de acute verslechtering van de nierfunctie op als gevolg van ernstige sepsis. Logischerwijs beschrijft septische AKI een syndroom waarbij voldaan wordt aan de consensus definities zowel sepsis als AKI (Bellomo, 2017). Een deel van de patiënten met septische AKI heeft behoefte aan nierfunctievervangende therapie (*renal replacement therapy*, RRT), hetgeen geassocieerd is met een hoge morbiditeit, mortaliteit en zorgkosten. Het is momenteel nog onzeker of RRT-factoren zoals modaliteit, timing, dosering en antistollingsbehandeling van invloed zijn op de klinische uitkomsten.

Zoeken en selecteren

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

Deelvraag 1: Modaliteit

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

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

Relevante uitkomstmaten

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

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

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

RRT-vrije dagen werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekhuisverblijfsduur 2 dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

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

10

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

15

Resultaten

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

20

In de literatuuranalyse van deelvraag 2 (timing van RRT) zijn twee artikelen opgenomen, een originele multicenter RCT en een posthoc-analyse van een multicenter RCT.

25 In de literatuuranalyse van deelvraag 3 (RRT-dosering) zijn vijf studies meegenomen, die allen resultaten specifiek voor een sepsispopulatie beschreven. In eerste instantie werd de systematische review van Clark (2014) gebruikt voor het beschrijven van de cruciale uitkomstmaat mortaliteit bij patiënten met sepsis. Omdat Clark (2014) niet de cruciale uitkomstmaat "herstel van nierfunctie" beschreef, zijn de originele artikelen uit deze review gebruikt om alle uitkomstmaten te beschrijven. De review is daarom niet verder geanalyseerd. Aanvullend werd de RCT van Park (2016) geanalyseerd, evenals de RCT van Bellomo (2009), die mortaliteit rapporteerde in een vooraf gedefinieerde sepsis subgroep in de RENAL trial. Posthoc-analyses van sepsis subgroepen die niet vooraf gedefinieerd waren, zijn niet meegenomen in de analyse.

30

35 In de literatuuranalyse van deelvraag 4 (antistolling) zijn drie artikelen opgenomen, twee systematische reviews en een RCT.

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.

40

Beschrijving studies

45 Drie publicaties zijn gebruikt voor de literatuuranalyse van deelvraag 1, modaliteit. Een directe vergelijking tussen continue en intermitterende RRT werd niet gevonden in een sepsispopulatie. Er is daarom uitgebreid naar ernstig zieke patiënten met AKI. In de Cochrane review van Rabindranath (2007) werden continue en intermitterende RRT vergeleken bij volwassenen met AKI. Mortaliteit, herstel van nierfunctie en verblijfsduur in ziekenhuis of IC werden hierin beschreven op basis van 15 trials met in totaal 1550 patiënten. Studies uit deze SR waarbij patiëntinclusie was afgesloten voor het jaar 2000 werden niet meegenomen in de analyse, zodat 3 RCT's overbleven: Gasparovic, 2003; Uehlinger, 2005; Visonneau, 2006. Daarnaast onderzocht Lins (2009) het verschil tussen de 2

50

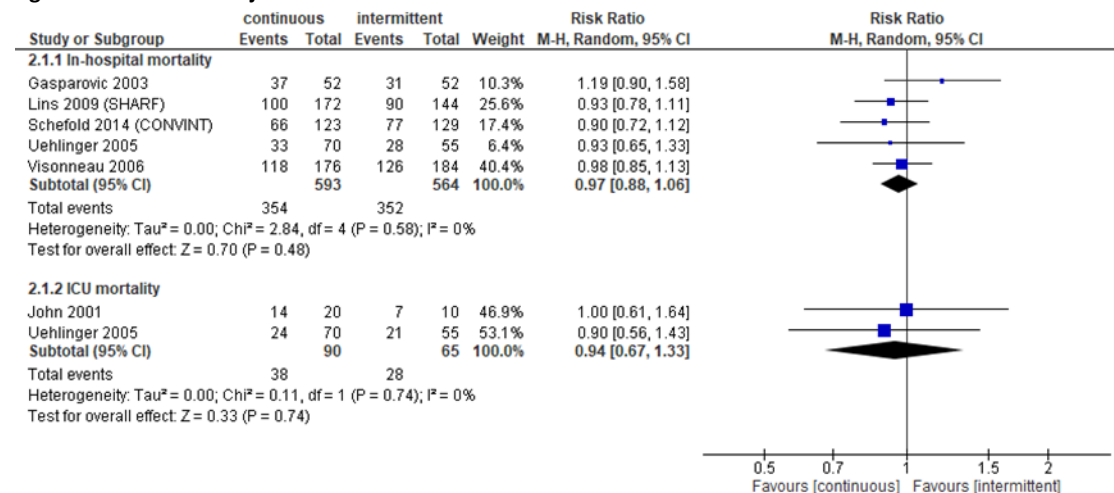
modaliteiten bij ernstig zieke volwassenen met acuut nierfalen die waren opgenomen op de IC. In totaal werden 316 patiënten gerandomiseerd; de meerderheid van de geïncludeerde patiënten (65%) had sepsis. Schefold (2014) randomiseerde 252 ernstig zieke patiënten met AKI in de CONVINT-trial. Ook in deze studie had de meerderheid van de patiënten (> 65%) ernstige sepsis/septische shock.

Resultaten

Mortaliteit

In de SR van Rabindranath (2007) werd mortaliteit apart beschreven als ziekenhuis- en IC-mortaliteit. Lins (2009) en Schefold (2014) rapporteerden alleen ziekenhuismortaliteit. Bij 593 patiënten die continue RRT (CRRT) ondergingen en 564 patiënten die intermitterende hemodialyse (IHD) ondergingen in 5 studies werd voor ziekenhuismortaliteit een RR van 0,97 gevonden (95% BI van 0,88 tot 1,06). Voor IC-mortaliteit werd in 2 studies bij 90 patiënten met CRRT versus 65 patiënten met IHD een RR gevonden van 0,94 (95% BI van 0,67 tot 1,33). Deze verschillen waren niet klinisch relevant (figuur 7.1).

Figuur 7.1 Mortaliteit bij continue versus intermitterende RRT



Mortaliteit (relatief risico) van ernstig zieke patiënten in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014

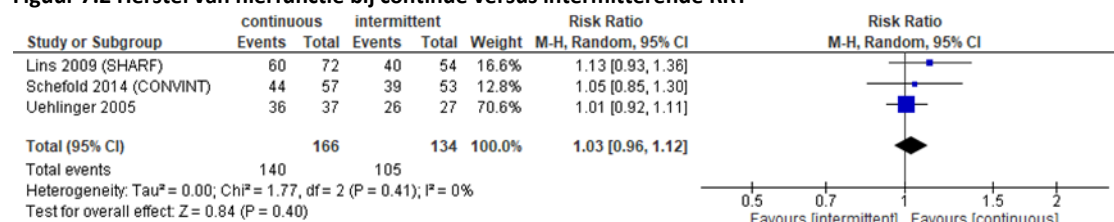
Bewijskracht van de literatuur

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

Herstel van nierfunctie

Herstel van nierfunctie (figuur 7.2) werd gerapporteerd in 3 studies bij 166 patiënten met CRRT en 134 patiënten met IHD. Bij elkaar genomen werd geen verschil gevonden met een RR van 1,03 (95% BI 0,96 tot 1,12).

Figuur 7.2 Herstel van nierfunctie bij continue versus intermitterende RRT



conceptueel: ernstig sepsis fase 2-3

Commentaarfase januari 2021

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

Bronnen: Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014

Bewijskracht van de literatuur

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

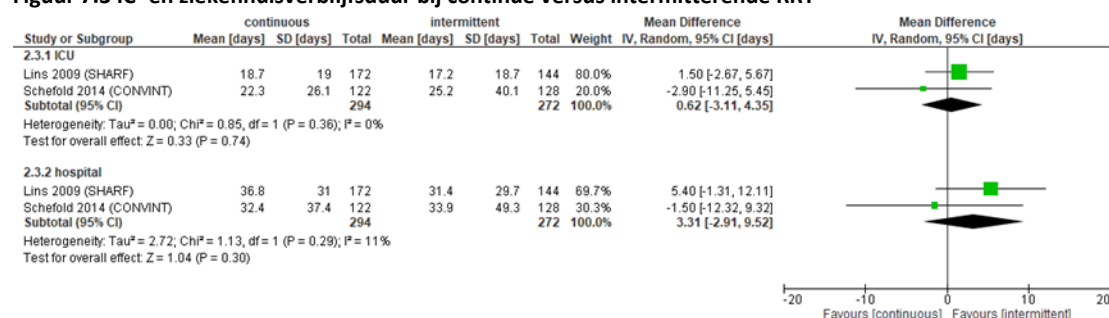
Verblijfsduur op de IC

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

Verblijfsduur in het ziekenhuis

Ook voor verblijfsduur in het ziekenhuis werd in dezelfde studies geen significant verschil gevonden met een gemiddeld verschil van 3,31 dagen in het voordeel van IHD, met een 95% BI van -2,91 tot 9,52 (figuur 7.3).

Figuur 7.3 IC- en ziekenhuisverblijfsduur bij continue versus intermitterende RRT



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

Bronnen: Lins, 2009; Schefold, 2014

Bewijskracht van de literatuur

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

Duur van RRT

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

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van RRT is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege de

extrapolatiebaarheid (indirectheid), de beperkte populatieomvang en overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op ziekenhuismortaliteit ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014)</i>
------------------------	---

5

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op intensive-caremortaliteit ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in herstel van nierfunctie tussen continue nierfunctievervangende therapie en intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Rabindranath, 2007; Lins, 2009; Schefold, 2014)</i>
-------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op intensive-careverblijfsduur ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Lins, 2009; Schefold, 2014.)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of continue nierfunctievervangende therapie effect heeft op ziekenhuisverblijfsduur ten opzichte van intermitterende nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Lins, 2009; Schefold, 2014.)</i>
------------------------	--

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

10

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

RRT kan op een aantal manieren worden uitgevoerd en tot op heden is niet duidelijk wat de optimale behandelmethode is. Er is daarom literatuuronderzoek verricht naar de optimale modaliteit.

15

IHD versus CRRT is een oude discussie. Er zijn geen goede studies die hebben kunnen aantonen dat de ene techniek beter is dan de andere. Beide technieken zijn over de jaren steeds verder verbeterd en de wereldwijde consensus is dat beide technieken complementair zijn. De theoretische voordelen van CRRT ten opzichte van IHD zijn samengevat in tabel 7.4. De vergelijking tussen continue en intermitterende RRT is niet

20

specifiek beschreven bij patiënten met sepsis, maar wel bij ernstig zieke patiënten op de IC. Bij analyse van deze studies blijkt bij de meerderheid van de patiënten ook sprake van sepsis (65%) met of zonder shock. In deze studies waren er geen klinisch relevante verschillen in herstel van nierfunctie tussen beide modaliteiten. Door de zeer lage bewijskracht konden de cruciale uitkomstmaat mortaliteit en de uitkomstmaten IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur van nierfunctievervangende therapie geen richting geven aan de besluitvorming.

Tabel 7.4 Vergelijking van voor- en nadelen tussen CRRT en IHD

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

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

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

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

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

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

10 Kosten (middelenbeslag)

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

20

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

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

25

Aanbevelingen

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

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

35

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

40

Beschouw intermitterende hemodialyse en continue nierfunctievervangende therapie als complementaire behandelingen.

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

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

Literatuur

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

- intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Aug;20(8):1630-7. Epub 2005 May 10. PubMed PMID: 15886217.
- 5 Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF; Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006 Jul 29;368(9533):379-85. PubMed PMID: 16876666.

Bijlagen bij module 7.1

Evidencetabellen

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

Research question 1: What is the optimal modality of renal replacement therapy in patients with septic AKI?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rabindranath, 2007	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to October, 2006</i> A: Augustine, 2004 B: Gasparovic, 2003 C: Mehta, 2001 D: Noble, 2006 E: Uehlinger, 2005 F: Visonneau, 2006 G: John, 2001 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u>	Inclusion criteria SR: Randomised controlled trials (RCTs - either parallel or crossover design) in which patients have been allocated to treatment with IRRT or CRRT for ARF and reporting outcomes of interest to this review; All adult patients (≥ 18 years) requiring RRT for ARF were considered eligible for inclusion. It was planned that if there are sufficient number of studies subgroup analysis according to varying degrees of comorbidity will also be undertaken. Exclusion criteria SR: RCTs in which allocation to treatment was obtained by alternation, use of alternate medical records, date of birth or other predictable methods; studies of peritoneal dialysis	CRRT was defined as any form of RRT (HD, HF, HDF, UF) that was intended to run on a continuous basis until recovery of renal function occurred. A: CVVHD; Low-flux polysulfone membrane; Blood flow rate: 200 mL/min; Dialysate flow varied according to dry weight; Bicarbonate dialysate: 35 mEq/L; Anticoagulation: Heparin; Dose adjusted to achieve weekly Kt/V of 3.6. B: CVVHF; First 33 patients had low volume HF (18 mL/kg/h) and the next had high volume HF (35 mL/kg/h); using polysulfone membrane. C: CAVHDF in the first two years followed by CVVHDF in the following years; Polysulfone or polyacrylonitrile membranes;	IRRT was defined as any form of RRT (haemodialysis (HD), haemofiltration (HF), haemodiafiltration (HDF), isolated ultrafiltration (UF)) prescribed for a period of < 24 hours within any 24 hour period. A: IHD 3 times/week; Low-flux polysulfone; Blood flow rate: 300 mL/min; Dialysate flow: 500 mL/min; Duration of HD varied to achieve weekly Kt/V of 3.6. B: IHD; 3-4 hour treatments; Blood flow: 200-250 mL/min; Dialysate flow: 500 mL/min; Membrane: polysulfone, most frequently without heparin. C: IHD using bicarbonate dialysate; Dialysate flow rate: 500 mL/min; Blood flow rate: 200-300 mL/min; Both cellulose and synthetic membranes were used; At least 2 sessions of at least 3 hours each was necessary for	<u>End-point of follow-up:</u> A: death or hospital discharge B: 21 days C: death or hospital discharge D: death or hospital discharge E: death or hospital discharge F: 90 days G: 24 hours <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 0/80	<u>In-hospital mortality</u> A: CRRT 27/40; IRRT 28/40 B: CRRT 37/52; IRRT 31/52 C: CRRT 55/84; IRRT 39/82 D: CRRT 43/54; IRRT 34/40 E: CRRT 33/70; IRRT 28/55 F: CRRT 118/176; IRRT 126/184 Pooled RR (random effects model): 1.03 (95% CI 0.92, 1.16) Heterogeneity (I^2): 33% <u>ICU mortality</u> G: CRRT 14/20; IRRT 7/10	John (2001) is the only study a septic shock population. Due to the limited population size, analysis is extended to ICU/critically ill population. Studies that completed patient inclusion before 2000 were excluded from the literature analysis.

	A: University teaching hospital, USA B: University hospital, Croatia C: Multicentre trial, USA D: University teaching hospital, UK E: ICU in the University Hospital of Berne, Switzerland F: Multicentre, France G: University teaching hospital, Germany <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Funding not reported. No potential conflict of interest to declare.	were not considered in this review. <i>7 studies published after 2000 were included in the analysis</i> <u>Population:</u> <i>N total, CRRT, IRRT</i> A: 80, 40, 40 B: 104, 52, 52 C: 166, 84, 82 D: 94, 54, 40 E: 129, 70, 55 F: 360, 176, 184 G: 30, 20, 10 <u>Participants</u> A: age 61y, 68% male, surgery 65% B: Sepsis 77%, mean APACHE II 20.9, mean SOFA 10.4 C: Age 55y, 65% male, APACHE II 24, APACHE III 92, surgery 27%. D: Age 53y, 75% male, surgical 49%, sepsis 58%. E: Age 67y, 67% male, sepsis 47%, SAPS score 55. F: Age 65y, 73% male, SAPS II score 64.5, 62% sepsis. G: All patients had septic shock; age 62y, 87% male, APACHE II 33.5.	Blood flow: 100 mL/min; Dialysate flow rate: 16.7 mL/min; Ultrafiltration rate: 400-800 mL/h; Anticoagulation: Heparin, citrate or saline flushes; At least 25 hours treatment was considered necessary as satisfactory intervention period. D: CHD via a Scribner shunt or venous dialysis catheter; Bicarbonate dialysate; Blood flow: 150 mL/min; Dialysate flow: 300-500 mL/min; Dialysis membranes: Fresenius polysulfone. E: CVVHDF; Membrane: AN69 high-flux hemofilter; Blood flow: 100-180 mL/min; Standard lactate-buffered fluid was used as dialysate and a substitute at a combined rate of 2000 mL/h; Fluids given in a predilution fashion. F: CVVHDF; Blood flow: $\geq$ 120 mL/min; Dialysate flow: $\geq$ 500 mL/h; Ultrafiltration flow $\geq$ 1000 mL/h; Membrane: Polyacrylonitrile. G: CVVHF; High-flux polysulfone membranes Fluid removal was between 1.2-1.8 L/24 h; Vasopressor support increased during RRT	considering as successful intervention. D: IHD; Cuprophane membranes for 4 h/d every day E: IHD; Membrane: Polysulfone; Blood flow: 150-300 mL/min; Bicarbonate buffered dialysate was used; Ultrafiltration rate: 250-1000 mL/h; Usual HD session lasted for 3-4 hours. F: Blood flow: $\geq$ 250 mL/min; Dialysate flow: 500 mL/min; To achieve optimum haemodynamic stability a high sodium concentration (150 mmol/L) dialysate at a low temperature (35°C) was used; Therapy was started simultaneously connecting to the catheter both lines of the circuit filled with 0.9% saline (isovolemic connection), be applied for at least 4 h, and be given every 48 h if anuria or oliguria were present. In other cases, the frequency was defined to maintain a urea concentration of less than 40 mmol/L; Membrane: Polyacrylonitrile. G: IHD; Low-flux polysulfone membranes for 4 hours; Fluid removal was between 1.2-1.8 L/24 h; Vasopressor support increased during RRT to maintain MAP not lower than 20% of baseline; Blood flow: 250 mL/min; Bicarbonate-based dialysate.	B: 0/104 C: 0/166 D: 0/94 E: 0/129 F: 0/360 G: 0/30	C: CRRT 50/84; IRRT 34/82 D: CRRT 43/54; IRRT 34/40 E: CRRT 24/70; IRRT 21/55 Pooled RR (random effects model): 1.06 (95% CI 0.83, 1.35) Heterogeneity (I^2): 53% <u>Recovery of renal function</u> A: CRRT 5/13; IRRT 4/12 C: CRRT 25/29; IRRT 40/43 E: CRRT 36/37; IRRT 26/27 Pooled RR (random effects model): 0.99 (95% CI 0.92, 1.07) Heterogeneity (I^2): 0% <u>Length of ICU stay</u> Mean$\pm$SD, in days	
--	--	--	--	---	--	---	--

			to maintain MAP not lower than 20% of baseline; Blood flow: 250 mL/min; Ultrafiltration rate: 2 L/h; Fluids rewarmed to 37C and infused post-dilutionally.			A: CRRT 35.8±20.5, n=13; IRRT 41.9±30.1, n=12	
--	--	--	--	--	--	---	--

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

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

5

Research question 1: What is the optimal modality of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Lins, 2008 (SHARF4, NCT 00322933)	Type of study: RCT Setting and country: Belgian multicentre trial in hospitals with at least 600 beds, a centre for the treatment of endstage kidney disease patients, a multipurpose ICU with at least 12 beds, at least 30	<u>Inclusion criteria:</u> Adult AKI patients with a serum creatinine >2 mg/dL (177 µmol/L) that were consecutively admitted in the participating centres, with the need for RRT, as decided by the attending physician. <u>Exclusion criteria:</u> Pre-existing chronic renal disease, defined	For IRRT , a central venous access, a biocompatible membrane (polysulfone or AN 69) and bicarbonate dialysate were used. Daily dialysis was performed during 4–6 h per session with a blood flow of 100–300 mL/min and a dialysate flow of 300–500 mL/min.	For CRRT , a central venous access, a biocompatible membrane (polysulfone or AN 69) and post-dilution continuous veno-venous haemofiltration (CVVH) were used. It was continued during 24 h/day with a blood flow rate of 100–250 mL/min, an ultrafiltration rate of 1–2 L/h and either lactate or bicarbonate solutions were used. For both modalities, anticoagulation was performed according to	<u>Length of follow-up:</u> Death or hospital discharge. <u>Loss-to-follow-up:</u> None <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<u>Hospital mortality</u> IRRT 62.5% CRRT 58.1% P=0.430 <u>Renal recovery</u> CKD stage 1-2 IRRT 29.8% CRRT 28.8% CKD stage 3 IRRT 29.8% CRRT 28.8% CKD stage 4 IRRT 14.9% CRRT 25.5% CKD stage 5 IRRT 25.5%	205 (65%) patients sepsis In deze groep mortaliteit 70,5% IRRT en 64% CRRT Underpowered: Recruitment of patients ended before the required sample size was reached. (407 patients per treatment group according to power calculation) Of the 650 eligible patients 124 patients (37%) were excluded for medical reasons (coagulation disturbances and haemodynamic instability)

	patients with AKI treated with RRT during the past year and regular use of both intermittent and continuous techniques. Funding and conflicts of interest: Sources of funding not specified. The authors declare no conflict of interest.	as a serum creatinine >1.5 mg/dL (133 μmol/L) or with the clearly reduced kidney size on ultrasound. <u>N total at baseline:</u> IRRT: 144 CRRT: 172 Age (range): IRRT: 67 (20-96) CRRT: 65 (18-89) Sex (% male): IRRT: 58 CRRT: 60 APACHE II: IRRT: 27.1±11.5 CRRT: 26.3±11.2 SOFA 0: IRRT: 10.8±3.4 CRRT: 10.7±3.4 Groups were comparable at baseline		the centre practice, either with unfractionated heparin, low molecular weight heparin or citrate. Treatment continued daily during at least 3 consecutive days. Thereafter treatment could be continued according to the needs of the patients.		CRRT 16.9% P=0.474 <u>Hospital length of stay</u> IRRT 31.4±29.7 CRRT 36.8±31.0 P=0.345 <u>ICU length of stay</u> IRRT 17.2±18.7 CRRT 18.7±19.0 P=0.510	Cross-over during first 3 days: from IRRT to CRRT in 11 patients because of haemodynamic instability. Cross-over from CRRT to IRRT in 12 patients because of coagulation problems No information on delivered dose and cumulative fluidbalance
Schefold, 2014	Type of study: RCT	<u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with AKI	Standard treatment dose was daily IHD with 4 hours of hemodialysis	Postdilutional CVVH (BM11/BM14; Baxter Medical, Deerfield, IL,	<u>Length of follow-up:</u> Death or hospital discharge	<u>Hospital mortality</u> IHD 60.3% CVVH 54.6%	Underpowered: power calculation 200 patients

(CONVINT trial)	Setting and country: Single center, university hospital Berlin, Germany. Funding and conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest, financially or otherwise, to disclose.	requiring RRT treated at the medical intensive care units. Need for RRT was defined as presence of at least one of the following criteria: (a) clinical symptoms of uremia; (b) persisting oliguria or anuria despite adequate fluid management; (c) fluid overload not responding to diuretic treatment; (d) blood urea nitrogen (BUN) levels >100 mg/dl (35 mmol/L) or creatinine clearance <0.1 ml/ kg of body weight/min; (e) severe metabolic acidosis (pH <7.2) not responding to conventional	at a blood flow of 200 to 250 ml/min. A dialysate flow at 500 ml/min, volumetric UF-control, water purified by reverse osmosis, and bicarbonate dialysate was used.	USA, or Multifiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) was applied 24 hours daily by using a polysulfone synthetic membrane, blood flow of 200 ml/min, prescribed filtration rate of 35 ml/ kg of body weight/hour, by using bicarbonate-buffered substitution fluids. General treatment target in both groups was absence of any criteria for acute RRT and a target-time-averaged serum urea of 100 to 150 mg/dl every 72 hours (mean pre + post + pre in IHD; not intended as an outcome measure). CVVH membranes were exchanged every 24 hours in patients with severe sepsis/septic shock. In all other patients, membranes were exchanged every 48 hours.	<u>Loss-to-follow-up:</u> None reported <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	P=0.72 14-day mortality IHD 43.6% CVVH 37.8% P=0.63 <u>30-day mortality</u> IHD 52.4% CVVH 45.4% P=0.60 <u>Renal recovery</u> (60 days) IHD 73.6% CVVH 77.2% P=0.90 <u>Hospital length of stay</u> (days) IHD 33.9±49.3 CVVH 32.4±37.4 P=0.79 <u>ICU length of stay</u> (days) IHD 25.2±40.1 CVVH 22.3±26.1 P=0.50 <u>Duration of RRT</u> (days) IHD 17.2±37.1 CVVH 13.7±17.9 P=0.35 <u>Dialysis free days</u> IHD: 4.2 ± 9.6 CVVH: 3.1 ± 9.0	per arm. Sample size 125 patients per arm Major reasons for development of AKI was severe sepsis/septic shock (both groups > 65% of study patients at baseline) Crossover: From IHD to CVVH 25 (19,5%) for hemodynamic instability and/or significant fluid overload From CVVH to IHD 56 (45,9%) for repeated filter clotting, metabolic reasons, coagulation disbalance, desired mobilization of study patient.
-----------------	--	--	--	--	--	---	--

		treatment; and (f) hyperkalemia not responding to conservative treatment. <u>Exclusion criteria:</u> (a) preexisting chronic renal failure with serum creatinine >3 mg/dl (265 µmol/L) or patients receiving chronic dialysis; (b) kidney-transplant recipients; (c) patients not requiring ICU treatment; (d) denial of written informed consent. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 128 Control: 122 Age mean ± SD: I: 60.8±13.4 C: 62.3±14.5 Sex (% male):				P=0.38 <u>Number of patients on RRT</u> (% of survivors) at day 21 IHD: 20 (32.3%) CVVH: 20 (29.9%) P=0.97 At day 60 IHD: 14 (26.4%) CVVH: 13 (22.8%) P=0.90	
--	--	---	--	--	--	--	--

		I: 63 C: 62 APACHE II I: 28.5±7.9 C: 28.8±9.6 SAPS II I: 66.1±18.1 C: 63.8±17.6 SOFA: I: 13.2±3.9 C: 13.0±4.0 Sepsis-induced ARF: I: 66.4% C: 69.7% Groups were comparable at baseline					
--	--	---	--	--	--	--	--

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.

5

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational 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 1: What is the optimal modality of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

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
Rabindrabath, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Unclear

- 5 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).
- 10 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.
- 15 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 1: What is the optimal modality of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Lins, 2008	Separately for each participating centre, the choice of RRT treatment modality was randomized within each stratum of the SHARF score. Stratified block randomization was achieved within the electronic case report form(CRF) using a computer-generated	Unclear	unlikely	Likely Not blinded.	unclear	unlikely	unlikely	unlikely

	sequence of random numbers. If the investigator decided not to randomize, the program was electronically blocked until he completed the reason for non-randomization.							
Schefold, 2014	Patients were allocated to the respective study groups at study day 0 (day of randomization; 1). To assure concealment of allocation, an independent external telephone (computer-based) randomization procedure provided by	Unclear	unlikely	Likely Not blinded.	unclear	unlikely	unlikely	unlikely

	the Department of Biometry and Medical Documentation, University of Ulm, Ulm, Germany, was used (permuted blocks of four).							
--	--	--	--	--	--	--	--	--

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 process 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.**

Module 7.2 Nierfunctievervangende therapie

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

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

Inleiding

Acute nierschade (*acute kidney injury*, AKI) is de moderne term voor een plotseling verslechterende nierfunctie en wordt geclassificeerd volgens de KDIGO (voorheen RIFLE en AKIN) consensus classificatie. Bij septische AKI treedt de acute verslechtering van de nierfunctie op als gevolg ernstige sepsis. Logischerwijs beschrijft septische AKI een syndroom waarbij voldaan wordt aan de consensus definities zowel sepsis als AKI (Bellomo, 2017). Een deel van de patiënten met septische AKI behoeft nierfunctievervangende therapie (*renal replacement therapy*, RRT), hetgeen geassocieerd is met een hoge morbiditeit, mortaliteit en zorgkosten. Het is momenteel nog onzeker of RRT-factoren zoals modaliteit, timing, dosering en antistollingsbehandeling van invloed zijn op de klinische uitkomsten.

Zoeken en selecteren

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

Deelvraag 2: Timing

Wat is de optimale timing om te beginnen met RRT bij patiënten met septische AKI?

- P:** volwassen patiënten met septische AKI;
I: vroege RRT;
C: late/standaard RRT;
O: mortaliteit, herstel van nierfunctie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, duur van RRT, wel/niet ontvangen van RRT.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en herstel van nierfunctie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Daarnaast werd voor de deze deelvraag het wel of niet ontvangen van RRT als belangrijke uitkomstmaat gezien.

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

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

RRT-vrije dagen werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

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

10 De literatuur-zoekactie leverde 521 treffers op. Op basis van titel en abstract werden voor deelvraag 2 in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

15 In de literatuuranalyse van deelvraag 2 (timing van RRT) zijn twee artikelen opgenomen, een originele multicenter RCT en een posthoc-analyse van een multicenter RCT. 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.

Beschrijving studies

25 Twee publicaties zijn gebruikt voor de literatuuranalyse van deelvraag 2, de optimale timing van RRT bij septische AKI. De AKI consensus criteria RIFLE_{failure} of KDIGO_{stadium-3} (tabel 7.5) werden gebruikt als uitgangspunt om te randomiseren in vroege of late start van RRT. Ten eerste bestudeerde Barbar (2018) vroege en late RRT in een gerandomiseerde, gecontroleerde open-label multicenter studie (IDEAL-ICU) bij volwassen patiënten met septische shock (Bone criteria, Bone 1992) en AKI-RIFLE_{Failure}. In de vroege behandelingsgroep werd RRT (intermitterend of continu) gestart binnen 12 na constatering van AKI-RIFLE_{Failure}, terwijl in de late groep RRT na 48 uur werd gestart, tenzij spontaan herstel van nierfunctie optrad of eerdere start van RRT noodzakelijk werd geacht op basis van vooraf vastgestelde criteria. De studie van Gaudry (2018) is een posthoc-analyse van de eerder gepubliceerde prospectieve gerandomiseerde open-label multicenter AKIKI trial (Gaudry, 2016) in patiënten met sepsis (Sepsis-3 criteria, Singer 2016) en AKI-KDIGO_{stadium-3}. In deze analyse werd vroege start van RRT (intermitterend of continu) vergeleken met late start, met 174 patiënten per groep. Vroege start was gedefinieerd als binnen 6 uur na vaststelling van AKI KDIGO_{stadium-3}. Late behandeling werd gestart wanneer na 72 uur nog steeds sprake was van oligurie of anurie en/of serum ureum > 40 mmol/L en/of refractaire hyperkaliëmie en/of metabole acidose met pH < 7,15, en of diuretica refractaire overvulling met pulmonaal oedeem en beademingsproblemen.

Tabel 7.5 RIFLE, KDIGO en AKIN criteria

	Serum creatinine			Urine output
	RIFLE	KDIGO	AKIN	
AKI Definitie	SCr toename ≥50% binnen 7 dagen	SCr toename ≥26,5 μmol/l binnen 48u of ≥50% binnen 7 dagen	SCr toename ≥50% of ≥26,5 μmol/l binnen 48u	< 0.5 mL/kg/u gedurende 6u
RIFLE-risk KDIGO stage 1 AKIN stage 1	SCr toename ≥50% or GFR afname >25%	SCr toename ≥26,5 μmol/l binnen 48u	SCr toename ≥50% of ≥26,5 μmol/l	< 0.5 mL/kg/u gedurende 6 h

		of $\geq 50\%$ binnen 7 dagen		
RIFLE-injury KDIGO stage 2 AKIN stage 2	SCr toename $\geq 100\%$ of GFR afname $> 50\%$	SCr toename $\geq 100\%$	SCr toename $\geq 100\%$	< 0.5 mL/kg/u gedurende 12u
RIFLE-failure KDIGO stage 3 AKIN stage 3	SCr toename $\geq 200\%$ of GFR afname $> 75\%$ of SCr $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$ (met acute toename $\geq 44,2$ $\mu\text{mol/L}$)	SCr toename $\geq 200\%$ of SCr $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$ of RRT nodig	SCr toename $\geq 200\%$ of SCr $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$ (met acute toename $\geq 44,2$ $\mu\text{mol/L}$) of RRT nodig	< 0.3 mL/kg/u gedurende 24u of anuria gedurende 12u
RIFLE-loss	RRT nodig > 4 weken			
RIFLE-end stage	RRT nodig > 3 maanden			

AKIN, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, GFR, glomerular filtration rate; Kidney Disease Improving Global Outcome; RIFLE, risk of renal failure, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function, and end-stage renal failure; RRT, renal replacement therapy. SCr, serum creatinine; Bron: Tsai (2017)

5 Resultaten

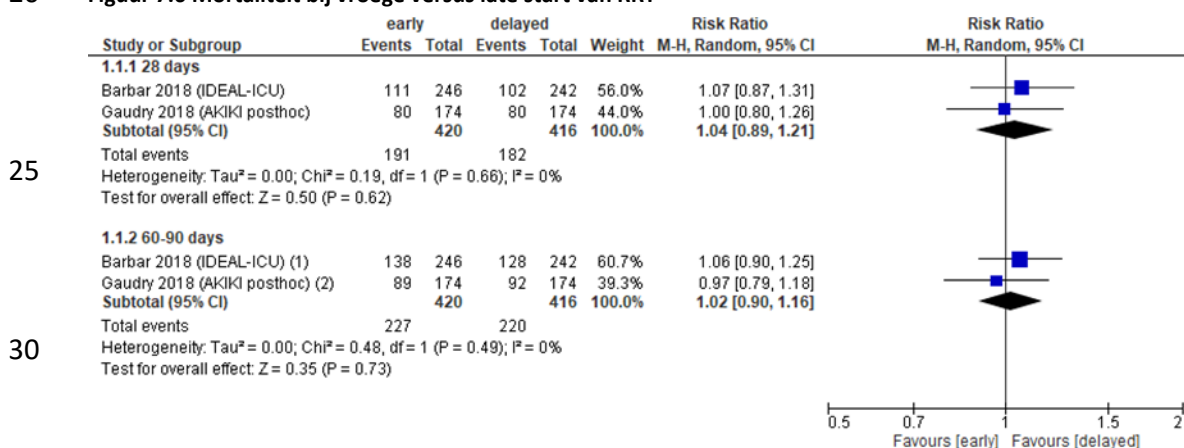
Mortaliteit

Barbar (2018) beschreef mortaliteit op 28 en 90 dagen, Gaudry (2018) op 28 en 60 dagen, zoals weergegeven in figuur 7.6. Op 28 dagen werd een gepoold relatief risico (RR) van 1,04 gevonden, met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,89 tot 1,21, een klinisch
 10 relevant verschil in het voordeel van late start van RRT. Op 60 dagen vond Gaudry (2018) een RR van 0,97 (95% BI 0,79 tot 1,18), op 90 dagen rapporteerde Barbar (2018) een RR van 1,06 (95% BI van 0,90 tot 1,25).

Bewijskracht van de literatuur

15 De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 2 niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege de beperkte populatieomvang en overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

20 Figuur 7.6 Mortaliteit bij vroege versus late start van RRT



Footnotes

- (1) 90 days
(2) 60 days

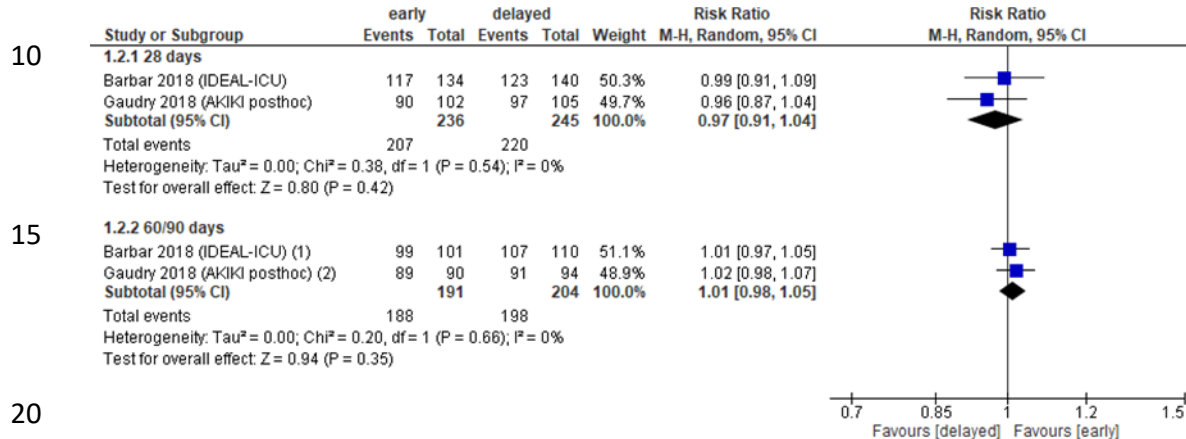
35

Mortaliteit (relatief risico) bij patiënten met sepsis. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Barbar, 2018; Gaudry, 2018

Herstel van nierfunctie

Gaudry (2018) en Barbar (2018) beschreven afhankelijkheid van RRT als uitkomstmaat. In de huidige analyse is herstel van nierfunctie daarvan afgeleid, zoals weergegeven in figuur 7.7. Het gepoolde RR op 28 dagen was 0,97 (95% BI 0,91 tot 1,04). Gaudry (2018) rapporteerde na 60 dagen een RR van 1,02 (95% BI 0,98 tot 1,07), Barbar (2018) vond een vergelijkbare waarde na 90 dagen met 1,01 (95% BI 0,97 tot 1,05).

Figuur 7.7 Herstel van nierfunctie bij vroege versus late start van RRT



Footnotes

(1) 90 days

(2) 60 days

Herstel van nierfunctie (relatief risico) bij overlevende patiënten met sepsis. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Barbar, 2018; Gaudry, 2018

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel van nierfunctie is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 1 niveau afgewaardeerd tot redelijk vanwege de beperkte populatieomvang (imprecisie).

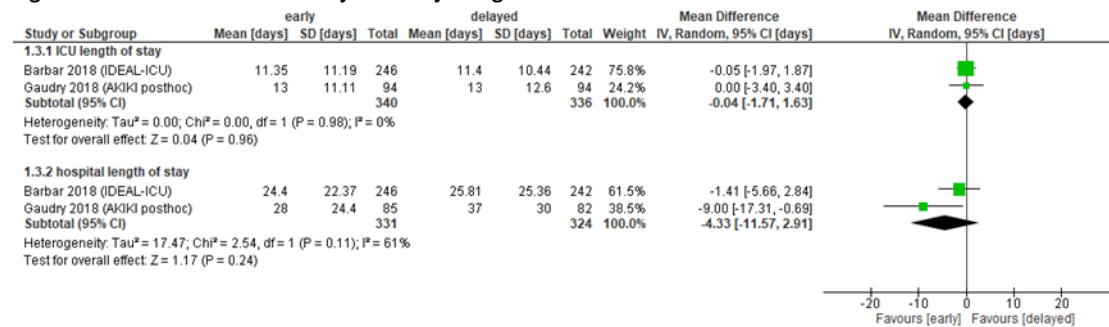
Intensive-careverblijfsduur

Verblijfsduur op de IC is beschreven in de beide studies bij in totaal 676 patiënten met sepsis, zoals weergegeven in figuur 6. Het gemiddeld verschil was -0,04 dagen (95% BI -1,71 tot 1,63). Dit verschil is niet significant of klinisch relevant.

Ziekenhuisverblijfsduur

Het gemiddeld verschil in ziekenhuisverblijfsduur was 4,33 dagen in het voordeel van vroege start, met een 95% BI van -11,57 tot 2,91. Dit is een klinisch relevant, verschil, maar niet statistisch significant.

Figuur 7.8 IC- en ziekenhuisverblijfsduur bij vroege versus late start van RRT



Verblijfsduur (gemiddeld verschil) van patiënten met sepsis in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Barbar, 2018; Gaudry, 2018

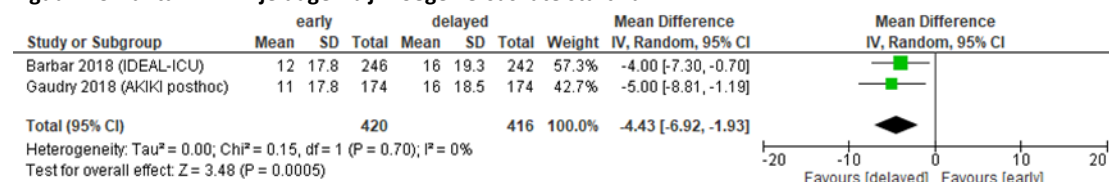
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten ziekenhuisverblijfsduur en IC-verblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is in beide gevallen met 2 niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege de beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

Duur van RRT

In de RCT van Barbar (2018) was behandelingsduur langer in de vroege groep, met een mediaan behandelingsduur van 4 dagen in de vroege groep (IQR 2 tot 8, $N=246$) versus 2 dagen in de late groep (IQR 0 tot 6, $N=242$). De duur van RRT werd niet direct beschreven door Gaudry (2018). Wel werd in beide studies het aantal RRT-vrije dagen beschreven (figuur 7.9). Er werd bij in totaal 836 patiënten een gepoold gemiddeld verschil gevonden van 4,43 dagen in het voordeel van late start van RRT (95% BI -6,92 tot -1,92). Dit verschil is klinisch relevant.

Figuur 7.9 Aantal RRT-vrije dagen bij vroege versus late start van RRT



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Barbar, 2018; Gaudry, 2018

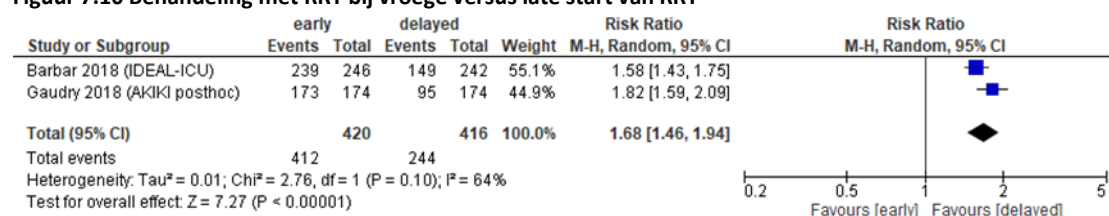
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten duur van RRT en aantal RRT-vrije dagen is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Voor duur van RRT is met 2 niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege de beperkte populatieomvang en overschrijding van de grenzen van klinische besluitvorming (beide imprecisie). Voor RRT-vrije dagen is met 1 niveau afgewaardeerd tot redelijk vanwege de beperkte populatieomvang (imprecisie).

Behandeling met RRT

In beide studies werd beschreven hoeveel patiënten daadwerkelijk behandeld werden met RRT, zie figuur 7.10. Het gepoolde RR op behandeling was 1,68 in het voordeel van late start van behandeling, een klinisch relevant verschil (95% BI 1,46 tot 1,94, $N=636$).

Figuur 7.10 Behandeling met RRT bij vroege versus late start van RRT



5

Relatief risico op behandeling met RRT. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Barbar, 2018; Gaudry, 2018

10

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat behandeling met RRT is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 1 niveau afgewaardeerd tot redelijk vanwege de beperkte populatieomvang (imprecisie).

15

Conclusies

Laag GRADE	Late start van nierfunctievervangende therapie lijkt mortaliteit op 28 dagen te verminderen ten opzichte van vroege start bij septische AKI in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. Mortaliteit op 60 tot 90 dagen lijkt niet verschillend tussen vroege en late start. <i>Bronnen: (Barbar, 2018; Gaudry, 2018)</i>
-------------------	--

Redelijk GRADE	Vroege start van nierfunctievervangende therapie bespoedigt herstel van nierfunctie waarschijnlijk niet ten opzichte van een late start bij septische AKI in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. <i>Bronnen: (Barbar, 2018; Gaudry, 2018)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	Vroege start van nierfunctievervangende therapie lijkt intensive care verblijfsduur niet te verminderen ten opzichte van late start bij septische AKI in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. <i>Bronnen: (Barbar, 2018; Gaudry, 2018)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Vroege start van nierfunctievervangende therapie lijkt ziekenhuisverblijfsduur niet te verminderen ten opzichte van late start bij septische AKI in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. <i>Bronnen: (Barbar, 2018; Gaudry, 2018.)</i>
-------------------	--

20

Laag GRADE	Vroege start van nierfunctievervangende therapie lijkt de duur van behandeling te verlengen ten opzichte van late start bij septische AKI in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. <i>Bronnen: (Barbar, 2018)</i>
-------------------	--

Redelijk GRADE	Late start van nierfunctievervangende therapie resulteert waarschijnlijk in een groter aantal RRT-vrije dagen ten opzichte van vroege start bij septische AKI in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. <i>Bronnen: (Barbar, 2018; Gaudry, 2018)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Late start van nierfunctievervangende therapie vermindert waarschijnlijk het aantal behandelde septische AKI-patiënten ten opzichte van een vroege start in afwezigheid van acute levensbedreigende startcriteria. <i>Bronnen: (Barbar, 2018; Gaudry, 2018)</i>
---------------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

- 5 RRT kan op een aantal manieren worden uitgevoerd en tot op heden is niet duidelijk wat de optimale starttijd is. Er is daarom literatuuronderzoek verricht naar de optimale starttijd (timing) van RRT.

- 10 De vergelijking tussen vroege en late start van RRT is beschreven in twee gerandomiseerde trials in een sepsispopulatie. Vroege start van RRT lijkt geen klinisch relevante verbeteringen te geven voor patiënten met sepsis in de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en herstel van nierfunctie, noch in ziekenhuis en IC-verblijfsduur.

- 15 Het is belangrijk om te beseffen dat acute indicatie voor RRT een exclusie criterium was in deze studies: refractaire hyperkaliëmie en/of refractaire metabole acidose en/of refractaire overvulling met pulmonaal oedeem (Barbar, 2018; Gaudry, 2018). Het eenduidige advies van de KDIGO-richtlijn (KDIGO, 2011) is ook om bij AKI direct RRT te starten wanneer hyperkaliëmie, metabole acidose of overvulling niet reageren op conservatieve maatregelen en een gevaar vormen voor de patiënt (KDIGO, 2011). Beide studies hebben dus onderzocht of in afwezigheid van levensbedreigende RRT start criteria vroege behandeling beter is dan late behandeling.

- 25 Een ander belangrijk aspect van timing is de definiëring van vroeg en laat. In de Cochrane review van Fayad (2018) werden 5 RCT's geïnccludeerd waarin vroege en late start van RRT werden vergeleken in totaal 1084 ernstig zieke patiënten (sepsis, maar ook niet sepsis). Een eenduidig voordeel voor vroege behandeling werd niet aangetoond, maar vergelijking van de studies werd bemoeilijkt door het toepassen van verschillende definities voor vroeg en laat. Bij het definiëren van vroeg en laat maakt men de laatste jaren vaak gebruik van een van de AKI consensus classificatiesystemen (zie figuur). In de studies van Barbar (2018) en Gaudry (2018) werden respectievelijk RIFLE_{failure} en KDIGO_{stadium-3} gebruikt als vergelijkbaar uitgangspunt om te randomiseren in vroege of late start van RRT. In de studie van Barbar (2018) moest de vroege groep binnen 12 uur starten en bij Gaudry (2018) binnen 6 uur. De late groep startte bij Barbar (2018) na 48 uur tenzij spontaan herstel van nierfunctie optrad of eerdere start van RRT noodzakelijk werd geacht op basis van de eerder beschreven levensbedreigende RRT start criteria. In de studie van Gaudry (2018) werd in de late groep gestart bij tenminste één van de volgende criteria: ≥ 72 uur oligurie of anurie; serum ureum > 40 mmol/L; levensbedreigende RRT start criteria.

- 40 De pathofysiologie van septische AKI en niet-septische AKI verschillen (Bellomo, 2017), en dientengevolge misschien ook het effect van timing van RRT. In de Cochrane review werd niet specifiek gekeken naar septische AKI. Een potentieel voordeel van vroege RRT bij septische AKI is het uitspoelen van septische mediators en het bevorderen van homeostase (vocht, elektrolyten, zuur-base), terwijl een potentieel nadeel het uitspoelen van antibiotica is, resulterend in niet-therapeutische spiegels (Lewis, 2014). In de studies van Barbar (2018) en Gaudry (2018) wordt niet expliciet vermeld of antibioticadoseringen werden aangepast bij het starten van RRT. Wel is gekeken naar het effect van timing op de cumulatieve

vochtbalans. In de studie van Gaudry (2018) was de cumulatieve vochtbalans niet verschillend op dag 2 en dag 7 tussen beide behandelgroepen. In de studie van Barbar (2018) werd geen verschil gezien tussen de groepen wat betreft de vochtbalans in de 24 uur voor randomisatie, 48 uur na randomisatie en op dag 7. Deze studies suggereren dat vocht onttrekken niet mogelijk is in de vroege fase van septische AKI en hemodynamische instabiliteit en dat vroeg starten van CVVH de vochtbalans dus niet bevordert.

Een nadeel van vroege behandeling is dat eventueel spontaan herstel van de nierfunctie niet wordt herkend en de patiënt onterecht wordt blootgesteld aan de potentiële complicaties van een centraal veneuze katheter en extra-corporele circulatie. In de studie van Gaudry (2018) was bij 45% van de patiënten RRT-behandeling niet nodig en dit had geen nadelig effect op mortaliteit, maar resulteerde wel in een significant sneller herstel van voldoende urine output. In de studie van Barbar (2018) was bij 38% van de patiënten RRT niet nodig zonder verschil in mortaliteit tussen vroege en late behandeling. In beide studies resulteerde late behandeling ook in een significant hoger aantal RRT-vrije dagen (het aantal dagen levend en zonder RRT op dag 28 na randomiseren). Barbar beschrijft ook de duur van RRT. Deze was significant lager in de late groep, maar dit lijkt medebepaald doordat een deel van de patiënten helemaal geen RRT kreeg.

Voor timing van de behandeling is de totale bewijskracht, de laagste bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten, laag. Er is geen duidelijke richting in de effecten tussen vroege en late start van behandeling in patiënten met AKI zonder levensbedreigende indicatie voor RRT. Er is meer onderzoek nodig, om uitsluitsel te krijgen of vroege start van RRT klinisch relevante voordelige effecten heeft. Momenteel loopt er een grote multicenter trial (STARRT-AKI, [clinicaltrials.gov NCT02568722](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02568722)) met een geplande inclusie van 2866 patiënten met KDIGO-stadium 2 of 3 AKI (septisch en niet septische AKI). Binnen deze studie is een subgroepanalyse van de patiënten met sepsis en septische shock (sepsis-3 criteria) en zal tevens een kostenanalyse worden uitgevoerd. Vooralsnog lijkt het gerechtvaardigd om in patiënten die nog niet voldoen aan de acute levensbedreigende criteria voor RRT af te wachten en niet 'preventief' al te starten met RRT.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

RRT is niet een 'baat het niet dan schaadt het niet behandeling', maar is een invasieve behandeling die de patiënt blootstelt aan een hoger risico op bloedingen, onderdoseran van antibiotica, verlies van nutriënten en katheter gerelateerde infectieuze en niet-infectieuze complicaties. Tevens wordt het mobiliseren van de patiënt vaak bemoeilijkt.

Bij een vroege behandelstrategie bestaat de mogelijkheid dat een patiënt onnodig wordt blootgesteld aan de RRT risico's. Het is dus aannemelijk dat patiënten bij afwezig voordeel op morbiditeit en mortaliteit niet de voorkeur geven aan vroege behandeling.

Kosten (middelenbeslag)

RRT is een kostbare behandeling. Bij de late behandelstrategie blijkt een aanzienlijk deel van de patiënten spontaan te herstellen zonder dat dit resulteert in een langere ligduur of hogere mortaliteit. Hoewel er in de studies geen kosten bate analyse gedaan zijn lijkt het aannemelijk dat vroege behandeling leidt tot hogere kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Late behandeling geeft tijd om het klinisch beloop te evalueren en om indien nodig in een meer electieve setting een dialyse katheter in te brengen. Tevens resulteert late behandeling in minder RRT-behandelingen waardoor er minder apparatuur en personeel noodzakelijk is.

Aanbevelingen

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

- 5 In patiënten met sepsische AKI en waarbij geen sprake is van een levensbedreigende aan AKI
gerelateerde overvulling, hyperkaliëmie of metabole acidose werd in twee gerandomiseerde
studies geen voordeel gezien van vroeg starten (dat wil zeggen binnen 6 tot 12 uur) ten
opzichte van laat (48 tot 72 uur) na voldoen AKI stadium 3 criteria. In de late groep bleek bij
bijna een kwart van de patiënten AKI spontaan te herstellen. Vroege behandeling lijkt dus te
10 resulteren in “overbehandeling” bij een deel van de patiënten. RRT is invasief, niet zonder
risico’s en tevens een dure behandeling.

- Een belangrijk aspect voor timing van RRT welke niet in de studies wordt meegenomen is het
betrekken van de overige orgaanschade en comorbiditeit. Dit vraagt om een meer
15 individuele benadering van timing van RRT.

Start niet direct met nierfunctievervangende therapie bij AKI, tenzij er sprake is van
levensbedreigende overvulling, hyperkaliëmie of metabole acidose refractair voor
conservatieve behandeling.

Overweeg nierfunctievervangende therapie als ondanks optimalisatie van de circulatie en
andere ondersteunende maatregelen AKI resulteert in metabole ontregeling en/of ernstige
diureticaresistente overvulling en spoedig herstel van AKI niet te verwachten is maar wel
bijdraagt aan orgaanschade.

Literatuur

- 20 Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie
J, Eraldi JP, Rigaud JP, Levy B, Siami S, Louis G, Bouadma L, Constantin JM, Mercier E,
Klouché K, du Cheyron D, Piton G, Annane D, Jaber S, van der Linden T, Blasco G, Mira
JP, Schwebel C, Chimot L, Guiot P, Nay MA, Meziani F, Helms J, Roger C, Louart B,
Trusson R, Dargent A, Biquet C, Quenot JP; IDEAL-ICU Trial Investigators and the
25 CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with
Acute Kidney Injury and Sepsis. N Engl J Med. 2018 Oct 11;379(15):1431-1442. doi:
10.1056/NEJMoa1803213. PubMed PMID: 30304656.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, Bagshaw SM, Glassford NJ,
Lankadeva Y, Vaara ST, Schneider A. Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med.
2017 Jun;43(6):816-828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7. Epub 2017 Mar 31. Review.
30 PubMed PMID: 28364303.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and
oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360(1):20-31.
doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Fayad Ali, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for
35 acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 18;12:CD010612. doi:
10.1002/14651858.CD010612.pub2. PubMed PMID: 30560582; PubMed Central
PMCID: PMC6517263.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, Boulet E, Boyer A,
Chevreil G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J,
40 Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G,
Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock
and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI
Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1;198(1):58-66. doi:
10.1164/rccm.201706-1255OC. PubMed PMID: 29351007.

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2:124-138.
- 5 Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: underdosing is overprevalent. *Semin Dial.* 2014 Sep-Oct;27(5):441-5. doi: 10.1111/sdi.12203. PubMed PMID: 25204875.
- Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: underdosing is overprevalent. *Semin Dial.* 2014 Sep-Oct;27(5):441-5. doi: 10.1111/sdi.12203. PMID: 25204875.
- 10 STARRT-AKI Investigators. STandard versus Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Study Protocol for a Multi-National, Multi-Center, Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis.* 2019 Jun 10;6:2054358119852937. doi: 10.1177/2054358119852937. eCollection 2019. PubMed PMID: 31218013; PubMed Central PMCID: PMC6558541.
- 15 Tsai TY, Chien H, Tsai FC, Pan HC, Yang HY, Lee SY, Hsu HH, Fang JT, Yang CW, Chen YC. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc.* 2017 Nov;116(11):844-851. doi: 10.1016/j.jfma.2017.08.004. Epub 2017 Sep 2. PubMed PMID: 28874330.

Bijlagen bij module 7.2

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

- 5 This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question 2: What is the optimal timing of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Barbar, 2018 (IDEAL-ICU trial)	Type of study: RCT Setting and country: Multicenter, 29 ICUs, France Funding and conflicts of interest: Supported by a grant (A00519-34) from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique National, funded by the French Ministry of Health.	Inclusion criteria: Patients 18 years of age or older, were admitted to the ICU in the early phase of septic shock (within 48 hours after the start of vasopressor therapy), and had acute kidney injury meeting at least one of the following criteria for the failure stage of the RIFLE classification: oliguria (urine output <0.3 ml per kilogram of body weight per hour for ≥24 hours), anuria for	In the early-strategy group, renal-replacement therapy was initiated within 12 hours after documentation of failure-stage acute kidney injury.	Renal-replacement therapy was initiated in the delayed group 48 hours after the diagnosis of acute kidney injury. unless - RRT was started earlier due to any one of the following conditions included in the criteria for emergency renal-replacement therapy: hyperkalemia (potassium level >6.5 mmol per liter), metabolic acidosis (pH <7.15), or fluid overload (extravascular fluid overload that was refractory to diuretics, with pulmonary edema). - RRT was no longer necessary due to spontaneous renal recovery occurred	<u>Length of follow-up:</u> 180 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 7/246 did not receive RRT - 2 died - 1 had catheter insertion failure - 4 had spontaneous recovery 239/246 received RRT 134/239 that did receive RRT died Control: 93/242 did not receive RRT - 21 died - 70 had spontaneous recovery - 2 did not receive RRT for other reasons. 149/242 received RRT - 41 started RRT before 48 hours, of which 28 died	<u>Mortality (90 days, primary outcome)</u> Early start: 138/239 (58%) Late start: 128/238 (54%) P=0.38 <u>Mortality (28 days)</u> Early start: 111/242 (45%) Late start: 102/2242 (42%) P=0.48 <u>Mortality (180 days)</u> Early start: 143/236 (61%) Late start: 134/235 (57%) P=0.37 <u>Median duration (days) of RRT</u> Early start: 4 (IQR 2-8) Late start: 2 (IQR 0-6) P<0.001 <u>Median length of ICU stay (of survivors)</u> Early start: 12 (IQR 8-21)	RRT included IHD, SLED, CVVHD, CVVH or CVVHDF) and could move from one technique to another depending on the needs of the patients, typically the continuous technique in the acute phase, relayed by intermittent techniques after stabilization. For continuous techniques treatment had to provide treatment continuously, change membranes every 72 hours, recommended dose 25 ml/kg/h Intermittent techniques blood flow 150-250 ml/min, dialysate flow rate of 300-500 ml/min, a high concentration of sodium in the dialysate (150 mmol/L) and temperature dialysate

	Dr. Jaber reports receiving consulting fees from Dräger Medical, Fisher and Paykel, and Xenios; and Dr. Roger, receiving travel support from MSD and Pfizer. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.	12 hours or more, or a serum creatinine level 3 times the baseline level (or ≥ 4 mg per deciliter (≥ 350 μmol per liter) accompanied by a rapid increase of ≥ 0.5 mg per deciliter (≥ 44 μmol per liter)). <u>Exclusion criteria:</u> Patients requiring emergency renal-replacement therapy before randomization <u>N total at baseline:</u> Intervention: 246 Control: 242 Age $\pm$ SD: I: 69.3$\pm$11.6 C: 68.7$\pm$12.8 Sex (% male): I: 58 C: 46		(defined as a decrease in creatinine level and a return of spontaneous urine output to >1000 ml per 24 hours (or >2000 ml per 24 hours in patients receiving diuretics))	- 108 underwent RRT after 48 hours, of which 59 died. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 7/246 (3%) Control: 4/242 (2%)	Late start: 12 (IQR 8-21) P=0.88 <u>Median length of hospital stay</u> (of survivors) Early start: 22 (IQR 9.0-38.0) Late start: 21 (IQR 10.0-42.5) P=0.53 <u>Recovery of renal function</u> (described as the opposite, "dependence on renal-replacement therapy among survivors" at day 28) Early start: 117/134 (87%) Late start: 123/140 (88%) P=0.89 <u>RRT-free days 28 days after randomization</u> median (IQR) Early start 12 (1-25) Late start 16 (2-28) P=0.006 <u>Patients who received RRT</u> Early start 239/246 (97%) Late start 149/242 (62%) P<0.001 Adverse events potentially related to AKI or RRT	35°C. session 4-6 h at least every 48 hours or more often to achieve optimal metabolic control (urea <30 mmol/L, stable salt and water balance). Biocompatible membranes Anticoagulation: unfractionated heparin, low molecular weight heparin, regional citrate anticoagulation.
--	--	--	--	---	---	--	--

		SOFA: I: 12.2±2.9 C: 12.4±2.9 Groups were comparable at baseline				Fluid balance in the first 7 days after enrolment; The need for emergency RRT in the delayed strategy group	
Gaudry, 2018 (AKIKI trial posthoc analysis)	Type of study: RCT posthoc analysis Setting and country: Multicenter, 31 ICUs, France Funding and conflicts of interest: Supported by a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique National, 2012 (AOM12456), funded by the French Ministry of Health. Dr. Gaudry reports receiving grant support from Xenios; Dr. Boyer,	<u>Inclusion criteria:</u> Patients 18 years of age or older, admitted to the ICU with acute kidney injury that was compatible with a diagnosis of acute tubular necrosis in the context of ischemic or toxic injury and were receiving invasive mechanical ventilation, catecholamine infusion (epinephrine or norepinephrine), or both; KDIGO stage 3 acute kidney injury <u>Exclusion criteria:</u> Blood urea nitrogen level higher than 112	In the early-strategy group, renal-replacement therapy was initiated as soon as possible after randomization in order for it to be started within 6 hours after documentation of stage 3 acute kidney injury.	In the delayed-strategy group, renal-replacement therapy was initiated if one of the laboratory abnormalities defined under exclusion criteria developed or if oliguria or anuria lasted for more than 72 hours after randomization.	<u>Length of follow-up:</u> 60 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Not specified <u>Incomplete outcome data:</u> Not specified	<u>Mortality (60 days, primary endpoint)</u> Early 89/174 Delayed 92/174 RR 0.97 (0.79, 1.18) Hazard ratios: No sepsis 1.44 (95% CI, 0.85–2.46); Sepsis 0.81 (95% CI, 0.49–1.33); Septic shock 1.01 (95% CI, 0.76–1.36); test for interaction P =0.27 <u>Mortality 28 days</u> Early 80/174 Delayed 80/174 RR 1.00 (0.80, 1.26) <u>RRT dependence</u> Day 28 Early 12/102 (12%) Delayed 8/105 (8%) P=0.31 Day 60 Early 1/90 (3%) Delayed 3/94 (3%)	

	receiving lecture fees from Merck Sharp and Dohme and travel support from Gilead Sciences and Pfizer; Dr. Lerolle, receiving fees for congress participation from Eli Lilly and Baxter; Dr. Ricard, receiving travel support from Fisher and Paykel Healthcare; and Dr. Dreyfuss, receiving honoraria from INSERM–Transfert. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.	mg per deciliter (40 mmol per liter), a serum potassium concentration greater than 6 mmol per liter (or greater than 5.5 mmol per liter despite medical treatment), a pH below 7.15 in the context of either pure metabolic acidosis (partial pressure of arterial carbon dioxide (Paco2) below 35 mm Hg) or mixed acidosis (Paco2 of 50 mm Hg or more without the possibility of increasing alveolar ventilation), and acute pulmonary edema due to fluid overload responsible for severe hypoxemia requiring an oxygen flow rate				P=0.62 <u>Length of ICU stay (days)</u> Median (IQR) in survivors Early 13 (9-24) Delayed 13 (8-25) P=0.74 <u>Length of hospital stay (days)</u> Median (IQR) in survivors Early 28 (18-51) Delayed 37 (21-52) P=0.43 <u>RRT-free days</u> median (IQR) Early start 11 (1-25) Late start 16 (4-29) P<0.001 <u>Patients who received RRT</u> Early start 173/174 (99%) Late start 95/174 (55%) P<0.001	
--	--	---	--	--	--	--	--

		greater than 5 liters per minute to maintain a peripheral capillary oxygen saturation (Spo2) greater than 95% or requiring a fraction of inspired oxygen (Fio2) greater than 50% in patients receiving mechanical ventilation and despite diuretic therapy. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 174 Control: 174 Age ± SD: I: 67±13 C: 68±12 Sex (% male): I: 65; C: 61 SOFA: I: 11.6±3.0 C: 11.5±3.2 SAPS3:					
--	--	--	--	--	--	--	--

		I: 75±14 C: 76±14 Groups were comparable at baseline.					
--	--	---	--	--	--	--	--

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 table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question 2: What is the optimal timing of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Barbar, 2018	Randomization was performed by means of an online response system, with the use of Tenalea software	Unclear	Unlikely Outcomes unlikely to be affected by lack of blinding for patients	Likely Not blinded.	unclear	unlikely	unlikely	unlikely

	(FormsVision BV), during the first 48 hours of septic shock after acute kidney injury was determined to be at the failure stage of the RIFLE classification. Randomization was performed on the basis of a minimization technique with stratification according to center, age, Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score site, and type of infection. Patients were randomly assigned to the early-strategy group or the							
--	---	--	--	--	--	--	--	--

	delayed-strategy group in a 1:1 ratio.							
Gaudry, 2018	In the AKIKI trial, the randomization list was computer-generated, balanced by blocks of variable and undisclosed size and stratified according to center. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either early initiation of renal-replacement therapy or delayed initiation of renal-replacement therapy.	unlikely	Unlikely Outcomes unlikely to be affected by lack of blinding for patients	Likely Not blinded.	unclear	unlikely	unlikely	unclear

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.
- 5 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 process 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.
- 10 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.

Module 7.3 Nierfunctievervangende therapie

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

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

Inleiding

Acute nierschade (*acute kidney injury*, AKI) is de moderne term voor een plotseling verslechterende nierfunctie en wordt geclassificeerd volgens de KDIGO (voorheen RIFLE en AKIN) consensus classificatie. Bij septische AKI treedt de acute verslechtering van de nierfunctie op als gevolg ernstige sepsis. Logischerwijs beschrijft septische AKI een syndroom waarbij voldaan wordt aan de consensus definities zowel sepsis als AKI (Bellomo, 2017). Een deel van de patiënten met septische AKI behoeft nierfunctievervangende therapie (*renal replacement therapy*, RRT), hetgeen geassocieerd is met een hoge morbiditeit, mortaliteit en zorgkosten. Het is momenteel nog onzeker of RRT-factoren zoals modaliteit, timing, dosering en antistollingsbehandeling van invloed zijn op de klinische uitkomsten.

Zoeken en selecteren

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

Deelvraag 3: Dosering

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

- P:** volwassen patiënten met septische AKI;
I: hoge dosering RRT;
C: lage/standaard dosering RRT;
O: mortaliteit, herstel van nierfunctie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, duur van RRT.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en herstel van nierfunctie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en duur van RRT voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Daarnaast werd voor de tweede deelvraag (timing) het wel of niet ontvangen van RRT als belangrijke uitkomstmaat gezien.

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

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

RRT-vrije dagen werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen.

Zoeken en selecteren (Methode)

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

10

De literatuur-zoekactie leverde 521 treffers op. Op basis van titel en abstract werden voor deelvraag 3 in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 10 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 5 studies definitief geselecteerd.

15

Resultaten

In de literatuuranalyse van deelvraag 3 (RRT-dosering) zijn vijf studies meegenomen, die allen resultaten specifiek voor een sepsispopulatie beschreven. In eerste instantie werd de systematische review van Clark (2014) gebruikt voor het beschrijven van de cruciale uitkomstmaat mortaliteit bij patiënten met sepsis. Omdat Clark (2014) niet de cruciale uitkomstmaat “herstel van nierfunctie” beschreef, zijn de originele artikelen uit deze review gebruikt om alle uitkomstmaten te beschrijven. De review is daarom niet verder geanalyseerd. Aanvullend werd de RCT van Park (2016) geanalyseerd, evenals de RCT van Bellomo (2009), die mortaliteit rapporteerde in een vooraf gedefinieerde sepsis subgroep in de RENAL-trial. Posthoc-analyses van sepsis subgroepen die niet vooraf gedefinieerd waren, zijn niet meegenomen in de analyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

30

Beschrijving studies

Om RRT dosis te kunnen kwantificeren is een eenheid nodig. Het is gebruikelijk om hiervoor de klaring van kleine moleculen te gebruiken. Tijdens CRRT is de klaring van kleine moleculen gelijk aan het totale effluent volume (= totale filtraat en/of dialysaat volume) uitgedrukt per tijdseenheid per kilogram lichaamsgewicht. Dit geldt voor postdilutie CRRT. Tijdens predilutie CRRT zal door hemodilutie de klaring minder effectief zijn. Hiervoor dient gecorrigeerd te worden.

De verschillende studies hadden een eigen definitie van hoge en lage/standaard dosis van de behandeling. Alle studies beschreven continue RRT; pre- en postdilutie was in alle studies echter verschillend en dit kan een invloed hebben op de geleverde klaring (8 tot 14%). Ook waren er verschillen in het voorschrijven van dialysaat (zie tabel 7.5). In geen van de studies wordt het gewicht nader gespecificeerd, zodat uitgegaan moet worden van *total body water* (TBW).

45

Bellomo (2009) beschreef in de RENAL RCT mortaliteit in ernstig zieke patiënten met AKI, en onderscheidde vooraf gedefinieerde subgroepen, waaronder sepsis (49% van de patiënten). Mortaliteit op dag 90 werd beschreven bij 722 volwassen patiënten met sepsis die continue venoveneuze hemofiltratie kregen met hoge dosis (40 mL/kg/u) of lage dosis (25 mL/kg/u). Deze studie uit Australië en Nieuw-Zeeland had een redelijk risico op bias.

50

5 **Boussekey (2008)** vergeleek in een prospectieve gerandomiseerde pilotstudie hoge dosis hemofiltratie (65 mL/kg/u) met lage dosis hemofiltratie (35 mL/kg/u) bij 19 patiënten met septische shock en acuut nierfalen in Frankrijk. De studie had een redelijk risico op bias. Er was wel een effect op de bloeddruk bij hoge dosis CRRT, maar dit resulteerde niet in een betere overleving.

10 In de IVOIRE-studie, een multicenter RCT uit Frankrijk, België en Nederland, beschreven door **Joannes-Boyau (2013)**, werden 140 patiënten geïncubeerd met septische shock en AKI. Mortaliteit, verblijfsduur en herstel van nierfunctie werden vergeleken tussen hoog- (70 mL/kg/u) en standaard dosis (35 mL/kg/u) continue hemofiltratie. De studie werd voortijdig beëindigd wegens trage inclusie. De studie had een laag risico op bias.

15 **Park (2016)** vergeleek hoge (80 mL/kg/u) en conventionele (40 mL/kg/u) dosis van continue venoveneuze hemodiafiltratie bij 212 volwassen patiënten met septische AKI op de IC in 2 ziekenhuizen in Seoul, Zuid-Korea. Mortaliteit, verblijfsduur en herstel van nierfunctie werden beschreven in deze prospectieve, gerandomiseerde studie. De studie had een redelijk risico op bias.

20 **Zhang (2012)** randomiseerde 280 patiënten met ernstige sepsis en acuut nierfalen op de IC in een Chinees onderzoek. Mortaliteit, verblijfsduur en herstel van nierfunctie werden beschreven bij behandeling met 85 of 50 mL/kg/u continue venoveneuze hemofiltratie. De studie had een hoog risico op bias.

Tabel 7.11 RRT behandelddosis per studie

	Hoge dosis (mL/kg/u)	Standaard/lage dosis (mL/kg/u)	Predilutie	Postdilutie	Dialysaat	Gewicht
Bellomo, 2009	40	25	0%	100%	Ja	TBW
Boussekey, 2008	65	35	1/3	2/3	Nee	TBW
Joannes-Boyau, 2013	70	35	1/3	2/3	Nee	TBW
Park, 2016	80	40	100%	0%	Ja	TBW
Zhang, 2012*	85	50	2/3	1/3	Nee	TBW

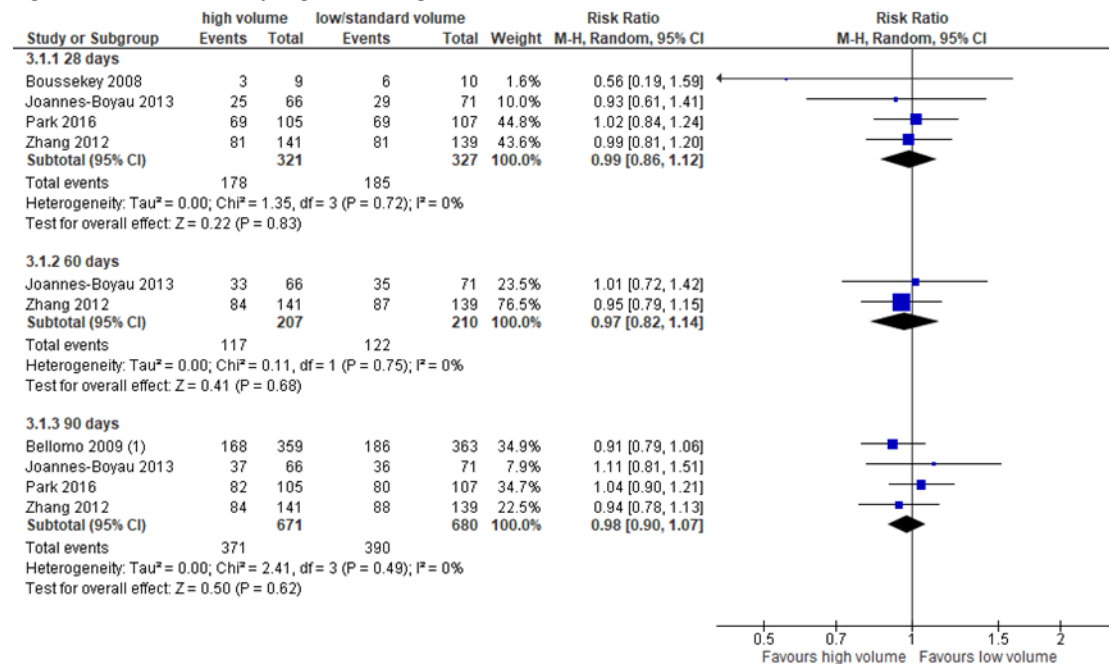
25 *online-productie van substitutievloeistof; TBW: total body water

Resultaten

Mortaliteit

30 Mortaliteit werd beschreven op verschillende tijdstippen, zoals weergegeven in figuur 7.12. Op 28 dagen werd in 4 studies (Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012) met in totaal 648 patiënten geen verschil gevonden tussen hoge en lage dosering, met een relatief risico (RR) van 0,99 en een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,86 tot 1,12. Op 60 dagen werd door 2 studies (Joannes-Boyau, 2013; Zhang, 2012) bij in totaal 417 patiënten een RR van 0,97 (95% BI van 0,82 tot 1,14) gevonden, een klinisch relevant verschil in het voordeel van laag volume. Op 90 dagen werd tot slot in 4 studies (Bellomo, 2009; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012) met in totaal 1351 patiënten geen klinisch relevant verschil gevonden met een RR van 0,98 (95% BI van 0,90 tot 1,07).

Figuur 7.12 Mortaliteit bij hoge versus lage dosis continue RRT



Footnotes

(1) in predefined sepsis subgroup

Mortaliteit (relatief risico) bij patiënten met sepsis. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

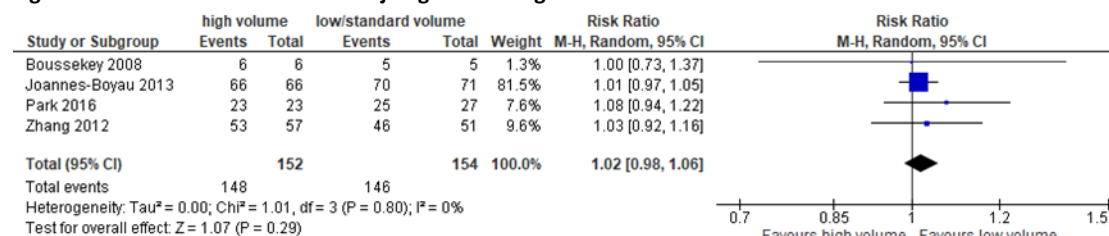
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege de beperkte populatieomvang, overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie) en beperkingen in de extrapoleerbaarheid (klinische heterogeniteit van de studies).

Herstel van nierfunctie

In 4 studies met in totaal 306 patiënten werd herstel van nierfunctie beschreven. In beide groepen was aan het eind van de follow-up periode slechts een enkele patiënt nog afhankelijk van RRT. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen met een relatief risico van 1,02 en een 95% BI van 0,98 tot 1,06 (figuur 7.13).

Figuur 7.13 Herstel van nierfunctie bij hoge versus lage dosis continue RRT



Herstel van nierfunctie (relatief risico) bij overlevende patiënten met sepsis. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel van nierfunctie is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 2 niveaus afgewaardeerd tot laag

vanwege de beperkte populatieomvang (imprecisie) en beperkingen in de extrapolatiebaarheid (klinische heterogeniteit van de studies).

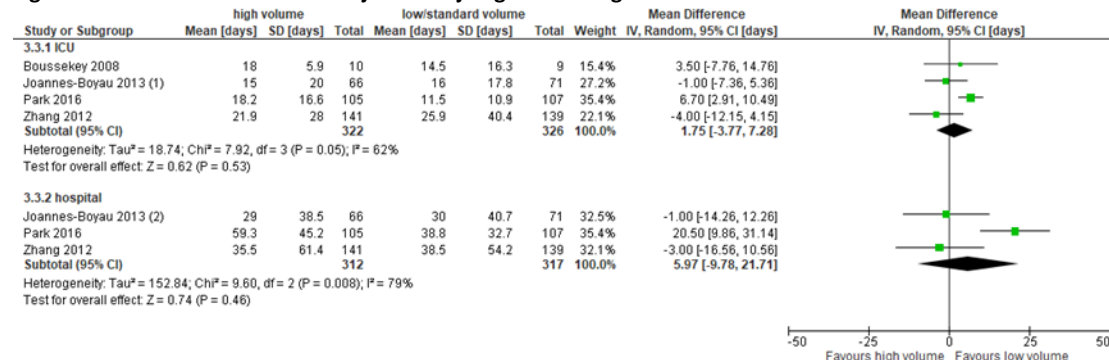
Intensive-careverblijfsduur

- 5 Verschillende studies beschreven verblijfsduur in het ziekenhuis en/of op de IC (figuur 7.14). In 4 studies (Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012) met in totaal 648 patiënten werd een gemiddeld verschil in IC-verblijfsduur gevonden van 1,75 dagen (95% BI -3,77 tot 7,28) in het voordeel van lage dosis RRT. Dit verschil is klinisch relevant, maar niet statistisch significant.

Ziekenhuisverblijfsduur

- 10 Het verschil in ziekenhuisverblijfsduur werd beschreven in 3 studies (Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012) met in totaal 629 patiënten. Er werd een klinisch relevant verschil gevonden van 5,97 dagen in het voordeel van lage dosis met een zeer breed 95% betrouwbaarheidsinterval van -9,78 tot 21,71 (figuur 7.14).

Figuur 7.14 Ziekenhuis- en IC-verblijfsduur bij hoge versus lage dosis continue RRT



Footnotes

- (1) reported as ICU-free days at 90 days
(2) reported as hospital-free days at 90 days

Verblijfsduur (gemiddeld verschil) van patiënten met sepsis in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

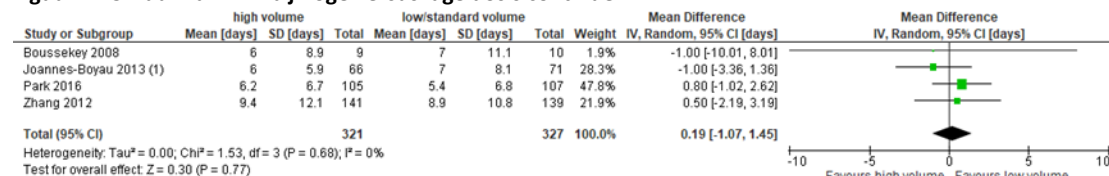
Bewijskracht van de literatuur

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

Duur van RRT

- 40 Ten slotte werd de duur van RRT beschreven in 4 studies met in totaal 648 patiënten. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen hoge en lage dosis, met een gemiddeld verschil van 0,19 en een 95% BI van -1,07 tot 1,45 (figuur 7.15).

Figuur 7.15 Duur van RRT bij hoge versus lage dosis continue RRT



Footnotes

- (1) reported as RRT-free days at 90 days

Duur van RRT (gemiddeld verschil) bij patiënten met sepsis in dagen. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

5 Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van RRT is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met 3 niveaus afgewaardeerd tot zeer laag vanwege beperkingen in de extrapolatiebaarheid (klinische heterogeniteit van de studies), de beperkte populatieomvang en vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie (beide imprecisie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of hoge dosering van continue nierfunctievervangende therapie (35 tot 85 ml/kg/u) invloed heeft op mortaliteit ten opzichte van standaard/lage dosering (20 tot 25 ml/kg/u) bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Bellomo, 2008; Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012)</i>
------------------------	--

Laag GRADE	Hoge dosering van continue nierfunctievervangende therapie (35 tot 85 ml/kg/u) lijkt herstel van nierfunctie niet te verbeteren ten opzichte van standaard/lage dosering (20 tot 25 ml/kg/u) bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012)</i>
-------------------	---

Laag GRADE	Hoge dosering van continue nierfunctievervangende therapie (35 tot 85 ml/kg/u) lijkt intensive-careverblijfsduur te verlengen ten opzichte van lage/standaard dosering (20 tot-25 ml/kg/u) bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012)</i>
-------------------	---

15

Laag GRADE	Hoge dosering van continue nierfunctievervangende therapie (35 tot 85 ml/kg/u) lijkt ziekenhuisverblijfsduur te verlengen ten opzichte van lage/standaard dosering (20 tot 25 ml/kg/u) bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	De dosering lijkt geen of nauwelijks effect te hebben op de duur van continue nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische AKI. <i>Bronnen: (Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012)</i>
-------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

20 RRT kan op een aantal manieren worden uitgevoerd en tot op heden is niet duidelijk wat de optimale behandelmethode is. Er is daarom literatuuronderzoek verricht naar de optimale dosering.

25 De vergelijking van hogere en lagere dosering van RRT werd in een aantal studies beschreven bij patiënten met sepsis. In de diverse RCT's werden uiteenlopende waarden gehanteerd. Ook waren er verschillen in pre- en postdilutie, en in substitutievloeistoffen

- (tabel 7.11). Als hoge dosis werd in 4 van de 5 studies een waarde aangehouden tussen de 65 en 85 mL/kg/u, en als standaard of lage dosis 35-50 mL/kg/u (Boussekey, 2008; Joannes-Boyau, 2013; Park, 2006; Zhang, 2012). Bellomo (2008) vergeleek lagere doseringen: 40 en 25 mL/kg/u. Op basis van de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en herstel van nierfunctie
- 5 komt er geen duidelijke voorkeur voor hoge of lage dosis naar voren bij patiënten met sepsis. Door de zeer lage bewijskracht is het onduidelijk of er op 28, 60 en 90 dagen een verschil is in mortaliteit tussen hoge en lage dosering. Daarnaast lijkt de dosis van RRT niet of nauwelijks effect te hebben op de duur van RRT. Bij een hogere dosis lijkt er echter sprake te zijn van een langere verblijfsduur op de IC en in het ziekenhuis. Op basis van deze
- 10 uitkomstmaten zou de voorkeur uitgaan naar een lagere dosis. In de geïnccludeerde studies is dosering alleen onderzocht in continue RRT, er kunnen derhalve geen conclusies worden getrokken voor intermitterende RRT. De overall bewijskracht, de laagste bewijskracht voor een van de cruciale uitkomstmaten, is zeer laag.
- 15 In de KDIGO guidelines (Khwaja, 2012) wordt de dosis van CRRT summier behandeld. Men bevestigt dat er geen onderzoeken zijn die een hogere dosis RRT ondersteunen en men adviseert de dosis van 20 tot 25 mL/kg/u. Wel benadrukt men dat deze dosis vaak niet gehaald wordt, en dat het daarom verstandig is om een iets hogere dosis in te stellen. De *European Renal Best Practice position statement* adviseert een dosis van 20 tot 25 mL/kg/u
- 20 wanneer postdilutie wordt gegeven, en een hogere dosis wanneer ook predilutie wordt gegeven (Jörres, 2013). Er zijn geen studies bekend waarbij een lagere dosis dan 20 mL/kg/u is onderzocht.
- In de studies wordt niet gespecificeerd welk lichaamsgewicht gehanteerd wordt.
- 25 Vermoedelijk gaat het dan ook over TBW. Echter, omdat de lichaamssamenstelling uiteraard zeer kan verschillen onder IC-patiënten, is het de vraag of de geleverde dosis voor iedereen vergelijkbaar is. Het lijkt logisch om een andere parameter zoals *lean body weight* of ideaal lichaamsgewicht te nemen, of het lichaamsgewicht te maximeren tot 120 kg. Hier is echter geen onderzoek naar gedaan. In de praktijk zal veelal worden gekeken naar de individuele
- 30 patiënt, waarbij de dosis op individuele basis kan worden bijgesteld.
- Samenvattend levert de literatuur geen onderbouwing om voor hoge of lage dosis RRT te kiezen. Daarentegen zijn er wel mogelijke nadelen van hoge dosis RRT op de IC. Zo blijkt uit de literatuur dat hoge dosis RRT mogelijk een langere opnameduur op IC en in het
- 35 ziekenhuis tot gevolg heeft. Verder heeft hoge dosis RRT een hogere klaring van sommige medicamenten tot gevolg (Ulldemolins, 2014) hetgeen kan leiden tot lagere, subtherapeutische spiegels. Ook kan de hoge bloedflow die nodig is voor hoge dosis RRT soms leiden tot problemen met katheter (aanvoerproblemen) en/of filter (hoge TMP). Verder zijn bij hoge dosis RRT meer metabole complicaties beschreven (desequilibrium
- 40 syndroom, hypofosfatemie, te snelle correctie van hyponatriëmie, (Bellomo, 2008; Park, 2006)). Als laatste leidt hoge dosis RRT tot een toename in de kosten als gevolg van de grotere volumina substitutievloeistof en filtervervanging (Bellomo, 2008). Deze mogelijke nadelen, alsmede de mogelijk langere verblijfsduur op IC en op de afdeling, vormen voor de werkgroep een reden om een voorkeur uit te spreken voor lage of standaard dosis RRT.
- 45
- Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventuele hun verzorgers)
- Een hogere dosis van RRT heeft waarschijnlijk geen voordelen. Wel zijn er potentiële nadelen zoals metabole ontregeling, aanvoerproblemen met de katheter en mogelijk een
- 50 langere verblijfsduur op de IC en op de afdeling. Vanuit patiënt perspectief is er dus mogelijk een voorkeur voor lage/standaarddosering (20 tot 25 mL/kg/u).

Kosten (middelenbeslag)

Een hogere dosering van CRRT leidt waarschijnlijk tot hogere kosten (Bellomo, 2008). Dit wordt veroorzaakt door meer verbruiksmiddelen (filters en vloeistoffen) maar mogelijk ook door een langere opnameduur. Tegelijk heeft hoge dosering CRRT waarschijnlijk geen positief effect op het ziektebeloop. Vanuit kostenperspectief is er daarom een voorkeur voor lage/standaarddosering CRRT.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Hoge dosis CRRT heeft als gevolg dat er meer verbruik is van dialysevloeistoffen; de vloeistofzakken zullen vaker gewisseld moeten worden hetgeen een extra werkbelasting vormt. Hoge dosering CRRT leidt frequent tot katheter(aanvoer)problemen met als gevolg veel alarmen, downtime, en een verhoogd risico op stolling in het filter. Het filter moet dan vervangen worden hetgeen een negatief effect heeft op de behandelddosis en op de werkbelasting. Vanuit dit perspectief is er een voorkeur voor lage/standaarddosering CRRT.

Aanbeveling

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

Uit de gebruikte literatuur blijkt geen evidence om voor lage of hoge dosering CRRT (40 tot 85 l/kg/u) te kiezen, maar zijn er wel mogelijke nadelen van hoge dosering CRRT, zowel voor de patiënt als op het gebied van kosten en implementatie. De werkgroep spreekt daarom een voorkeur uit voor lage/standaard dosering CRRT (20 tot 25 ml/kg/u). Zij doet tevens de aanbeveling om de dosis aan te passen naar gelang er sprake is van pre- en/of postdilutie.

Streef bij continue venoveneuze hemodiafiltratie naar een gerealiseerde dosis (effluent) van 20 tot 25 ml/kg/u.

Literatuur

- Bai, M., Zhou, M., He, L., Ma, F., Li, Y., Yu, Y., ... & Sun, S. (2015). Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine*, 41(12), 2098-2110.
- Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie J, Eraldi JP, Rigaud JP, Levy B, Siami S, Louis G, Bouadma L, Constantin JM, Mercier E, Klouche K, du Cheyron D, Piton G, Annane D, Jaber S, van der Linden T, Blasco G, Mira JP, Schwebel C, Chimot L, Guiot P, Nay MA, Meziani F, Helms J, Roger C, Louart B, Trusson R, Dargent A, Biquet C, Quenot JP; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1431-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213. PubMed PMID: 30304656.
- Bellomo R, Cass A, RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627-1638. doi:10.1056/NEJMoa0902413.
- Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1646-1653. doi:10.1007/s00134-008-1127-3.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1535-1546. doi:10.1007/s00134-013-2967-z.

- Jörres A, John S, Lewington A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):2940-2945. doi:10.1093/ndt/gft297.
- 5 Park JT, Lee H, Kee YK, et al. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(4):599-608. doi:10.1053/j.ajkd.2016.02.049.
- 10 Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, Xie W, Chen J. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):967-973. doi:10.1093/ndt/gfr486.

Bijlagen bij module 7.3

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

- 5 This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question 3: What is the optimal dose of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Bellomo, 2009 RENAL trial	Type of study: RCT Setting and country: Multicenter trial in 35 ICUs in Australia and New Zealand Funding and conflicts of interest: Supported by grants from the National Health and Medical Research Council of Australia (352550) and the Health Research Council of New Zealand (06-357). Several authors receive consulting fees, grant support and reimbursement from the industry.	<u>Inclusion criteria:</u> Critically ill patients, 18 years of age or older, with acute kidney injury, deemed by the treating clinician to require RRT, and met at least one of the predefined criteria (e.g. oliguria, acidemia, organ edema). <u>Exclusion criteria:</u> Patients who had received previous RRT during the same hospital admission or who were on maintenance dialysis for end-stage kidney disease. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 721 Control: 743 Age (mean±SD) Intervention: 64.7±14.5 Control: 64.4±15.3	High volume CRRT, 40 mL/kg/h	Low volume CRRT, 25 mL/kg/h (Replacement fluid was delivered into the extracorporeal circuit after the filter (i.e., postdilution), with a ratio of dialysate to replacement fluid of 1:1. Fluid was removed by decreasing the flow of the replacement fluid and of the dialysate in equal proportion, so that effluent exceeded them both by any amount prescribed by the clinician. Filters with the AN69 membrane (Gambro) were used. Hemosol BO fluid (Gambro) was used as the dialysate and replacement fluid.)	Length of follow-up: 90 days Loss-to-follow-up: Intervention: 1 Control: 0 Incomplete outcome data: N/A	In critically ill population <u>Mortality (90 days, primary outcome)</u> High volume: 322/721 (44.7%) Low volume: 332/743 (44.7%) P=0.99 <u>Mortality (28 days)</u> High volume: 278/722 (38.5%) Low volume: 274/743 (36.9%) P=0.52	“Operational characteristics such as frequent filter clotting could have influenced solute clearance. The difference between the prescribed dose and the delivered dose highlights the risk of overestimating the effective delivery of therapy and the need to improve operational measures in continuous renal-replacement therapy. Specifically, basing the delivered dose on effluent volume most likely overestimates true solute clearance.”

		<u>Sex (%female)</u> Intervention 34.3% Control: 36.5% <u>Mechanical ventilation:</u> Intervention 73.5% Control: 74.2% <u>APACHE III score:</u> Intervention 102.5±25.9 Control: 102.3±25.5 Groups were comparable at baseline. <u>N sepsis subgroup:</u> Intervention: 359 Control: 363				<u>RRT dependence among survivors (after 90 days)</u> High volume: 27/399 (6.8%) Low volume: 18/411 (4.4%) P=0.14 <u>RRT duration (days)</u> High volume: 13.0±20.8 Low volume: 11.5±18.0 P=0.14 <u>Hospital length of stay (days)</u> High volume: 26±25.8 Low volume: 25.7±24.7 P=0.79 <u>ICU length of stay (days)</u> High volume: 11.8±14.1 Low volume: 11.8±14.2 P=0.95	
--	--	--	--	--	--	---	--

						In sepsis subgroup: Mortality (90 days) High volume: 168/359 (46.8%) Low volume: 186/363 (51.2%) OR (95% confidence interval) 0.84 (0.62–1.12)	
Boussekey, 2008	<u>Type of study:</u> Pilot RCT <u>Setting and country:</u> Single center, France <u>Funding and conflicts of interest:</u> Tourcoing hospital provided the financial support for this study. The authors have no financial involvement with any organization or entity with a financial interest in the subject discussed in the manuscript.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with septic shock and ARF with at least one of the following criteria requiring RRT: urine output <200 ml/12 h or anuria>12 h, serum urea>30 mmol/l, creatinine >500 µmol/l or doubling of base creatinine for patients with chronic renal failure. <u>Exclusion criteria:</u> Patients were excluded if they suffered from obstructive or prerenal renal failure, severe chronic renal failure, were included in another study, had severe immunosuppression or were moribund.	High volume hemofiltration, 65 mL/kg/h	Low volume hemofiltration, 35 mL/kg/h (All patients were treated with the Prismaflex machine (Hospal, Lyon, France) using a 1.4 m2 polyethersulfone filter (HF 1400, Hospal, Lyon, France) with a cut-off point of 20 kDa. Vascular access was obtained with dual-lumen catheters (Prismaccess, 13F, 20 cm long) inserted in the femoral or jugular vein. Blood flow was set between 180 and 250 ml/min in the LVHF group, and between 200 and 300 ml/min in the HVHF group, to reach a filtration	<u>Length of follow-up:</u> 28 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 Control: 0 <u>Incomplete outcome data:</u> N/A	The primary end point was the decrease of vasopressor dose along with a stable MAP>65 mmHg. <u>Mortality (28 days)</u> High volume: 3/9 (33%) Low volume: 6/10 (60%) P=0.65 <u>RRT duration (median (IQR))</u>	“Study was not powered before enrolment because it was monocentric and we wanted to perform our study in a limited period (<2 years) to limit the bias related to treatment variations that could have occurred in a longer duration of time.”

		<u>N total, median age, sex:</u> High volume: N=9, age 68, 78% male Low volume: N=10, age 72.5, 80% male <u>APACHE II score</u> (median (IQR)) High volume: 31 (26–33) Low volume: 33.5 (28–37)		fraction below 20%. Ultrafiltrate flow was delivered prefilter in one-third and postfilter in two-thirds of the patients. Bicarbonate-buffered replacement fluids were used for all RRT procedures.)		High volume: 6 (2–14) Low volume: 7 (2–17) <u>ICU length of stay</u> (median (IQR) days) High volume: 18 (15–23) Low volume: 14.5 (7–29) <u>Recovery of renal function</u> High volume: 6/6 Low volume: 4/4	
Joannes-Boyau, 2013 IVOIRE trial	<u>Type of study:</u> RCT <u>Setting and country:</u> Multicenter trial in 18 ICUs in France, Belgium and the Netherlands <u>Funding and conflicts of interest:</u> The study was supported by a grant from the French Health Ministry (Hospital Clinical	<u>Inclusion criteria:</u> (1) patient age ≥ 18 years, (2) admission to ICU, (3) presence of septic shock, defined according to the consensus definition of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, for a period of no more than 24 h, and (4) presence of AKI fulfilling the INJURY category or greater according to the (RIFLE) classification scheme, by either the serum creatinine and/or urine output criteria	High volume haemofiltration, 70 mL/kg/h CVVH was prescribed at a dose of 70 mL/kg/h for 96 h. The blood flow rate was modified in order to maintain a filtration fraction $\leq 25\%$, with average blood flow rates ranging between 200 and 320 mL/min. In both groups, target transmembrane	Standard volume haemofiltration, 35 mL/kg/h For all patients, haemofiltration was performed with an Aquarius haemofiltration circuit (Edwards Life Sciences) equipped with a 1.9 m² Aquamax polyethersulfone filter (Edwards Life Sciences; molecular weight cut-off approximately 35,000 Da; low adsorption capacity). The same circuit and haemofilter were applied for all the participants to avoid	Length of follow-up: 90 days Loss-to-follow-up: Intervention: n=0 Control: n=0 Incomplete outcome data: N/A	<u>Mortality</u> (28 days), primary outcome High volume: 25/66 (38%) standard: 29/71 (41%) P=0.94 <u>Mortality</u> (60 days) High volume: 33/66 (50%) standard: 35/71 (49%) P=0.93	To detect this 15 % absolute reduction in 28-day mortality with an 85 % power, a sample size of 230 patients per group (a total 460) was required. Unfortunately, because of slow participant accrual, the trial was prematurely terminated and the decision was taken to keep only one final analysis, despite the possible lower power than expected and the higher risk of β error.

	Research Program—PHRC). Dr. Bagshaw is supported by a Canada Research Chair in Critical Care Nephrology and Clinical Investigator Award from Alberta Innovates—Health Solutions. Other authors do not have any conflict of interest.	<u>Exclusion criteria:</u> (1) age ≥80 years, (2) estimated life expectancy of <3 months, (3) metastatic cancer, (4) decompensated cirrhosis, (5) acute necrotizing pancreatitis, (6) prior diagnosis of ESKD, (7) confirmed pregnancy, (8) severe coagulopathy (defined as international normalized ratio (INR) >3 and/or platelet count <20,000 cells/mL), and (9) lack of commitment to full medical support. <u>N total at baseline</u> Intervention: N=66; Control: N=71 <u>Age, median (IQR)</u> Intervention: 68 (58–77) Control: 70 (58–75) <u>Sex (%male)</u> Intervention: 68 Control: 54 <u>RIFLE injury/failure</u> Intervention: 70/30% Control: 80/20% Groups were comparable at baseline.	pressure was maintained between 100 and 300 mmHg.	bias. Every haemofiltration was delivered in the continuous veno-venous haemofiltration (CVVH) mode. In addition to the allocated haemofiltration therapy, all the patients received therapy for septic shock consistent with best contemporary practice and consensus guideline recommendations (Surviving Sepsis Campaign, recommendations for septic shock patients from the French Intensive Care Society (SFAR + SRLF))	<u>Mortality</u> (90 days) High volume: 37/66 (56%) standard: 36/71 (51%) P=0.53 <u>RRT-free days</u> (median (IQR) at day 90) High volume: 84 (78–86) standard: 83 (74–85) P=0.22 <u>ICU-free days</u> (median (IQR) days) at day 90 High volume: 75 (59–86) standard: 74 (59–83) P=0.46 <u>hospital-free days</u> (median (IQR) days) at day 90 High volume: 61 (34–86) standard: 60 (26–81) P=0.51	
--	---	---	--	--	---	--

						<u>RRT dependency in survivors at day 90</u> High volume: 0/29 standard: 1/35 P=0.95	
Park, 2016 HICORES trial	<u>Type of study:</u> RCT <u>Setting and country:</u> Dual center in medical ICUs of 2 large academic Hospitals in Korea <u>Funding and conflicts of interest:</u> This work was supported by Gambro Korea Ltd, Seoul, Korea. The supporter did not have any role in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; or the decision to submit the report for publication. The authors declare that they have no	<u>Inclusion criteria:</u> Critically ill adults 20 years or older who had AKI due to sepsis and required CRRT; patients with AKI at a level greater than the injury stage according to the RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease) criteria, which was consistent with urine output , 0.5 mL/kg/h over 12 hours or a more than 2-fold increase in serum creatinine level compared with baseline. <u>Exclusion criteria:</u> Patients older than 80 years; with life expectancy less than 3 months, terminal cancer, Child-Pugh class C liver cirrhosis, or history of dialysis; and those who were pregnant or lactating prior to randomization. <u>N total:</u> Intervention: 109 Conventional: 110	High volume continuous venovenous hemodiafiltration, 80 mL/kg/h	Conventional volume continuous venovenous hemodiafiltration, 40 mL/kg/h CVVHDF therapies were delivered by the Gambro Prisma or Prisma Flex machines using ST100 (surface area, 1.0 m ²) filter sets, which contain a polyacrylonitrile AN 69 membrane (Gambro). For cases that required flow rates >2,000 mL/h, the Prisma Flex RRT machine as preferred; in other cases, either the Prisma or Prisma Flex RRT machine was used. Vascular access for CVVHDF was obtained by the insertion of a 14F double-lumen catheter into the femoral or internal jugular vein. Blood flow rate was initiated at 100 mL/min and gradually increased to 150	<u>Length of follow-up:</u> 90 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=4 Reasons: transferred to other hospital (3) and discharged against medical advice (1) Control: N=3 Reasons: transferred to other hospital (3) <u>Incomplete outcome data:</u> N/A	<u>Mortality</u> (28 days), primary outcome High volume: 69/105 (66%) standard: 69/107 (65%) P=0.5 <u>Mortality</u> (90 days) High volume: 82/105 (78%) standard: 80/107 (75%) P=0.6 <u>RRT duration</u> (mean days (95% CI)) High volume: 6.2 (4.9, 7.6) standard: 5.4 (4.1, 6.8) P=0.4	“The predilution method used in these patients could have lowered the clearance rate. In addition, the study could have been underpowered for the clinical outcomes due to the relatively small number of participants.”

	other relevant financial interests.	<u>Age, mean±SD</u> Intervention: 62.3±13.4 Conventional: 61.9±12.8 <u>Sex (% male)</u> Intervention: 59 Conventional: 71 <u>APACHE II score</u> Intervention: 28.6 ± 6.6 Conventional: 28.9 ± 7.9 Groups were comparable at baseline.		mL/min. The replacement and dialysate volumes were set using the 1:1 balanced-predilution method. Half the calculated total effluent volume was given as replacement Hemosol (Gambro), and the other half was administrated as dialysate. Only the Hemosol replacement fluid was administered intravenously through the predialyzer replacement pump. The dialysate remained outside the dialyzer membrane and was not given intravenously.		<u>ICU length of stay</u> (in days, mean±SD) High volume: 18.2±16.6 standard: 11.5±10.9 P=0.05 <u>hospital length of stay</u> (in days, mean±SD) High volume: 59.3±45.2 standard: 38.8±32.1 P=0.08 <u>RRT dependency* in survivors at day 28</u> High volume: 13/36 (36%) standard: 13/38 (34%) P=0.9 <u>RRT dependency* in survivors at day 90</u> High volume: 0/23 (0%) standard: 2/27 (7.4%)	
--	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--

						P=0.1 *table describes “non-dialysis-dependent” but the values are more likely to indicate “dialysis dependent”	
Zhang, 2012	<u>Type of study:</u> RCT <u>Setting and country:</u> Single center, China <u>Funding and conflicts of interest:</u> This study was supported by the Science and Technology of Zhejiang Province office (grant no. 2007C13055). Conflict of interest statement: None declared	<u>Inclusion criteria:</u> >18 years, suffered from severe sepsis and AKI in the ICU, required CRRT and met at least one of the following criteria: oliguria (urine output <100 mL in a 6-h period and unresponsive to fluid resuscitation), serum potassium concentration >6.5 mmol/L, severe acidemia (pH < 7.2), serum creatinine (SCr) >250 μmol/L or presence of severe organ edema (e.g. pulmonary edema). <u>Exclusion criteria:</u> Presence of a malignant tumor, chronic renal insufficiency (SCr > 133 μmol/L) or receiving any kind of renal replacement therapy before randomization. <u>N total at baseline:</u>	Very high volume continuous venous hemofiltration, 85 mL/kg/h. The actual flow rate of effluent was 87.54 mL/kg/h.	High volume continuous venous hemofiltration, 50 mL/kg/h. The actual flow rate of effluent was 49.99 mL/kg/h. Replacement fluid was delivered into the extracorporeal circuit at a pre-dilution/post-dilution ratio of 2/1. Central venous access was used and the catheters of 11.5 or 13.5 FR316 cm, 11.5 or 13.5 FR 3 19.5 cm (Kendall, Tyco healthcare Group LP, Mansfield, MA) were utilized. Blood flow was kept >250 mL/min. Polysulfone filters (AV600; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) were used for all patients and the filter was changed when the	Length of follow-up: 90 days Loss-to-follow-up: Intervention: 0 Control: 0 Incomplete outcome data: N/A	<u>Mortality</u> (90 days), primary outcome Very high volume: 84/141 (60%) High volume: 88/139 (63%) P=NS <u>Mortality</u> (28 days) Very high volume: 81/141 (57%) High volume: 81/139 (58%) P=NS <u>Mortality</u> (60 days) Very high volume: 84/141 (60%)	“Our study has several limitations. Firstly, the time of renal support initiation was relatively late which may have had influenced the effectiveness of the CRRT treatment leading to the high mortality rate seen and is one of the major issues. Secondly, we did not include a standard dose group (20–35 mL/kg/h) in our study. Finally, we did not assess all possible side effects of EHVHF.”

		Intervention: 141 Control: 139 <u>Age, mean±SD</u> Intervention: 56.62±16.38 Control: 59.96±18.81 <u>Sex (% male)</u> Intervention: 59 Control: 64 <u>Septic shock (%)</u> Intervention: 51 Control: 50 <u>APACHE II score</u> Intervention: 21.97±8.25 Control: 22.60±7.59 Groups were comparable at baseline.		transmembrane pressure of the filter was >250 mmHg.. AK-ultra 200 (Gambro, Lund, Sweden) online replacements (bicarbonate solution) were used as the replacement fluid and were infused into the CRRT circuit instantly whenever it was produced.		High volume: 87/139 (63%) P=NS <u>Cessation of RRT</u> Very high volume: 53/57 (93%) High volume: 46/51 (90%) P=NS <u>ICU length of stay (days)</u> Very high volume: 21.91 ± 28.04 High volume: 25.92 ± 40.36 P=NS <u>Hospital length of stay (days)</u> Very high volume: 35.53 ± 61.40 High volume: 38.47 ± 54.24 P=NS <u>Duration of RRT (days)</u> Very high volume: 9.38 ± 12.06	
--	--	---	--	---	--	---	--

						High volume: 8.88 ± 10.79 P=NS	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------	--

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 table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question 3: What is the optimal dose for renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

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
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Bellomo, 2009	Not reported	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Boussekey, 2008	Not reported. "out of every four patients, two were allocated to LVHF, and two to HVHF treatment at random."	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear

Joannes-Boyau, 2013	The allocation sequence was computer-generated by the clinical trials unit statistician. The randomization ratio was 1:1. Randomization was stratified by centre, using blocks of four for centres with expected enrolment below 30, and random blocks of four or six for centres with an expected enrolment greater than 30. The allocation process was centralized and the allocation	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
---------------------	---	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

	group was concealed until it was implemented .							
Park, 2016"	"Patients eligible for inclusion were "randomly assigned in a 1:1 ratio to 1 of the 2 treatment groups by means of a centralized computer-generated adaptive randomization scheme at the time of CRRT initiation."	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unclear
Zhang, 2012	"Patient randomization was generated from a computer-generated sequence of	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unclear	unclear

	random numbers"							
--	-----------------	--	--	--	--	--	--	--

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 process 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.

Module 7.4 Nierfunctievervangende therapie

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de optimale modaliteit van nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische shock en acute nierschade?
- 10 2. Wat is de optimale timing om te beginnen met nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische acute nierschade?
3. Wat is de optimale dosering van nierfunctievervangende therapie bij patiënten met septische shock?
- 15 4. **Wat is de optimale antistollingsbehandeling bij nierfunctievervangende therapie bij patiënten met sepsis?**

Inleiding

Acute nierschade (*acute kidney injury*, AKI) is de moderne term voor een plotseling verslechterende nierfunctie en wordt geclassificeerd volgens de KDIGO (voorheen RIFLE en AKIN) consensus classificatie. Bij septische AKI treedt de acute verslechtering van de
20 nierfunctie op als gevolg ernstige sepsis. Logischerwijs beschrijft septische AKI een syndroom waarbij voldaan wordt aan de consensus definities zowel sepsis als AKI (Bellomo, 2017). Een deel van de patiënten met septische AKI behoeft nierfunctievervangende therapie (*renal replacement therapy*, RRT), hetgeen geassocieerd is met een hoge morbiditeit, mortaliteit en zorgkosten. Het is momenteel nog onzeker of RRT-factoren zoals modaliteit, timing, dosering
25 en antistollingsbehandeling van invloed zijn op de klinische uitkomsten.

Zoeken en selecteren

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

30

Deelvraag 4: antistollingsbehandeling

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

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

Relevante uitkomstmaten

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

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

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deelvraag 4 is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 29 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur. Net als in de andere deelvragen werd de PICO breder getrokken met ernstig zieke IC-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 129 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 10 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

In de literatuuranalyse van deelvraag 4 (antistolling) zijn drie artikelen opgenomen, twee systematische reviews en een RCT.

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

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

De systematische review van **Liu (2016)** vergeleek ook de regionale citraat antistolling met heparine antistolling voor chronische RRT bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen. RCT's over de effectiviteit van citraat antistolling ten opzichte van heparine antistolling bij ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen werden geïnccludeerd. Andere studie designs, inclusief quasi-RCT's werden geëxcludeerd. Indien de benodigde data niet uit de gepubliceerde data van een studie kon worden gehaald, werd de studie ook geëxcludeerd. Er werd gezocht in Medline, Embase, de Cochrane database en de China National Knowledge Infrastructure databases tot september 2015. Er werden 14 studies geselecteerd die voldeden aan de inclusiecriteria. Zeven RCT's rapporteerden de uitkomstmaat mortaliteit en werden geïnccludeerd in de meta-analyse (Brain, 2014; Gattas, 2015; Hetzel, 2011; Kutsogiannis, 2015; Oudemans-van Straaten, 2009; Schilder, 2014 en Stucker, 2015). Als

uitkomstmaat werd de risk ratio gerapporteerd. De studie van Brain (2014), Gattas (2015) en Kutsogiannis (2015) werden niet meegenomen in de meta-analyse van Bai (2015). De studie van Gattas (2015) voldoet niet aan de huidige PICO vanwege het vergelijken van regionale citraat versus regionale heparine antistolling. Deze studie werd dan ook niet meegenomen in deze literatuursamenvatting. Er werden 443 patiënten geïnccludeerd die citraat antistolling kregen (interventie) en 436 patiënten die heparine antistolling kregen (controle). De follow-up duur werd niet beschreven in dit review. De overige cruciale en belangrijke uitkomstmaten (herstel van nierfunctie, IC-/ziekenhuisverblijfsduur en duur RRT) werden in dit review ook niet beschreven.

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

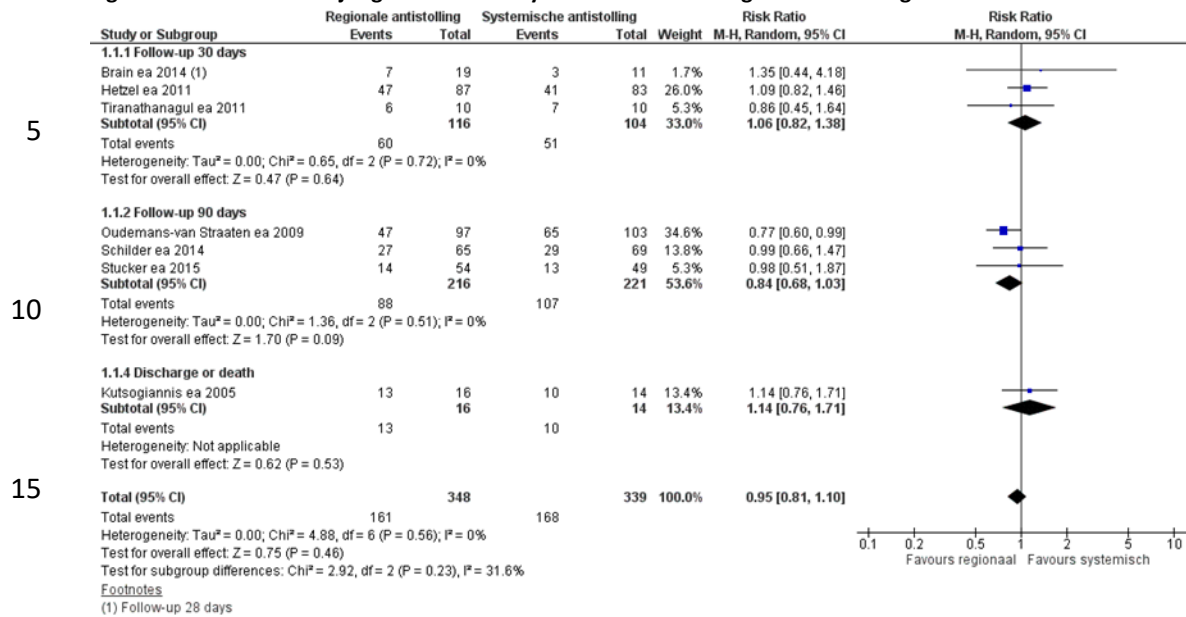
Resultaten

Mortaliteit

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

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

Figuur 7.16 Mortaliteit bij regionale versus systemische toediening van antistolling



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

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

Herstel van nierfunctie

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

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herstel van nierfunctie is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege de extrapoleerbaarheid (indirectheid) en met twee niveaus afgewaardeerd vanwege de zeer beperkte populatieomvang (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Intensive-careverblijfsduur

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

Ziekenhuisverblijfsduur

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

Duur van RRT

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

Bewijskracht van de literatuur

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

5 Conclusies

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of er bij patiënten met sepsis behandeld met nierfunctievervangende therapie een verschil is in mortaliteit tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine. <i>Bronnen: (Bai, 2015; Liu, 2016)</i>
Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of er bij patiënten met sepsis behandeld met nierfunctievervangende therapie een verschil is in herstel van nierfunctie tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine. <i>Bronnen: (Schilder, 2014)</i>
- GRADE	Er werden geen studies gevonden naar het verschil in intensive-careverblijfsduur tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine bij patiënten met sepsis.
- GRADE	Er werden geen studies gevonden naar het verschil in ziekenhuisverblijfsduur tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine bij patiënten met sepsis.
- GRADE	Er werden geen studies gevonden naar het verschil in duur van RRT tussen regionale antistolling met citraat en systemische antistolling met heparine bij patiënten met sepsis.

10

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

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

15

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

20

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

25

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

30

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

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

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

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

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

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Antistolling met heparine geeft mogelijk meer bloedingscomplicaties. Daarnaast is er de mogelijkheid van het ontstaan van HIT-antistoffen. Antistolling met citraat geeft mogelijk

meer metabole complicaties; echter dit is zonder klinische consequenties. Vanuit het standpunt van de patiënt is er een voorkeur voor antistolling met citraat.

Kosten (middelenbeslag)

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

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

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

25

Aanbeveling

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

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

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

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

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

Literatuur

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

- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- 5 Dissanayake CU, Bharat CI, Roberts BL, Anstey MH. A cost comparison of regional citrate versus low-dose systemic heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care*. 2019;47(3):281-287. doi:10.1177/0310057X18824596.
- 10 Liu, C., Mao, Z., Kang, H., Hu, J., & Zhou, F. (2016). Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*, 20(1), 144.
- 15 Schilder, L., Nurmohamed, S. A., Bosch, F. H., Purmer, I. M., den Boer, S. S., Kleppe, C. G., ... & Groeneveld, A. J. (2014). Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Critical care*, 18(4), 472.

Bijlagen bij module 7.4

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

Research question 4: What is the optimal anticoagulation strategy in renal replacement therapy for patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Bai, 2015	SR and meta-analysis of RCTs. <i>Literature search up to (04/2015)</i> A: Monchi, 2004 B: Kutsogiannis, 2005 C: Betjes, 2007 D: Fealy, 2007 E: Oudemans-van Straaten, 2009 F: Hetzel, 2011 G: Tiranathanagul, 2011 H: Schilder, 2014 I: Brain, 2014 J: Stucker, 2015 K: Gattas, 2015 <u>Study design:</u> RCT (multicentre / cross-over) <u>Setting and Country:</u> Country not reported in SR	Inclusion criteria SR: 1) The interventions were citrate versus heparin anticoagulation for CRRT. 2) The included patients were randomly assigned to the treatment groups. Exclusion criteria SR: 1) Quasi-random treatment assignment method. 2) Required data could not be extracted from the published results. <i>11 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> The study participants of all included trials were acute kidney injury (AKI) patients requiring CVVH, and the median number of participants <u>N, mean age</u> A: 8 citraat (67), 12 heparin (64).	Describe intervention: A: 4.3 mmol/L of blood flow, serum ionCa2+ 1.05-1.15 mmol/L B: Citrate dose was adjusted according to the ionCa2+, post-filter ionCa2+ 0.25–0.35 mmol/L C: Citrate dose was 2.7 mmol/L blood flow, post-filter ionCa2+ 0.25–0.35 mmol/L D: Citrate dose was 3.1 mmol/L of blood flow, serum ionCa2+ 1.1–1.3 mmol/L E: Citrate dose was 3 mmol/L blood flow, serum ionCa2+ 0.9–1.0 mmol/L F: Citrate dose was 4 mmol/L blood flow,	Describe control: A: systemic heparin, bolus of 2000-5000 IU, APTT maintained at 60-80 s. B: Systemic heparin, bolus of 50 IU/kg, maintenance APTT at 45–65 s C: Systemic heparin, bolus of 3000–5000 IU, maintained APTT at 50–70 s D: Regional heparin (1500 IU/h) and protamine post-filter (15 mg/h), normal APTT E: Systemic nadroparin, bolus of 2850 IU/h; maintenance of 380 IU/h, BW(100 kg: 3800 IU at initial, followed by 456 IU/h F: Systemic heparin, 42 mL/kg/ h G: Systemic heparin, a bolus of 1000 IU and a continuous infusion of 500 IU/h to	<u>End-point of follow-up:</u> A: not reported. B: discharge or death C: not reported. D: not reported. E: 90 days F: 30 days G: 60 days H: 90 days I: 28 days J: 90 days K: discharge or death <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported in SR.	<u>Mortality</u> Effect measure: HR (95% CI): A-D: NA E: 0.64 (0.39-1.04) F: 0.90 (0.58-1.42) G: 0.79 (0.20-3.19) H: 0.95 (0.54-1.68) I: NA J: 0.69 (0.31-1.54) K: NA Pooled effect (random effects model): 0.80 (95% CI 0.61 to 1.04) favoring citrate. Heterogeneity (I²): 0%	B: the trial stopped early because of an advantage using citrate anticoagulation.

	A: single center B: multicenter C: single center D: single center E: single center F: multicenter G: single center H: multicenter I: single center J: single center K: multicenter <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> There was no financial support for this work. The authors have no potential conflicts of interest to disclose.	B: 16 citraat (66.5), 14 heparin (63.9) C: 21 citraat (57.8), 27 heparin (55.2) D: 10 citraat (71), 10 heparin (71) E: 97 citraat (73), 103 heparin (73) F: 87 citraat (61.7), 83 heparine (65.1) G: 10 citraat (69.5), 10 heparine (75.5) H: 66 citraat (67), 73 heparin (67) I: 19 citraat (64), 11 heparin (51) J: 54 citraat (60), 49 heparin (65) K: 105 citraat (66.4), 107 heparine (66.8) <u>Patients included:</u> A: AKI B: Adult, AKI C: Adult, need for RRT D: AKI E: Adult, AKI F: Adult, AKI G: AKI H: Adult, need for CVVH I: Adult, AKI J: Adult, AKI K: Adult, AKI <u>Sex:</u> A: C: 11/1 H: 12/2	post-filter ionCa2? 0.25–0.30 mmol/ L G: Citrate dose was 2.5 mmol/L blood flow, serum ionCa2+ 0.9–1.2 mmol/L H: Citrate dose was 3 mmol/L blood flow, serum ionCa2+ 1.0–1.35 mmol/L I: Citrate dose was adjusted according to arterial ionCa2?, serum ionCa2? 1.0–1.35 mmol/L J: Citrate dose was 3 mmol/L blood flow, post-filter ionCa2+ 0.25–0.30 mmol/L K: Citrate doses were 2.5–3.3 mmol/L blood flow, serum ionCa2? 1.0–1.2 or 0.91–1.1 mmol/L.	keep APTT value of 1.59 H: Systemic heparin prescribed individually, APTT maintained at 50 s I: Systemic heparin, bolus of 5000 IU, APTT maintained at 50 s J: Systemic heparin, the dose of heparin was prescribed individually K: Reginal heparin (1000 or 1500 IU/h), protamine (15 or 10 mg/h), normal APTT			
--	--	--	--	--	--	--	--

		B: C: 7/9 H:8/6 C: C: 19/8 H:15/6 D: 9/1 E: C: 66/31 H: 70/43 F: C: 57/30 H: 70/43 G: C: 7/3 H: 5/5 H: C: 44/22 H: 49/24 I: C: 12/7 H: 7/4 J: C: 32/22 H: 32/17 K: C: 74/31 H: 72/35 Groups comparable at baseline? Not reported in SR.					
--	--	---	--	--	--	--	--

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

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

5

Research question 4: What is the optimal anticoagulation strategy of renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Schilder, 2014	Type of study: RCT (multicenter) Setting and country: 10 ICUs in the Netherlands. Funding and conflicts of interest: This	Inclusion criteria: Adults admitted to the ICUs of the participating centres who required CVVH. Exclusion criteria:	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients anticoagulated with regional citrate had a separate intravenous calcium drip, with calcium gluconate (Calcium Sandoz, containing 0.225 mmol/mL calcium, Novartis Consumer	Describe control (treatment/procedure/test): Patients anticoagulated with heparin received a heparin bolus of 5,000 IU in a pre-filter fashion at the arterial pole prior to the start of CVVH and a separate heparin pump (20,000 IU/48 mL) was set	Length of follow-up: Primary endpoints were patient mortality at 28 and 90 days after initiation of CVVH and renal outcome, independence of renal replacement therapy 28 days after initiation of CVVH in surviving patients was studied.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality Mortality rates at 28 and 90 days did not differ between groups: <u>28 days</u>	The study was prematurely discontinued because of slow enrolment of patients.

	study was supported by Dirinco BV (Rosmalen, the Netherlands). Author MV reports honoraria from Astellas, Amgen and Baxter in the past and is currently receiving research grants from Shire, Sanofi and Fresenius. The remaining authors declare that they have no competing interests.	Exclusion criteria were the presence of an increased bleeding risk (defined as a platelet count below $40 \times 10^9/L$, an activated partial thromboplastin time (aPTT) longer than 60 seconds, a prothrombin time-international normalised ratio (PT-INR) greater than 2.0 or recent major bleeding), age below 18 or over 80 years, the need for therapeutic systemic anticoagulation (heparin or coumarins) or a known HIT. The administration of activated protein C or plasma exchange	Health, Breda, The Netherlands). Calcium administration was adapted to concentrations of systemic ionised calcium by a specially designed algorithm, targeting systemic ionised calcium levels of 1.0 to 1.35 mmol/L.	at 2.0 mL/h and adjusted targeting a systemic a PTT of 50 seconds.	<u>Loss-to-follow-up:</u> Follow up until day 90 was achieved in 134 of the 139 (96%) patients. <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.	22/66 citrate (33%) versus 25/72 heparin (35%). P=1.00 <u>90 days</u> 27/65 citrate (42%) versus 29/69 heparin (42%). P=1.00 <u>28 days</u> 18/61 citrate (30%) versus 15/48 heparin (31%). P=1.00 <u>90 days</u> 23/60 citrate (38%) versus 18/47 heparin (38%). P=1.00 Renal outcome Concerning renal outcome, there was no difference between the groups in dialysis independence among surviving patients 28 days after start of CVVH, with 29/43 patients (67%) in the citrate group versus 33/47 patients (70%) in the heparin group (P = 0.82).	
--	---	---	--	---	---	--	--

		therapy were also considered exclusion criteria, as was chronic dependence on renal replacement therapy prior to admission to the ICU. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 66 Control: 73 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 67 (36-87)</i> <i>C: 67 (23-85)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 67% M</i> <i>C: 67% M</i> Groups comparable at baseline? Baseline and CVVH characteristics					
--	--	--	--	--	--	--	--

		were similar between groups, apart from more frequent respiratory failure on admission in the heparin group (Table 1).					
--	--	--	--	--	--	--	--

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.

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational 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 4: What is the optimal anticoagulation strategy for renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

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
Bai, 2015	Yes	Yes	No, the reason of exclusion was included, but not the references.	Yes, however the number of patients for whom complete outcome data was not available.	N/A	Yes, Jadad scoring system was used.	Yes, Clinical: similar intervention and control group and mortality.	Yes, the funnel plot and Begg's test demonstrated a low risk of publication bias.	No, not mentioned for the included studies.
Liu, 2016	Yes	Yes	No, the reason of exclusion was included, but not the references .	No, definition of the intervention and control group are missing. The follow-up of the individual studies is also not reported.	N/A	Yes, risk of bias table & GRADE evaluation.	Yes, Clinical: similar intervention and control group and mortality.	Yes, Begg and Egger test was used. No potential publication bias was observed among the included trials.	No, not mentioned for the included studies.

- 5
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)?
- 5 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.

10

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

Research question 4: What is the optimal anticoagulation strategy for renal replacement therapy in patients with septic shock and acute renal failure?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Schilder, 2014	Adults admitted to the ICUs of the participating centres, and who required CVVH, were randomly assigned by sealed opaque envelopes with concealed treatment allocation inside, stratified by centre, and drawn by an independent individual not involved in the trial, to receive	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely Outcomes: mortaliteit en herstel nierfunctie (objective)	Unlikely. Predefined outcomes are reported.	Unclear. 4% loss to follow-up, not reported in which group.	Unlikely Per protocol analysis showed similar results for mortality.

	heparin or citrate for CVVH in predilution mode in a single-blinded fashion.							
--	--	--	--	--	--	--	--	--

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 process 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.

Module 8.1 Sedatie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale sedatiestrategie voor patiënten met sepsis?

5 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. **Wat is het optimale sedatiemiddel?**
2. Wat is de optimale toedieningswijze, continue infusie of interruptie?

Inleiding

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

15 Sedatie is geen pijnstilling, het is additief aan een analgeticum waarmee de behandeling gestart dient te worden. Hierna kan voor comfort gestart worden met sedativa.

20 Er zijn verschillende typen sedativa. Deze zijn op te delen in 1) Barbituraten, zoals pentobarbital, welke nog slechts zelden en voor een enkele indicatie gebruikt worden, derhalve zijn deze buiten deze richtlijn gehouden; 2) Benzodiazepinen zoals midazolam, lorazepam en oxazepam; 3) Anesthetica zoals ketamine en propofol en 4) alpha-2 agonisten zoals clonidine en dexmedetomidine.

25 Op sedatiegebied kenmerkten de afgelopen jaren zich door een verschuiving van langwerkende naar kortwerkende medicamenten en de opkomst van dexmedetomidine hetgeen iets duurder is dan andere sedativa. De werkgroep vroeg zich derhalve welke sedatiegroep of sedativum het meest optimaal is.

30 Zoeken en selecteren

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

35 Wat zijn de (on)gunstige effecten van dexmedetomidine vergeleken met clonidine, propofol, benzodiazepinen, midazolam, oxazepam, lorazepam of ketamine bij patiënten met sepsis?

P: patiënten met sepsis of septische shock;

I: dexmedetomidine;

C: clonidine, propofol, benzodiazepinen, midazolam, oxazepam, lorazepam of ketamine;

40 **O:** mortaliteit, duur mechanische ventilatie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, delier, sedatie-gerelateerde complicaties/bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

45 De werkgroep achtte mortaliteit en duur van de mechanische ventilatie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, delier, sedatie-gerelateerde complicaties/bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

Voor mortaliteit werd een verschil van 3% aangehouden als klinisch relevant (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Verder hield de werkgroep voor IC-verblijfsduur en duur van mechanische ventilatie één dag aan als klinisch relevant verschil en voor ziekenhuisverblijfsduur twee dagen. Voor incidentie van ernstige bijwerkingen werd de standaardgrens van 25% verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde trials of systematische reviews over de betreffende sedatiemiddelen bij patiënten met sepsis. Omdat er weinig literatuur bekend was in patiënten met sepsis, en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC, hebben wij de literatuuranalyse uitgebreid met ernstig zieke IC-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 827 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde trials of systematische reviews betreffende de PICO, exclusiecriteria waren sedatie bij inductie, $n < 10$ per arm, opioïden/analgetica en studies primair gericht op delier. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie, de systematische review van Cruickshank (2016), definitief geselecteerd.

Resultaten

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de systematische literatuur review en meta-analyse van Cruickshank (2016) werden de effecten van sedatie door middel van dexmedetomidine vergeleken met clonidine, propofol, benzodiazepines en andere veelgebruikte sedatie middelen bij patiënten op de IC die mechanische ventilatie kregen.

Er werd in deze systematische literatuur review en meta-analyse gezocht tot en met november 2014, in totaal werden er 18 RCT's geïnccludeerd, gepubliceerd in 24 artikelen (zes secundaire studies) met een totaal van 2489 patiënten.

Er waren negen RCT's waarin propofol werd onderzocht vergeleken met dexmedetomidine, vier RCT's vergeleken midazolam met dexmedetomidine, één RCT vergeleek clonidine met dexmedetomidine, één RCT vergeleek lorazepam met dexmedetomidine, er was één RCT met drie armen waarin dexmedetomidine, propofol en midazolam werden vergeleken en er waren twee RCT's waar dexmedetomidine werd vergeleken met standaard zorg (propofol en/of midazolam).

In zes studies waren patiënten opgenomen op de IC na electieve chirurgie en in 12 studies waren de patiënten algemene IC-patiënten, waarbij in twee studies specifiek patiënten met sepsis of septische shock werden geïnccludeerd. Dit waren twee kleine studies, daarom heeft de werkgroep ervoor gekozen om de studies in de bredere IC populatie ook mee te nemen.

Eén studie was bij vrouwen met eclampsie, deze laatste studiegroep werd geëxcludeerd voor deze literatuur analyse.

5

Er waren verschillen tussen studies in de doseringen, route van toediening, target sedatiediepte en follow-up duur (range 6 uur tot 90 dagen), zie tabel 8.1. In alle studies was een vorm van pijnstilling met opioïden, danwel volgens schema of per bolus opgeleide van pijn. In totaal waren er 10 RCT's die gesponsord werden door de industrie, allen producenten van dexmedetomidine. Alle karakteristieken per studie zijn te vinden in de evidencetabellen.

Tabel 8.1 Studiekarakteristieken

Author, year	Type patient	Intervention*	Control*	Target sedation level	Pain control
Abdulatif 2004	Respiratory failure requiring MV	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of 2 or 3	NR
Corbett 2005	After non-emergent CABG surgery	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of 5 for the first 2 hours post-operatively, followed by a score of 3 or 4 for the length of intubation	morphine as needed
Elbaradie 2004	After major thoracic, abdominal or pelvic cancer surgeries	Dexmedetomidine	Propofol	adequate sedation level was grade 2, 3, 4 or 5	short-acting fentanyl infusion
Herr, 2003	after CABG surgery	Dexmedetomidine	Propofol	Dexmed group: RSS score of ≥ 3 before extubation, score of ≥ 2 after extubation Propofol group: not specified, usual practice	only morphine or non-steroidal anti-inflammatory drugs
Jacob, 2012 MIDEX	general ICU	Dexmedetomidine	Midazolam	determined before starting study treatment and at daily sedation stops. Assessment of RASS score was performed every 2 hours and prior to any dose of rescue therapy	fentanyl boluses
Jacob, 2012 PRODEX	general ICU	Dexmedetomidine	Propofol	determined before starting study treatment and at daily sedation stops. Assessment of RASS score was performed every 2 hours and prior to any dose of rescue therapy	fentanyl boluses
MacLaren 2013	medical or surgical ICU patients	Dexmedetomidine	Midazolam	Riker SAS score 3 or 4	open-label fentanyl
Maldonado 2009	following cardiac valve surgery	Dexmedetomidine	C1: Propofol	RSS score of 3 before	fentanyl in the first 24 hours; ketorolac,

			C2: Midazolam	extubation and of 2 after extubation	hydrocodone and oxycodone after the first 24 hours
Memis 2009	Septic shock	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of below 2	alfentanil
Pandharipande 2007	Medical and surgical ICU patients	Dexmedetomidine	Lorazepam	No specific RASS score were reported	intermittent doses of fentanyl
Riker, 2009	general ICU	Dexmedetomidine	Midazolam	RASS score target range of -2 to 1	fentanyl bolus as needed
Ruokonen 2009	general ICU	Dexmedetomidine	C1: Propofol C2: Midazolam	RASS score of 0 to - 3 or RASS score of -4	fentanyl boluses
Shah, 2014	surgical patients	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of 2 or 3	if VAS score of > 4, analgesia (fentanyl) was given
Shehabi 2013	medical, operative elective and operative emergency	Dexmedetomidine	Midazolam and/or propofol	RASS score range of -2 to 1 unless otherwise clinically indicated	boluses of an opioid (fentanyl or morphine) or other agents
Srivastava 2014	general ICU	Dexmedetomidine	Clonidine	RSS score of 3 or 4	i.v. bolus of fentanyl or infusion
Tasdogan 2009	sepsis after ileus surgery	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of < 2	Infused alfentanil
Venn 2001	after surgery	Dexmedetomidine	Propofol	RSS score of > 2	Infused alfentanil

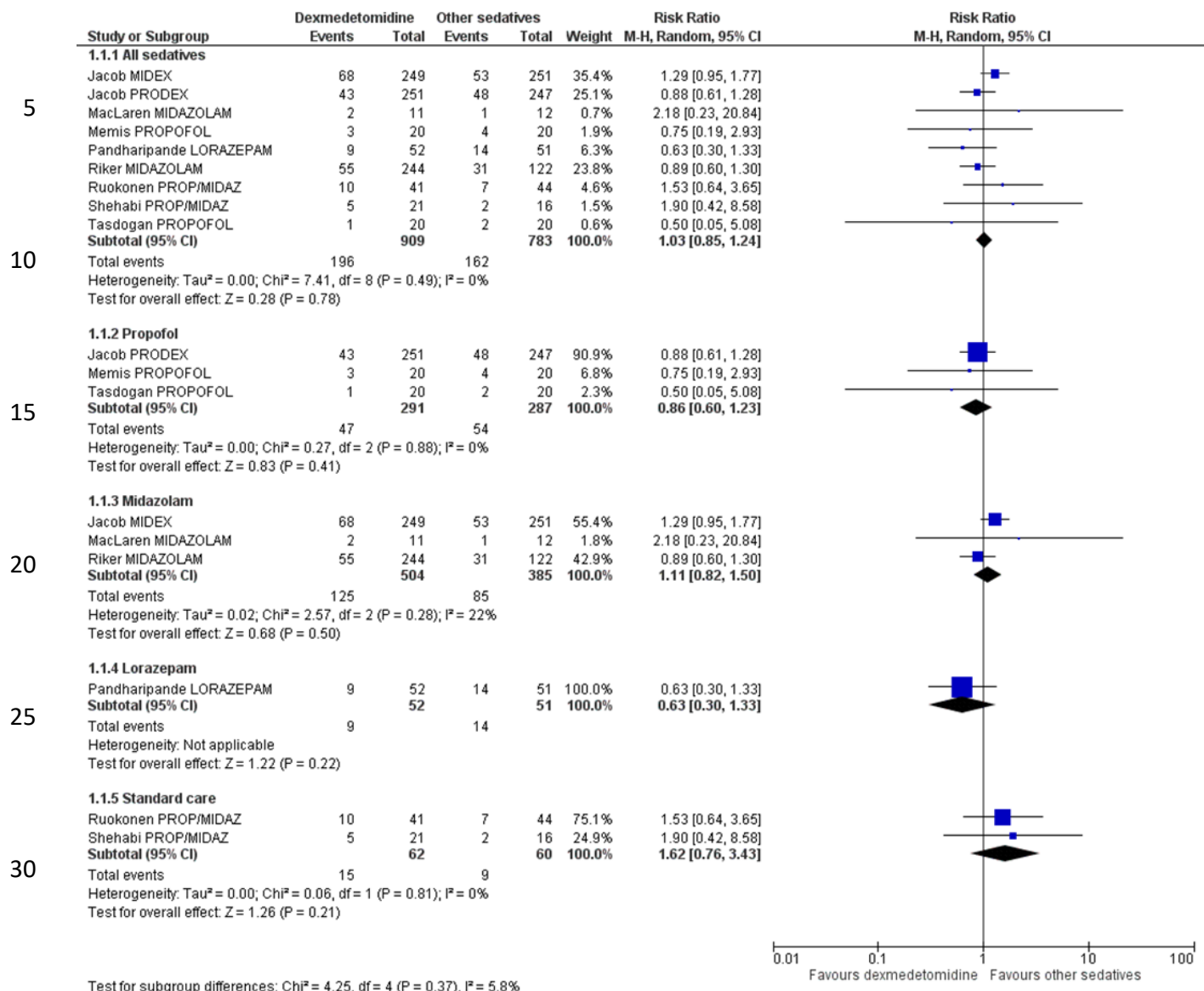
****Doseringsen en toedieningswijzen zijn terug te vinden in de evidencetabel in de bijlage***

Resultaten

Mortaliteit

- 5 In totaal rapporteerden negen studies, met totaal 1.692 patiënten de uitkomstmaat mortaliteit. De precieze setting en follow-up duur is niet gespecificeerd in de review van Cruickshank. In totaal was de ziekenhuis mortaliteit 21,5% (196 van de 909) in de dexmedetomidine groep en 20,7% (162 van de 783) in de groep met de andere sedativa. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant
- 10 verschil in mortaliteit tussen de groepen (RR 1,03 (95% BI 0,85 tot 1,24 (figuur `8.2)). De resultaten voor mortaliteit zijn ook opgesplitst voor de verschillende middelen.

Figuur 8.2 Mortaliteit bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

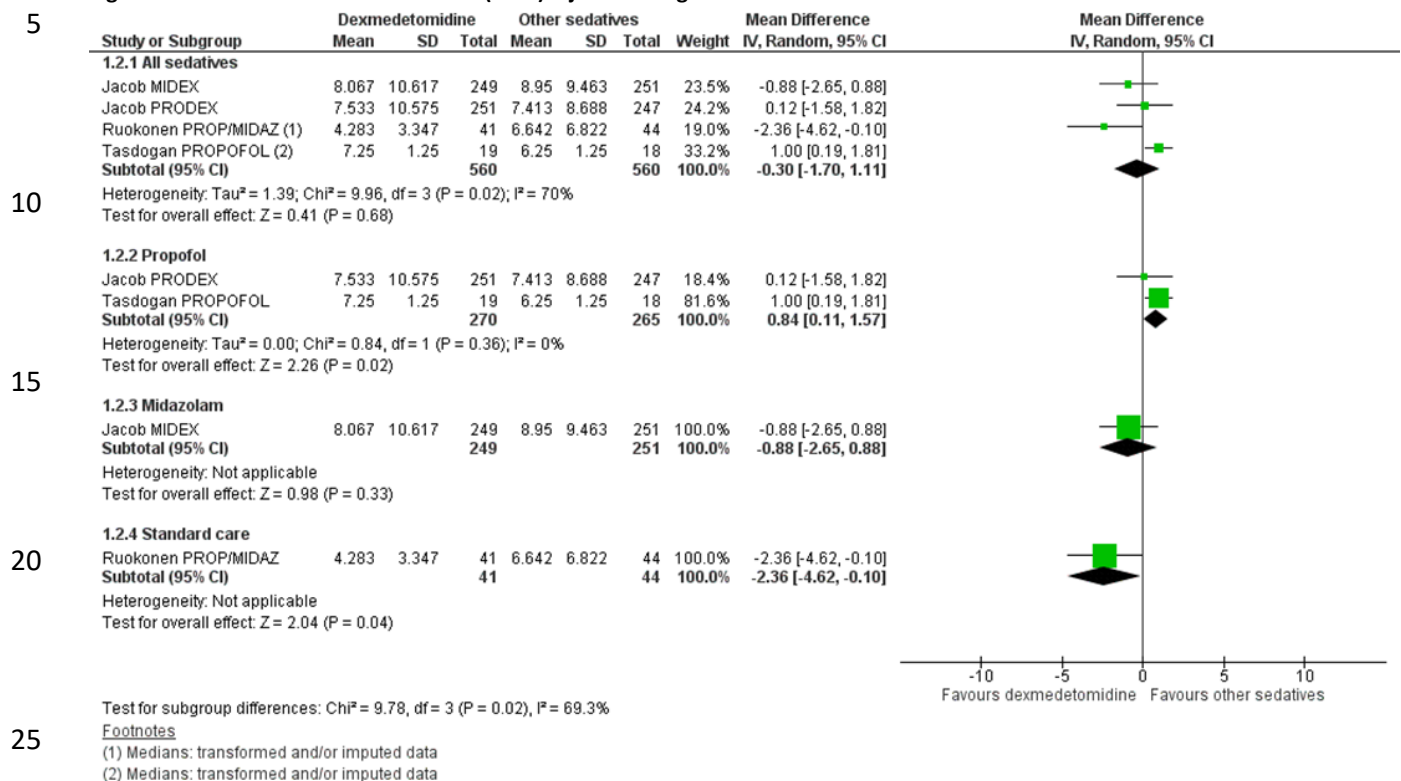
De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoptzet (risk of bias: selectieve uitval, zeven studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine en de uitkomstmaat mortaliteit is onduidelijk gedefinieerd (setting en tijd is niet aangegeven)). Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Duur mechanische ventilatie

In totaal rapporteerden vier studies, met in totaal 1.120 patiënten, over de duur van de mechanische ventilatie (in uren). Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in de gemiddelde duur tussen dexmedetomidine of andere sedativa (MD -0,30 uur (95% BI -1,70 tot 1,11 (figuur 8.3))).

Voor een deel van de data werden medianen getransformeerd of zijn standaarddeviaties geïmputeerd.

Figuur 8.3 Duur mechanische ventilatie (uren) bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

30 Bewijskracht van de literatuur

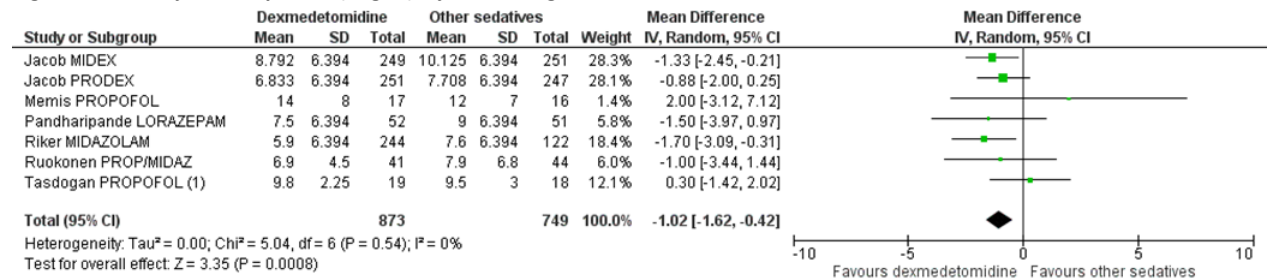
De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur mechanische ventilatie is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias: selectieve uitval, drie studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine). Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapolatie (bias ten gevolge van indirectheid, één studie was specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Intensive-careverblijfsduur

40 In totaal rapporteerden zeven studies, met in totaal 1.622 patiënten, over de verblijfsduur op de IC in dagen. Op basis van de meta-analyse was er een statistisch significant en klinisch relevant verschil in de gemiddelde duur tussen de groepen (MD -1,02 dagen (95% BI -1,62 tot -0,42 (figuur 8.4) in het voordeel van de dexmedetomidine groep.

45 Voor een deel van de data werden medianen getransformeerd of zijn standaarddeviaties geïmputeerd.

Figuur 8.4 Verblifsduur op de IC (dagen) bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Footnotes

(1) Medians transformed and/or inputted data

Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblifsduur is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias: geen blinding van patiënten en/of behandelaars, selectieve uitval, vijf studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine en data is getransformeerd/geïmputeerd vanwege de medianen).

Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapolatie (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Ziekenhuisverblifsduur

De uitkomstmaat ziekenhuisverblifsduur werd niet beschreven in de geïncludeerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekenhuisverblifsduur kon niet worden bepaald wegens het ontbreken van data.

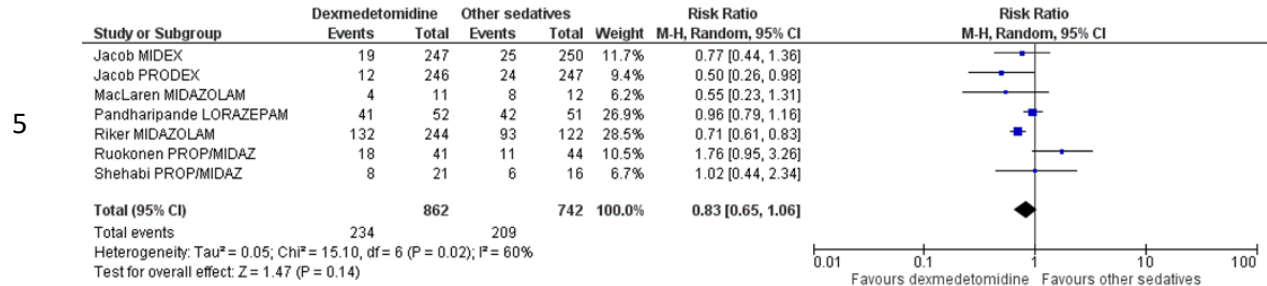
Delier

In totaal rapporteerden zeven studies delier, met in totaal 1.604 patiënten. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in het aantal patiënten met een delier tussen de groepen (RR 0,83 (95% BI 0,65 tot 1,06 (figuur 8.5)). In totaal had 27,1% (234 van de 862) van de patiënten een delier in de dexmedetomidine groep en 28,2% (209 van de 742) in de groep met de andere sedativa.

Delier was niet consistent gedefinieerd in de geïncludeerde studies, verschillende instrumenten werden gebruikt. De meeste studies excludeerden patiënten met reeds bestaande neurologische aandoeningen en middelengebruik.

In deze richtlijn is ook een aparte module over medicamenteuze behandeling en preventie van delier opgenomen (module 9.1). In de literatuuranalyse van de betreffende module werden studies geïncludeerd die delier beschreven als primaire of belangrijke uitkomstmaat. In de analyse van delier bij diverse sedatiemiddelen in de huidige analyse is delier beschreven als complicatie. Door het verschil in vraagstelling zijn de geïncludeerde studies tussen de beide modules niet gelijk en daarmee zijn ook de conclusies enigszins verschillend.

Figuur 8.5 Delier bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

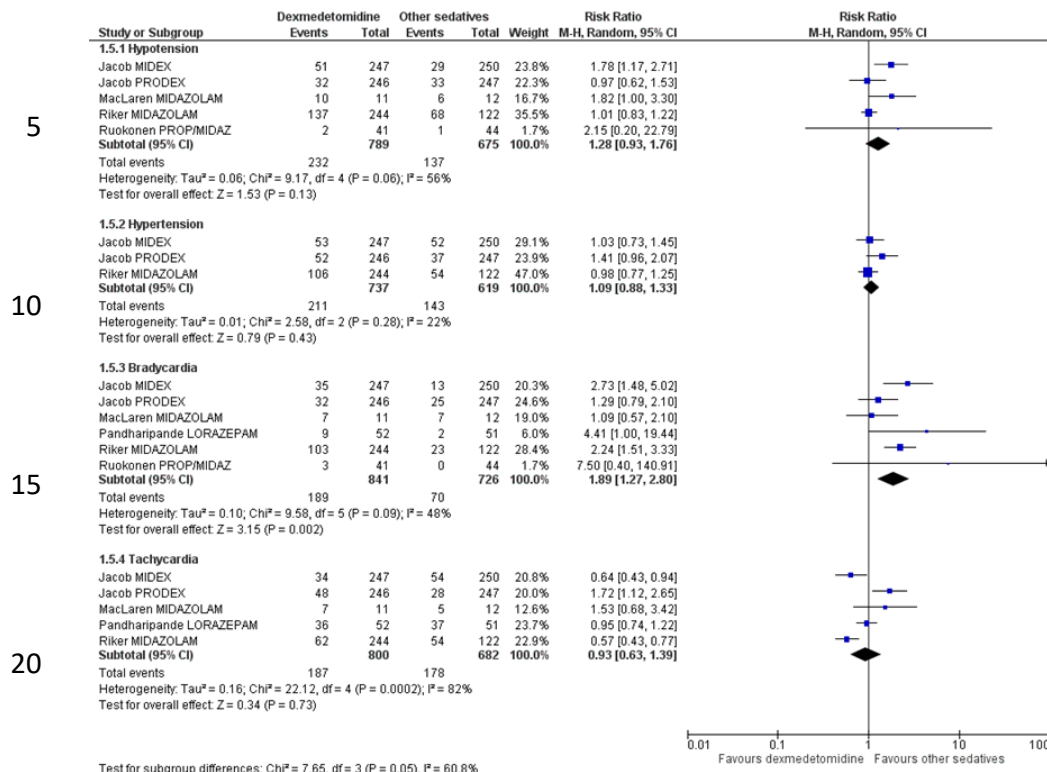
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat delier is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding van patiënten en/of behandelaars, selectieve uitval, vijf studies zijn gefinancierd door producenten van dexmedetomidine en data is getransformeerd/geïmputeerd vanwege de medianen). Delier was bovendien niet consistent gedefinieerd als uitkomstmaat. Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Complicaties

- In totaal rapporteerden zes studies, met in totaal 1.567 patiënten, over complicaties. De resultaten zijn opgesplitst in hypotensie, hypertensie, bradycardie en tachycardie. Op basis van de meta-analyse was er geen statistisch significant en geen klinisch relevant verschil in het aantal patiënten met hypertensie en tachycardie (RR 1,09 (95% BI 0,88 tot 1,33); en RR 0,93 (95% BI 0,63 tot 1,39)) (figuur 8.6). Voor hypotensie was er een niet significant verschil, maar wel een klinisch relevant verschil tussen de groepen in het voordeel van de groep met overige sedativa (RR 1,28 (95% BI 0,93 tot 1,76). In totaal was er hypotensie bij 29% van de patiënten in de dexmedetomidine groep en 20% in de groep met de andere sedativa.

- Voor bradycardie was er wel een statistisch significant en klinisch relevant verschil in het nadeel van dexmedetomidine (RR 1,89 (95% BI 0,88 tot 2,80). In totaal was er bradycardie bij 22% van de patiënten in de dexmedetomidine groep en 10% in de groep met de andere sedativa. Patiënten in de dexmedetomidine groep hadden circa twee keer zoveel kans op bradycardie dan patiënten in de groep met de overige sedativa.

Figuur 8.6 Complicaties bij toediening van dexmedetomidine of andere sedativa



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties (hypotensie, hypertensie, bradycardie, tachycardie) is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: selectieve uitval, alle studies waren gefinancierd door producenten van dexmedetomidine. Daarnaast is de bewijskracht nog met een extra niveau verlaagd vanwege extrapolatie (bias ten gevolge van indirectheid, twee studies waren specifiek in patiënten met sepsis, overige waren in algemene IC-patiënten of chirurgische patiënten). Hiermee komt de bewijskracht uit op GRADE laag.

Conclusies

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit tussen de behandeling met dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i>
Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in de duur van de mechanische ventilatie tussen de behandeling met dexmedetomidine en andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i>
Laag GRADE	Er is mogelijk een kortere intensive-careverblijfsduur voor patiënten die behandeld worden met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor patiënten met sepsis of septische shock

	<i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i>
- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die ziekenhuisverblijfsduur rapporteren bij patiënten met sepsis of septische shock die behandeld worden met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomsten.
Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in de incidentie van delier bij sedatie met dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i>
Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in de incidentie van de complicaties hypertensie en tachycardie tussen de behandeling met dexmedetomidine en andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock. De complicaties bradycardie en hypotensie komen mogelijk wel meer voor bij de behandeling met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa (propofol en/of midazolam) voor patiënten met sepsis of septische shock. <i>Bronnen: (Cruickshank, 2016)</i>

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

5 Voor de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en duur van de mechanische ventilatie zijn geen klinisch relevante en statisch significante verschillen gevonden tussen de behandeling van dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor patiënten met sepsis of septische shock.

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

15 Voor de uitkomstmaten hypertensie en tachycardie werden geen verschillen tussen de groepen gevonden. Hypotensie kwam wel iets meer voor in de dexmedetomidine groep (niet significant, mogelijk wel klinisch relevant), bradycardie komt mogelijk bijna twee keer zo vaak voor bij de behandeling met dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa in deze groep.

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

25 In de afgelopen jaren is de praktijk van sedatie van bijna alle IC-patiënten veranderd, ten gunste van sedatie op geleide van sedatiescores zoals de Richmond-Agitation Sedation Scale (RASS), waarbij -2 (kortdurend (minder dan 10 seconden) wakker worden en oogcontact maken op aanspreken) geldt als een licht sedatieniveau en -4 (Geen reactie op aanspreken, enige beweging op aanraken/pijn prikkel) als een diep sedatieniveau.

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

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

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

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

50 Het alternatieve medicament propofol werkt via activatie van de GABA-receptor waarbij deze onafhankelijk is van de hoeveelheid aanwezige gamma-amino-boterzuur. Hierdoor kan snel een diep sedatieniveau worden bereikt en gezien de korte halfwaardetijd, vanwege het lipofiele karakter grotendeels door redistributie, is het relatief goed stuurbaar. Ook bij

propofol zijn naast apneu en hypoventilatie, bradycardie en asystolie, al dan niet in het kader van een propofol-infusie-syndroom beschreven. Derhalve is propofol voorbehouden aan gebruik voor algehele anesthesie, sedatie tijdens diagnostische en operatieve ingrepen en bij sedatie op een IC.

5

Een derde alternatief, een benzodiazepine zoals midazolam, ook werkzaam via de GABA-receptor, echter wel afhankelijk van aanwezig gamma-amino-boterzuur, moet voor diepe sedatie derhalve hoger gedoseerd worden en kent een langere halfwaardetijd, daarmee een langere werkingsduur, waardoor deze vaak worden toegepast in een sedatie regime met

10

dagelijkse interruptie (zie ook module 8.2).

Sedatiebehoefte kent een grote inter- en intrapatiënt variatie en zal derhalve steeds moeten worden aangepast aan de behoefte, waarbij gestreefd wordt naar een minimum sedatieniveau waarbij de doelen behaald worden en daarmee de neveneffecten beperkt

15

blijven (zie ook module 8.2).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De voor patiënt en familie belangrijkste elementen bij het kiezen van het type sedativa zijn het mogelijk maken van procedures en het reduceren van discomfort waaronder stress en psychosen. Sedativa zijn additief aan analgetica, met name aan opioïden waarmee bij

20

comfortgerichte behandeling gestart dient te worden om adequate pijnstilling te bereiken.

Conform de internationale PADIS-richtlijn dient zoveel mogelijk gestreefd te worden naar geen tot een licht sedatieniveau zodat de patiënt mee kan werken aan zijn/haar herstel, met derhalve minder *ICU-acquired weakness* en betere communicatie met zorgverlener en familie. Gezien het ontbreken van een verschil in mortaliteit tussen de diverse sedativa zal de focus moeten liggen op minder IC-ligdagen en beademingsdagen.

25

Kosten (middelenbeslag)

Tot 2020 was dexmedetomidine nog onder patent, de prijs per ampul (generiek) is sindsdien fors gedaald waardoor het medicijn ongeveer met een factor zeven goedkoper is geworden en het prijsverschil per behandelingsdag ten opzichte van de andere sedativa nog slechts enkele euro's bedraagt. Het beperken van een IC-ligdag geeft een besparing van boven de duizend euro, hetgeen het prijsverschil meer dan rechtvaardigt.

30

35

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de afgelopen jaren en zeker nadat het patent eraf is, is het gebruik van dexmedetomidine toegenomen in de meeste ziekenhuizen in Nederland. Op plekken waar dit middel nog niet wordt gebruikt (als sedatiemiddel) zal men extra alert moeten zijn op mogelijke

40

neveneffecten zoals ernstige bradycardie.

Aanbevelingen

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

Er zijn geen verschillen gevonden tussen de behandeling van dexmedetomidine in vergelijking met andere sedativa (propofol en/of midazolam, lorazepam) voor de klinische uitkomstmaten voor patiënten met sepsis of septische shock. Behandeling met dexmedetomidine lijkt mogelijk wel te resulteren in een kortere ligduur op de IC. Dit is een belangrijke uitkomst voor de patiënt. Bovendien is het prijsverschil van dexmedetomidine vergeleken met andere sedativa tegenwoordig zeer gering.

45

50

De werkgroep kiest er daarom voor te overwegen om laagdrempelig dexmedetomidine te geven aan patiënten met sepsis.

Overweeg dexmedetomidine indien een licht sedatieniveau wenselijk is.

Overweeg benzodiazepinen en/of anesthetica voor een diep sedatieniveau.

Literatuur

- 5 Cruickshank, M., Henderson, L., MacLennan, G., Fraser, C., Campbell, M., Blackwood, B., ... & Brazzelli, M. (2016). Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technology Assessment*.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- 10 Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J., ... & Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*, 307(11), 1151-1160.
- 15 Ohta, Y., Miyamoto, K., Kawazoe, Y., Yamamura, H., & Morimoto, T. (2020). Effect of dexmedetomidine on inflammation in patients with sepsis requiring mechanical ventilation: a sub-analysis of a multicenter randomized clinical trial. *Critical Care*, 24(1), 1-8.
- 20 Ruokonen, E., Parviainen, I., Jakob, S. M., Nunes, S., Kaukonen, M., Shepherd, S. T., ... & Takala, J. (2009). Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive care medicine*, 35(2), 282-290.

25

Bijlagen bij module 8.1

Evidence tables

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

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van dexmedetomidine vergeleken met clonidine, propofol, benzodiazepinen, midazolam, oxazepam, lorazepam of ketamine bij patiënten met sepsis en/of IC-patiënten/kritisch zieke patiënten.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Cruickshank, 2016	SR and meta-analysis of RCTs	Inclusion criteria SR: -published RCTs comparing dexmedetomidine with clonidine or dexmedetomidine with propofol or benzodiazepines (i.e. midazolam or lorazepam). -critically ill adults admitted to ICUs who required MV.	Describe intervention: dexmedetomidine A: initial i.v. loading dose (1 µg/kg) over 10 min, followed by continuous i.v. infusion (5 µg/ml) at a rate of 0.5 µg/kg/hr (0.1 ml/kg/ hr) to be increased to a maximum of 1 µg/kg/hr B: 1 µg/kg (actual body weight) loading dose intra-venously administered over 15 min, followed by a 0.4 µg/kg/hr i.v. infusion C: Loading infusion dose of dexmedetomidine 2.5 µg/ kg/hr over 10 min followed by maintenance infusion at a rate of 0.2–0.5	Describe control: A: propofol: i.v. infusion (10 mg/ml) starting with a dose of 1 mg/kg/hr (0.1 ml/ hr) and increasing up to 2 mg/kg/hr B: propofol: 5 µg/kg/minute i.v. infusion titrated within the range of 0.2–0.7 µg/ kg /hr or 5–75 µg/kg/minute C: Propofol: undiluted as a bolus dose of 1 mg/kg initially, followed by an infusion of 0.5–1 mg/kg/ hr, with the dosage adjusted to achieve the desired level of sedation varying the dose by 10% increase or	<u>End-point of follow-up:</u> A: 6 hrs B: at least 24 hrs after extubation C: NR E: 24 hours after discharge from ICU F: 45 days G: 45 days H: at least 72 hours after extubation or tracheostomy but before hospital discharge I: 3 days post-operatively J: NR K: until discharge from hospital or death, and survivors were observed for vital status until one year after enrolment L: 48 hours after cessation of study drug M: 45 days N: 24 hrs	<u>Outcome measure-1: mortality</u> (setting and period not specified) Effect measure: RR (95% CI): F: 1.29 (0.95 to 1.77) G: 0.88 (0.61 to 1.28) H: 2.18 (0.23 to 20.84) J: 0.75 (0.19 to 2.93) K: 0.63 (0.30 to 1.33) L: 0.89 (0.60 to 1.30) M: 1.53 (0.64 to 3.65) O: 1.90 (0.42 to 8.58) Q: 0.50 (0.05 to 5.08) Pooled effect (random effects model): 1.03 (95% CI 0.85 to 1.24) favoring control Heterogeneity (I ²): 0% <u>Outcome measure-2: duration of mechanical ventilation</u>	<u>Brief description of author's conclusion:</u> There is an indication that dexmedetomidine may have a better cardiovascular safety profile than clonidine, but evidence is limited. Length of stay in ICUs and time to extubation were significantly shorter among patients who received dexmedetomidine than among those who received other sedative agents other than clonidine. No difference was observed in time in target sedation range between dexmedetomidine and alternative sedative interventions. Incidence of bradycardia was significantly higher for dexmedetomidine, but

J: Memis 2009, Turkey K: Pandharipande 2007, USA L: Riker 2009, Argentina, Australia, Brazil, the USA and New Zealand M: Ruokonen 2009, Finland and Switzerland N: Shah 2014, India O: Shehabi 2013, Australia and New Zealand P: Srivastava 2014, India Q: Tasdogan 2009, Turkey R: Venn 2001, UK <u>Study design:</u> All RCT (all parallel) <u>Setting and type of participants</u> A: respiratory failure requiring MV using pressure	intracerebral bleed/infarct <i>17 studies (+ secondary reports from the same study) included, with a total of 2449 patients</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age in yrs (sd or range)</u> A: I: n=20, 43 (3.7) C: n=20, 40 (5.2) B: I=43, 63.5 (10.1) C: 46, 62.4 (10.7) C: n=30, I:65 (6.5) C: 67 (5.7) E: I; 148, 61.9 (9.5) C: 147, B: 62.4 (8.7) F: I: n=249, median 65 (55–74)	µg/kg/hr into a peripheral vein, with the dosage adjusted to achieve the desired level of sedation E: Loading dose of 1.0 µg/kg over 20 min, followed by a maintenance infusion of 0.4 µg/kg/hr. After transfer to the ICU, the infusion rate was titrated in the range of 0.2 µg/kg/hr to 0.7 mg/kg/hr as necessary to maintain a RSS score of ≥3 before extubation, ≥2 after extubation F: Loading dose of 1.0 µg/kg over 20 min, followed by a maintenance infusion of 0.4 µg/kg/hr. After transfer to the ICU, the infusion rate was titrated in the range of 0.2 µg/kg/hr to 0.7 µg/kg/hr as necessary to maintain a RSS score of ≥3 before extubation, ≥2 after extubation	decrease in infusion rate in order to maintain the level of sedation within the range previously considered adequate E: Propofol: no dose or rate of propofol was specified by the protocol. Investigators were told to follow their usual practice with regard to propofol-based sedation F: Midazolam: six dose levels of each study drug covered the full dose range (dexmedetomidine, 0.2–1.4 µg/kg per hr; midazolam, 0.03–0.2 mg/kg/hr). Study treatments were infused without loading dose at a dose matching the pre-randomisation dose of midazolam for 1 hr. Thereafter, study drugs were titrated stepwise to maintain the target RASS score	O: 90 days after randomisation P: 24 hours Q: NR R: 48–72 hours after discharge from ICU <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: 0 B: unclear how many randomised, reported number is number analysed C: NR E: unclear how many randomised, reported number is number analysed F: 1 in control group G: 2 in control group H: 0 I: 10 in intervention group, 8 in control-1 group and 10 in control-2 group, reasons not mentioned in SR. J: 0 K: 2 in intervention group, 1 in control group L: 6 in intervention group, 3 in control group M: 0 N: 0	Effect measure: MD (95% CI): F: – 0.88 (– 2.65 to 0.88) G: 0.12 (– 1.58 to 1.82) M: – 2.36 (– 4.62 to – 0.10)# Q: 1.00 (0.19 to 1.81)# <u>#Transformed/input data (for median/IQR)</u> Pooled effect (random effects model): – 0.30 (95% CI (– 1.70 to 1.11) favoring dexmedetomidine Heterogeneity (I²): 70% <u>Outcome measure-3: ICU length of stay</u> Effect measure: MD (95% CI): F: – 1.33 (– 2.45 to – 0.21)# G: – 0.88 (– 2.00 to 0.25)# J: 2.00 (– 3.12 to 7.12) K: – 1.50 (– 3.97 to 0.97)# L: – 1.70 (– 3.09 to – 0.31)# M: – 1.00 (– 3.44 to 1.44)# Q: 0.30 (– 1.42 to 2.02)#	did not impact on mortality. There was no clear evidence that dexmedetomidine was superior to other sedative agents in reducing the risk of delirium. Considerable clinical heterogeneity between trials was observed, and the overall risk of bias was high or unclear. In original data also: • Length of infusion of study drug • Target sedation level • Rescue medication • Pain control • Daily interruption (not reported in this evidence table)
--	---	---	--	--	---	---

support ventilation with or without continuous positive airway pressure B: single centre, after non-emergent CABG surgery C: surgical ICU, single centre, after major thoracic, abdominal or pelvic cancer surgeries E: 25 centers, after scheduled CABG surgery F: 44 centers, general ICU patients G: 33 centers, general ICU patients H: single center, medical and surgical ICUs patients I: single center, following cardiac valve surgery J: single center, all patients fulfilled clinical	C: n=252, median 65 (55–74) G: I: n=251, median 65 (51–75) n=249, median 65 (51–74) H: I: n=11, 58.3 (15.3) C: n=12, 57.8 (9.3) I: I: n=40, 55 (16) C-1: n=38, 58 (18) C-2: n=40, 60 (16) J: I: n=20, 60 (31–80) C: n=20, 54 (25–78) K: I: n=54, median 60 (IQR 49–65) C: n=52, median 59 (IQR 45–67) L: I: n=250, 61.5 (14.8) C: n=125, 62.9 (62.8) M: I: n=41, 64 (18–83) C-1: n=28, C-2: n=16, 68 (18–83)	G: Loading dose of 1.0 µg/kg over 20 min, followed by a maintenance infusion of 0.4 µg/kg/hr. After transfer to the ICU, the infusion rate was titrated in the range of 0.2 µg/kg/hr to 0.7 µg/kg/hr as necessary to maintain a RSS score of ≥3 before extubation, ≥2 after extubation H: started at 0.15 µg/kg/hr and adjusted by 0.15 µg/kg/hr to a maximum of 1.5 µg/kg/hr I: Loading dose of 0.4 µg/kg, followed by a maintenance drip of 0.2–0.7 µg/kg/hr J: Loading dose at 1 µg/kg over 10 min, followed by a maintenance dose of 0.2–2.5 µg/kg per hr into a peripheral or central vein over a 24-hr infusion K: Started at 1 ml/hr (0.15 µg/kg per hr) and	G: Propofol: six dose levels of each study drug covered the full dose range (dexmedetomidine 0.2–1.4 µg/kg/hour; propofol 0.3–4.0 mg/kg/hour). Study treatments were infused without loading dose at a dose matching the prerandomisation dose of propofol for 1 hour. Thereafter, study drugs were titrated by the patient's nurse stepwise to maintain the target RASS score. H: Midazolam: midazolam was started at 1 mg/hr and adjusted by 1 mg/hr to a maximum of 10 mg/hr. All infusions were adjusted by increments of 2 ml/hr to maintain blinding I-1: Propofol: propofol drip (25 µg/kg/minute–50 µg/kg/minute)	O: 0 P: 0 Q: 0 R: NR	<i>#Transformed/input data (for median/IQR)</i> Pooled effect (random effects model): – 1.02 (95% CI – 1.62 to – 0.42) favoring dexmedetomidine Heterogeneity (I²): 0% <u>Outcome measure-4: Incidence of delirium</u> Effect measure: RR (95% CI): F: 0.50 (0.26 to 0.98) G: 0.77 (0.44 to 1.36) H: 0.55 (0.23 to 1.31) K: 0.96 (0.79 to 1.16) L: 0.71 (0.61 to 0.83) M: 1.76 (0.95 to 3.26) O: 1.02 (0.44 to 2.34) Pooled effect (random effects model): 0.83 (95% CI 0.65 to 1.06) favoring dexmedetomidine Heterogeneity (I²): 60% <u>Outcome measure-5: Incidence of hypotension</u> Effect measure: RR (95% CI): F: 1.78 (1.17 to 2.71)	
--	--	---	---	--	--	--

and laboratory criteria of septic shock K: 2 centers, medical and surgical ICU patients L: 68 centers, general ICU patients M: 2 centers, general ICU patients N: 1 center, surgical patients O: 6 centers, medical, operative elective and operative emergency P: number of centers not reported, general ICU patients Q: single center, patients with sepsis after ileus surgery R: single center, after complex major abdominal or pelvic surgery (elective surgery)	N: I: n=15, 49.5 (14.15) C:n=15, 49.09 (17.17) O: I:n=16, 61.6 (17) C:n=21, 65 (15) P: I: n=35, median 49 (IQR 45–63) C:n=35, median 46 (IQR 43–59) Q: I:n=20, 58 (21–78) C:n=20, 50 (19–74) R: I:n=20, median 65 (IQR 60–77) C:n=20, median 67 (IQR 64–74) Groups comparable at baseline? For what is reported in the SR: yes	titrated to a maximum of 10 ml/hr (1.5 µg/kg/hr) L: Optional blinded loading doses (up to 1 µg/kg) administered at the investigator's discretion. The starting maintenance infusion dose of the blinded study drug was 0.8 µg/kg/hr per hr or responding to the mid-point of the allowable infusion dose range of 4mg in 8 hrs M: Infused without a loading dose at 0.8 µg/kg/hr for 1 hr and then adjusted stepwise at 0.25, 0.5, 0.8, 1.1 and 1.4 µg/kg/hr N: Loading dose of injection with 1 µg/kg over 10 min, followed by a maintenance infusion of 0.2–0.7 µg/kg/hr. The rate of the maintenance infusion was adjusted to achieve the desired level of sedation.	I-2: Midazolam: midazolam drip (0.5 mg/hr–2 mg/hr) J: Propofol: loading dose of 1 mg/kg over 15 min, followed by a maintenance dose of 1–3 mg/kg per hr over a 24-hr infusion K: Lorazepam: started at 1 ml/hr (1 mg/hr lorazepam) and titrated to a maximum of 10ml/hr (10mg/hr lorazepam) L: Midazolam: optional blinded loading doses (0.05 mg/kg) administered at the investigator's discretion. The starting maintenance infusion dose of blinded study drug was 0.06 mg/kg/hr, corresponding to the mid-point of the allowable infusion dose range of 4 mg in 8 hrs M-1: Propofol: infused at 2.4 mg/kg/hr for 1 hr and then adjusted	G: 0.97 (0.62 to 1.53) H: 1.82 (1.00 to 3.30) L: 1.01 (0.83 to 1.22) M: 2.15 (0.20 to 22.79) Pooled effect (random effects model): 1.28 (95% CI 0.93 to 1.75) favoring control Heterogeneity (I²): 55% <u>Outcome measure-5:</u> <u>Incidence of hypertension</u> Effect measure: RR (95% CI): F: 1.03 (0.73 to 1.45) G: 1.41 (0.96 to 2.07) L: 0.98 (0.77 to 1.25) Pooled effect (random effects model): 1.09 (95% CI 0.89 to 1.33) favoring control Heterogeneity (I²): 21% <u>Outcome measure-6:</u> <u>Incidence of bradycardia</u> Effect measure: RR (95% CI): F: 2.73 (1.48 to 5.02) G: 1.29 (0.79 to 2.10) H: 1.09 (0.57 to 2.10) K: 4.41 (1.00 to 19.44)	
---	---	--	--	---	--

	<u>Source of funding and conflicts of interest:</u> A: NR B: NR C: NR E: NR F: Orion Pharma, Espoo, Finland G: Orion Pharma, Espoo, Finland H: Hospira I: NR J: NR K: Hospira L: Hospira M: Orion Pharma, Finland N: Macleods Pharmaceuticals Ltd O: Hospira P: none Q: NR R: Abbott Laboratories		O: Infusion at a starting dose of 1 µg/kg/hr without a loading dose. Bolus administration of dexmedetomidine was strictly prohibited. If required, sedation could be supplemented with propofol. Dexmedetomidine infusion was administered between a minimum of 0 µg/kg/hr and maximum of 1.5 µg/kg/hr specified by the treating clinician and titrated to achieve the desired level of sedation P: Loading dose of 0.7 µg/kg over a period of 10 min followed by maintenance of 0.2 µg/kg/hr, with dosage increments titrated up to 0.7 µg/kg/hr Q: Loading dose at 1 µg/kg over 10 min, followed by a maintenance 0.2 to 2.5 µg/kg per hr into a	stepwise at 0.8, 1.6, 2.4, 3.2 and 4.0 mg/kg/hr M-2: Midazolam: depending on standard care at time of randomisation, given either as i.v. boluses (1–2 mg), starting at three boluses per hr for 1 hr, and thereafter one to four boluses per hr and, if not sufficient, as continuous infusion of 0.2 mg/kg/hr, or as a continuous infusion at 0.12 mg/kg/hr for 1 hr, followed by adjustments at 0.04, 0.08, 0.12, 0.16 and 0.20 mg/kg/hr. The initial dose could be reduced, if considered necessary by the treating clinician N: Propofol: started at 5 µg/kg/minute (0.3 mg/kg/hr). The infusion rate was increased by increments of 5–10 µg/kg/minute (0.3–0.6 mg/kg/hr) until the		L: 2.24 (1.51 to 3.33) M: 7.50 (0.40 to 140.91) Pooled effect (random effects model): 1.88 (95% CI 1.28 to 2.77) favoring control Heterogeneity (I²): 46% <u>Outcome measure-7: Incidence of tachycardia</u> Effect measure: RR (95% CI): F: 0.64 (0.43 to 0.94) G: 1.72 (1.12 to 2.65) H: 1.53 (0.68 to 3.42) K: 0.95 (0.74 to 1.22) L: 0.57 (0.43 to 0.77) Pooled effect (random effects model): 0.93 (95% CI 0.63 to 1.39) favoring dexmedetomidine Heterogeneity (I²): 82%	
--	--	--	--	---	--	--	--

			peripheral or central vein over a 24-hr infusion R: Loading dose at 2.5 µg/kg/hr over 10 min, followed by a maintenance infusion of 0.2–2.5 µg/kg/hr into a peripheral or central vein	desired level of sedation was achieved. A minimum period of 5 min between adjustments was allowed for the onset of peak drug effect O: Standard care=Midazolam and/or propofol or other agents deemed necessary but not dexmedetomidine. Clonidine and remifentanyl could not be administered. Selected agents could be given by infusion or boluses and titrated, including cessation when necessary, to achieve the default light sedation or level of sedation deemed clinically appropriate and specified by treating clinician P: Clonidine: i.v. infusion of clonidine 1 µg/kg/hr and titration was achieved with dosage increments up to 2 µg/kg/hr			
--	--	--	---	---	--	--	--

				Q: Propofol: loading dose of 1 mg/kg over 15 min, followed by a maintenance of 1 mg/kg to 3 mg/kg per hr over a 24-hr infusion R: Propofol: undiluted as an infusion of 1–3 mg/kg/hr after a loading dose infusion of up to 1 mg/kg over 10 min, if required			
--	--	--	--	--	--	--	--

CABG, coronary artery bypass graft; ICU=Intensive Care Unit; IQR, interquartile range; NR=Not reported; i.v., intravenous; NR, not reported

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

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
Cruickshank, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	No	Yes One author of the review received financial support of manufacturer of dexmed nine trials declared financial support by manufacturers of sedative agents and were, therefore, judged to be at high risk of bias by the SR

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.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abdulatif 2004 ¹⁰⁹ PROPOFOL	?	?	?	+	?	+	?
Corbett 2005 ¹¹⁰ PROPOFOL	+	+	?	?	?	+	?
Elbaradie 2004 ¹¹¹ PROPOFOL	?	?	+	-	?	-	?
Esmaglu 2009 ¹¹² MIDAZOLAM	+	+	?	?	+	+	?
Herr 2003 ¹¹⁴ PROPOFOL	?	?	-	-	?	+	?
Jakob 2012 ⁷⁰ MIDEK	+	+	+	+	-	+	-
Jakob 2012 ⁷⁰ PRODEX	+	+	+	+	-	+	-
Maclaren 2013 ¹¹⁶ MIDAZOLAM	+	+	+	?	+	+	-
Maldonado 2009 ⁷² SC	?	?	-	-	+	+	?
Memis 2009 ¹¹⁷ PROPOFOL	+	+	-	-	+	+	?
Pandharipande 2007 ¹⁰² LORAZ	+	+	+	+	+	+	-
Riker 2009 ⁷¹ MIDAZOLAM	+	+	+	+	+	+	-
Ruokonen ⁶⁹ 2009 SC	?	?	+	+	+	+	-
Shah 2014 ¹²⁰ PROPOFOL	?	?	-	-	+	+	-
Shehabi 2013 ¹²¹ SC	?	?	-	-	+	+	-
Srivastava 2014 ⁵⁵ CLON	+	+	?	?	?	+	+
Tasdogan 2009 ¹²² PROPOFOL	+	+	-	-	+	+	?
Venn 2001 ¹²³ PROPOFOL	?	?	?	?	?	+	-

FIGURE 4 Risk-of-bias assessments of individual studies. CLON, donidine compared with dexmedetomidine; LORAZ, lorazepam compared with dexmedetomidine; MIDAZOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine; PROPOFOL, propofol compared with dexmedetomidine; SC, standard care compared with dexmedetomidine.

Source: Cruickshank (2016)

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Zhang, 2019	Primair gericht op delirium
Wang, 2019	NMA, breder dan de PICO
Ng, 2019	dexmed versus placebo
Leigh, 2019	Primair gericht op delirium
Celis-Rodríguez, 2019	Clinical guideline
Buray, 2019	Primair gericht op delirium
Xing, 2018	Primair gericht op delirium
Tran, 2018	Verkeerde doelgroep
Lewis, 2018	Slaap in plaats van sedatie
Zhang, 2017	dexmed versus placebo
Wang, 2017	Geen juiste vergelijking volgens de PICO
Pradelli, 2017	Geen juiste vergelijking volgens de PICO
Zamani, 2016	Overlap met andere geïncludeerde SR
Erstad, 2016	Geen bruikbare data
Mazzeffi, 2015	Geen bruikbare data
Chen, 2015	Overlap met andere geïncludeerde SR
Al-Qadheeb, 2014	Primair gericht op delirium
Pasin, 2013	Overlap met andere geïncludeerde SR
Fraser, 2013	Overlap met andere geïncludeerde SR
Celis-Rodríguez, 2013	SR updated in 2019
Adams, 2013	Overlap met andere geïncludeerde SR
Tan, 2010	Overlap met andere geïncludeerde SR

Literature search strategy

Database	Zoektermen
Medline (OVID)	1 exp *SEPSIS/ or exp *Intensive Care Units/ or exp *Critical Illness/ or (Sepsis or sepsis or septic*).ti,ab,kw. or (icu* or intensive care or critical care or critically ill* or critical ill*).ti,kw. (265175) 2 exp *Dexmedetomidine/ or exp *Propofol/ or exp *Clonidine/ or *Benzodiazepines/ or exp *Midazolam/ or exp *Oxazepam/ or exp *Lorazepam/ or exp *Ketamine/ or (Dexmedetomidine or propofol or Clonidine or Benzodiazepine or Midazolam or Oxazepam or Lorazepam or Ketamine).ti,ab,kw. (93074) 3 1 and 2 (1981) 4 limit 3 to (english language and yr="1989 -Current") (1749) 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/)) (411163) 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/ (1895891) 7 4 and 5 (118) 8 (4 and 6) not 7 (402) 9 7 or 8 (520) = 520
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp/mj OR sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab OR 'critically ill patient'/exp/mj OR 'intensive care unit'/exp/mj OR icu*:ti OR 'intensive care':ti OR 'critical care':ti OR 'critically ill*':ti OR 'critical ill*':ti) AND ('dexmedetomidine'/exp/mj OR 'propofol'/exp/mj OR 'clonidine'/exp/mj OR 'benzodiazepine derivative'/exp/mj OR 'midazolam'/exp/mj OR 'oxazepam'/exp/mj OR 'lorazepam'/exp/mj OR 'ketamine'/exp/mj OR dexmedetomidine:ti,ab OR propofol:ti,ab OR clonidine:ti,ab OR benzodiazepine:ti,ab OR midazolam:ti,ab OR oxazepam:ti,ab OR lorazepam:ti,ab OR ketamine:ti,ab) AND (1989-2019)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it

	<i>Gebruikte filters:</i> <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 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) = 123 <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 = 566 = 689
--	--

Module 8.2 Sedatie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale sedatiestrategie voor patiënten met sepsis?

5 *De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

1. Wat is het optimale sedatiemiddel?
2. **Wat is de optimale toedieningswijze, continue infusie of interruptie?**

Inleiding

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

15 Sedativa worden vaak per continue infusie toegediend. Een risico hiervan is stapeling en daardoor te diepe sedatie, bijvoorbeeld door een veranderde nier- of leverfunctie. Stapeling van sedatie kan leiden tot een verlengde beademingsduur en hierdoor mogelijk tot verhoogde morbiditeit.

20 In de laatste jaren is het steeds meer gebruikelijk geworden om patiënten te sederen op geleide van een sedatie score, zoals bijvoorbeeld de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Hiermee wordt het niveau van sedatie of agitatie van de patiënt beschreven op een schaal van +4 tot -5, waarbij 0 kalm en alert is. Er is sprake van een diep sedatieniveau bij RASS -4 (geen reactie op aanspreken, enige beweging op aanraken/pijnprikkel)). Er wordt
25 van een licht sedatieniveau gesproken bij RASS -2 (kortdurend (minder dan 10 seconden) wakker worden en oogcontact maken op aanspreken).

30 De werkgroep vroeg zich af of een geprotocolleerde benadering van sedatie van patiënten met sepsis (bijvoorbeeld met sedatie interruptie of streef sedatiediepte) beter zou zijn dan een niet geprotocolleerde benadering.

Zoeken en selecteren

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

Wat zijn de (on)gunstige effecten van sedatie met interruptie vergeleken met sedatie zonder interruptie bij patiënten met sepsis?

- 40 **P:** volwassen patiënten met sepsis of sepsische shock;
I: sedatie met interruptie;
C: continue sedatie;
O: mortaliteit, duur mechanische ventilatie, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, delier, sedatie-gerelateerde adverse events.

45 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en duur mechanische ventilatie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en opnameduur, delier en sedatie gerelateerde adverse events voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 18 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) vanaf 1989. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Omdat niet duidelijk was of er artikelen gevonden zouden worden in een sepsispopulatie, is de populatie uitgebreid naar ernstig zieke patiënten en patiënten op de intensive care (IC). De screening van de systematische reviews in de literatuurzoekactie leverde 49 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of RCT's waarin de effecten van een sedatieprotocol met interruptie werd vergeleken met een sedatieprotocol zonder interruptie in patiënten met sepsis of IC-patiënten met betrekking tot mortaliteit, duur mechanische ventilatie, opnameduur, delirium, sedatie gerelateerde adverse events en sedatiediepte (RASS). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie tien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie (systematische review) definitief geselecteerd. Verdere screening van RCT's na publicatie van de review leverde geen additionele treffers op.

Resultaten

Eén onderzoek (Burry, 2014) is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Burry (2014) beschrijft een Cochrane systematische review met meta-analyse welke de duur van invasieve mechanische ventilatie onderzocht in kritisch zieke volwassen patiënten die behandeld werden door middel van intraveneuze sedatie met dagelijkse interruptie. Daarnaast werd onderzocht of sedatie met dagelijkse interruptie invloed had op de mortaliteit, verblijfsduur op de intensive care of in het ziekenhuis en adverse events. Er werd gezocht naar relevante literatuur tot februari 2014 in verschillende databases (the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2014, Issue 1); MEDLINE (OvidSP); EMBASE (OvidSP); CINAHL (EBSCOhost); Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS); Web of Science Citation Index; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); the Health Technology Assessment Database (HTA Database); trial registration websites; en referentielijsten van relevante artikelen). Randomized controlled trials (RCT's) welke het effect van sedatie met dagelijkse interruptie vergeleek met sedatie zonder dagelijkse interruptie in patiënten ≥ 16 jaar die behandeld werden met invasieve mechanische ventilatie en sedatie in een intensive care setting werden geïnccludeerd.

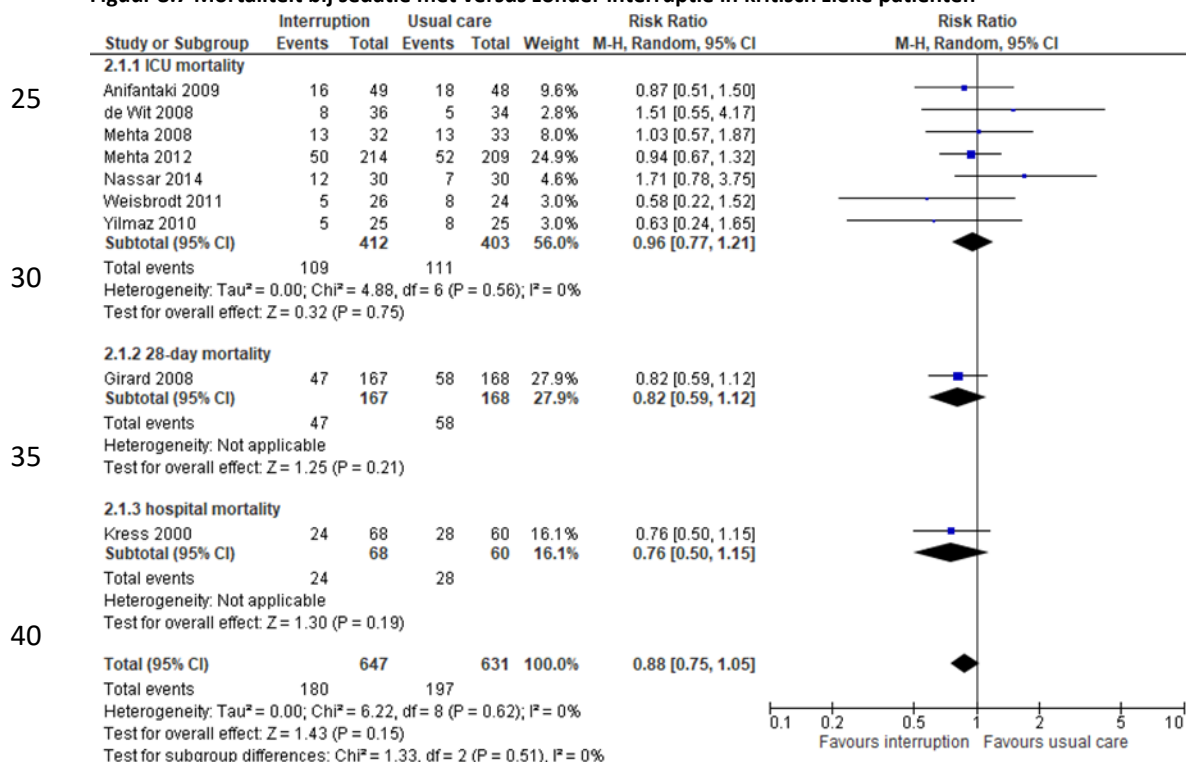
In de review van Burry (2014) werden negen RCT's geïnccludeerd welke het effect van sedatie met interruptie onderzochten. Sedatie met dagelijkse interruptie hield bij alle studies in dat een continue sedatie werd onderbroken totdat de patiënt wakker was en in staat was om

simpele commando's op te volgen. Eén trial paste een maximale interruptie toe van zes uur. In de andere studies werd de duur van de interruptie niet geprotocolleerd. Voor de controlegroep hanteerden vier studies 'usual sedation practices' waarbij de uitvoer van de sedatie werd overgelaten aan de discretie van het team en gebruikten vijf studies een vast protocol. Twee studies pasten dit vaste protocol ook toe op de experimentele groep. In totaal participeerde 1282 volwassen patiënten in de RCT's. De studies die werden beoordeeld met een lage risk of bias, hoewel in de meeste van de geïncludeerde studies geen blinding van patiënten en/of behandelaar kon plaatsvinden. Twee studies includeerden alle 'medische' IC-patiënten en de overige zeven studies includeerden ook chirurgische en trauma IC-patiënten.

Mortaliteit

De review van Burry (2014) includeerde negen studies met in totaal 1282 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op mortaliteit hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 0,88 (0,75 tot 1,05) in het voordeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Burry onderzocht het effect op verschillende typen mortaliteit (IC-mortaliteit, 28-daagse mortaliteit en ziekenhuismortaliteit). De gepoolde resultaten worden getoond in figuur 8.7. De kleinere kans op mortaliteit bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep als klinisch relevant beoordeeld.

Figuur 8.7 Mortaliteit bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



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

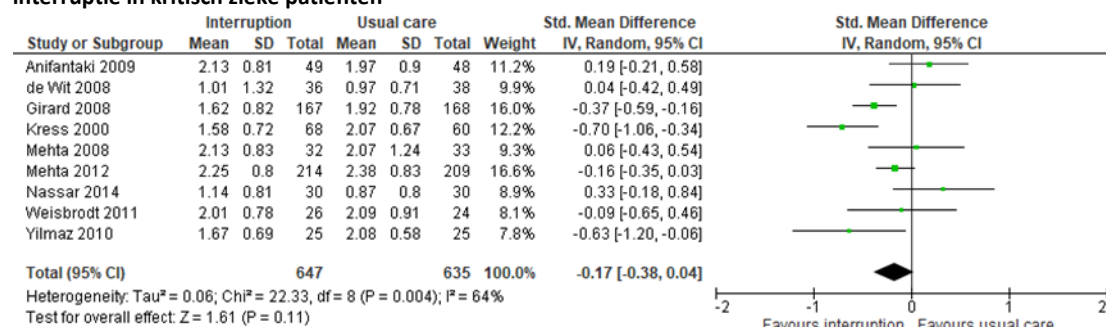
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en de beperkte onderzoekspopulatie (imprecisie).

Duur van mechanische ventilatie

De review van Burry (2014) includeerde negen studies met in totaal 1282 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op de duur van mechanische ventilatie hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een gemiddeld verschil (95% CI) van -0,14 (-0,30 tot 0,02) log dagen (zie figuur 8.8), en werd op basis van niet getransformeerde data -1.04 (-4,17 tot 2,09) dagen klinisch relevant geacht in het voordeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Op basis van een sensitiviteitsanalyse concludeerde Burry (2014) dat conclusies naar aanleiding van log-getransformeerde data niet verschilden van niet log-getransformeerde data.

Figuur 8.8 Duur van mechanische ventilatie in dagen (log-getransformeerd) bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



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

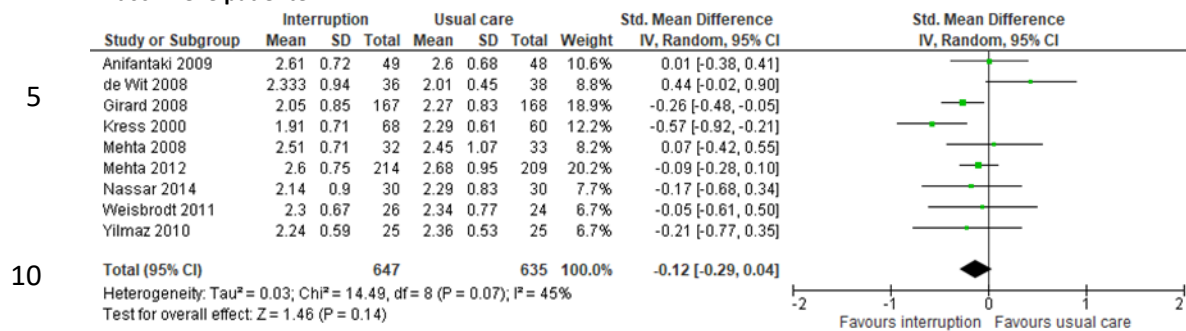
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van mechanische ventilatie is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie).

Intensive-careverblijfsduur

De review van Burry (2014) includeerde negen studies met in totaal 1282 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op de duur van IC-opname hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een gemiddeld verschil (95% CI) van -0,10 (-0,22 tot 0,03) log dagen (zie figuur 8.9) en werd op basis van niet getransformeerde data -0,85 (-2,42 tot 0,72) dagen niet klinisch relevant geacht. Op basis van een sensitiviteitsanalyse concludeerde Burry (2014) dat conclusies naar aanleiding van log-getransformeerde data niet verschilden van niet log-getransformeerde data.

Figuur 8.9 Duur van IC-opname in dagen (log-getransformeerd) bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



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

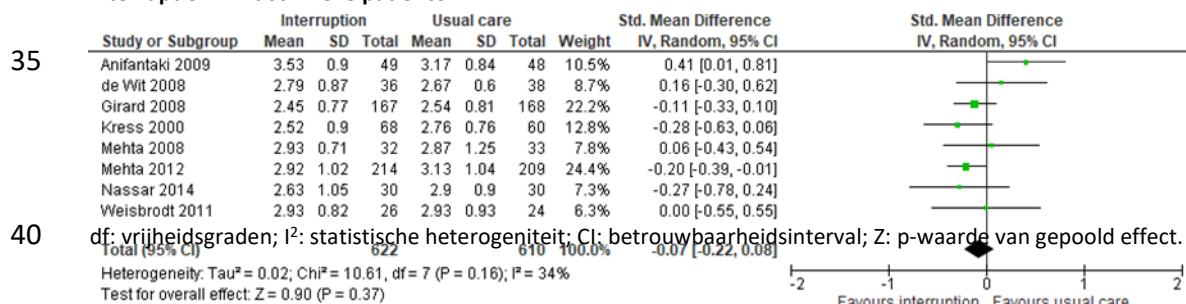
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid) en met één niveau vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee op laag.

Ziekenhuisverblijfsduur

De review van Burry (2014) includeerde acht studies met in totaal 1232 kritisch zieke participanten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op de duur van ziekenhuisopname hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een gemiddeld verschil (95% CI) van -0,06 (-0,20 tot 0,08) log (zie figuur 8.10) en werd op basis van niet getransformeerde data -0,46 (-4,00 tot 3,09) dagen niet klinisch relevant geacht. Op basis van een sensitiviteitsanalyse concludeerde Burry (2014) dat conclusies naar aanleiding van log-getransformeerde data niet verschilde van niet log-getransformeerde data.

Figuur 8.10 Duur van ziekenhuisopname in dagen (log-getransformeerd) bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid) en met één niveau vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee op laag.

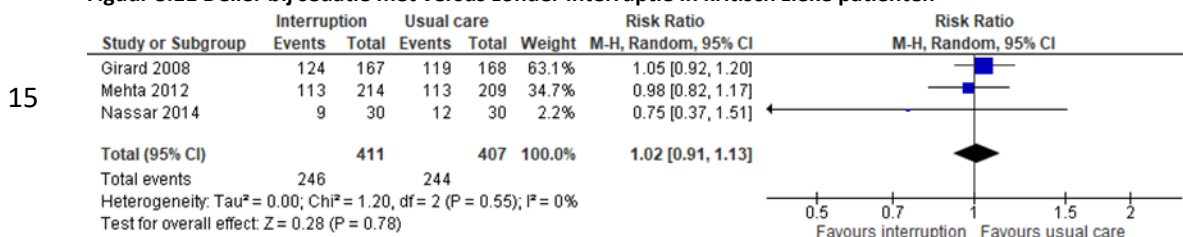
Delier

De review van Burry (2014) includeerde drie studies met in totaal 818 kritisch zieke patiënten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op het krijgen van een delier hebben gemeten. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 1,02 (0,91 tot 1,13)

in het nadeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Het gepoolde resultaat wordt getoond in figuur 8.11. De grotere kans op een delier bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep niet als klinisch relevant beoordeeld.

- 5 In deze richtlijn is ook een aparte module over medicamenteuze behandeling en preventie van delier opgenomen. In de literatuuranalyse van de betreffende module (module 9.1) werden studies geïncorporeerd die delier beschreven als primaire of belangrijke uitkomstmaat. In de analyse van delier bij diverse sedatieprotocollen in de huidige analyse is delier beschreven als complicatie. Door het verschil in vraagstelling zijn de geïncorporeerde studies
10 tussen de beide modules niet gelijk en daarmee zijn ook de conclusies enigszins verschillend.

Figuur 8.11 Delier bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



- 20 **df: vrijheidsgraden; I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Z: p-waarde van gepoold effect**

Bewijskracht van de literatuur

- De bewijskracht voor de uitkomstmaat delier is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege geïncorporeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid) en met één niveau vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee op laag.

Complicaties

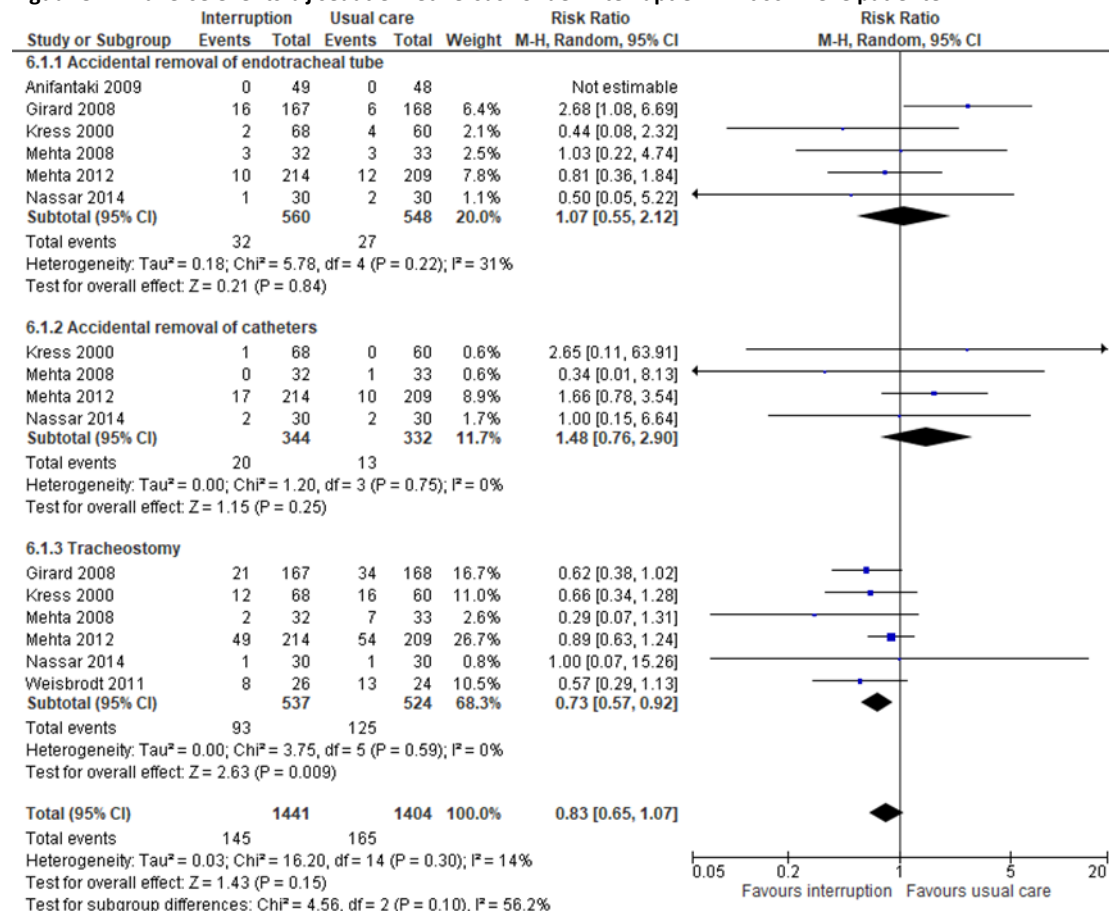
- 30 Burry (2014) beschreef diverse complicaties, weergegeven in figuur 6. De review includeerde zes studies met in totaal 1108 kritisch zieke patiënten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op het onbedoeld verwijderen van de endotracheale tube hebben bepaald. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 1.07 (0,55 tot 2,12) in het nadeel van sedatie met dagelijkse interruptie. De grotere kans op het onbedoeld
35 verwijderen van de endotracheale tube bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep niet als klinisch relevant beoordeeld.

- Daarnaast includeerde Burry (2014) vier studies met in totaal 676 kritisch zieke patiënten die het effect van sedatie met dagelijkse interruptie op het onbedoeld verwijderen van
40 katheters hebben onderzocht. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 1,48 (0,76 tot 2,90) in het nadeel van sedatie met dagelijkse interruptie. De grotere kans op het onbedoeld verwijderen van katheters bij sedatie met dagelijkse interruptie werd door de werkgroep wel als klinisch relevant beoordeeld.

- 45 Ook beschreef Burry (2014) tracheotomie als complicatie in zes studies met in totaal 1061 kritisch zieke patiënten bij sedatie met en zonder interruptie. Het gepoolde effect betrof een risk ratio (95% CI) van 0,73 (0,57 tot 0,92) in het voordeel van sedatie met dagelijkse interruptie. Het verschil werd door de werkgroep wel als klinisch relevant beoordeeld. Patiënten die sedatie met interruptie kregen, hadden gemiddeld een kleinere kans op het
50 krijgen van een tracheostoma dan patiënten in de groep die continue sedatie kreeg.

Samen genomen is het RR op adverse events in deze studies 0,83 met een 95% BI van 0,65 tot 1,07.

Figuur 8.12 Adverse events bij sedatie met versus zonder interruptie in kritisch zieke patiënten



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

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start daarom op hoog. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag vanwege geïncludeerde patiënten zonder sepsis (bias ten gevolge van indirectheid), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en vanwege de beperkte onderzoekspopulatie (imprecisie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of onderbroken sedatie (interruptie) een effect heeft ten opzichte van continue sedatie op mortaliteit bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Burry, 2014)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of onderbroken sedatie (interruptie) een effect heeft ten opzichte van continue sedatie op de duur van mechanische ventilatie bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Burry, 2014)</i>
Laag GRADE	Dagelijkse interruptie van sedatie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben ten opzichte van continue sedatie op de intensive-careverblijfsduur bij patiënten met sepsis.

	<i>Bronnen: (Burry, 2014)</i>
Laag GRADE	Dagelijkse interruptie van sedatie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben ten opzichte van continue sedatie op de ziekenhuisverblijfsduur bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Burry, 2014)</i>
Laag GRADE	Dagelijkse interruptie van sedatie lijkt geen klinisch relevant effect te hebben ten opzichte van continue sedatie op het ontwikkelen van een delier in patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Burry, 2014)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of dagelijkse interruptie van sedatie een effect heeft ten opzichte van continue sedatie op de incidentie van adverse events (onbedoeld verwijderen van de endotracheale tube of katheters, noodzaak tot het verrichten van een tracheotomie) in patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Burry, 2014)</i>

5 Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van dagelijkse interruptie van sedatie ten opzichte van continue toediening van sedatie. De bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en ventilatieduur was zeer laag door indirectheid van het bewijs, inconsistentie in de resultaten en beperkte onderzoekspopulatie. Het is daarom op basis van de cruciale uitkomstmaten onduidelijk of continue of onderbroken toediening van sedatie de voorkeur verdient. Er ligt hier een kennis lacune.

Bij de belangrijke uitkomstmaten IC-verblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en incidentie van delier leken er geen verschillen te zijn tussen continue en onderbroken toediening van sedatie. Het was door de zeer lage bewijskracht onduidelijk of er een verschil was in complicaties (onbedoeld verwijderen van endotracheale tube en katheters, krijgen van een tracheotomie). Op basis van de literatuur is er derhalve geen voorkeur voor een van beide behandelstrategieën.

De review van Burry uit 2014 is echter gedateerd. In de afgelopen jaren is de praktijk van sedatie van bijna alle IC-patiënten veranderd, ten gunste van sedatie op geleide van sedatiescores zoals de Richmond-Agitation Sedation Scale (RASS). In de internationale PADIS-richtlijn wordt gestreefd naar een RASS van -2 tot +1 (of een equivalent wanneer een andere schaal wordt gebruikt), dit wordt gezien als lichte sedatie in de geëvalueerde studies (Devlin, 2018).

Bij sedatiescore-gestuurde sedatie, is interruptie niet altijd nodig, de continue sedatie kan zo nodig worden aangepast. Zeer diepe sedatie komt nog maar zelden voor bij IC-patiënten, enkele uitzonderingen zoals bijvoorbeeld patiënten met verhoogde intracraniale druk na trauma daargelaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het verkorten van de beademings- en ligduur op de IC is belangrijk voor patiënten, net als het voorkomen van *post intensive care syndrome* (PICS). Van dagelijks onderbreken van de sedatie en/of het zo licht mogelijk sederen is in IC-patiënten die geen sepsis hadden aangetoond dat het de beademingsduur en de ligduur op de IC verkort. Het is waarschijnlijk om aan te nemen dat dit ook voor patiënten met sepsis opgaat. Er is mogelijk een associatie is tussen het toepassen van de ABCDEF-bundel, waar een lichter sedatie niveau een onderdeel van is, en de preventie van PICS. (Rawal, 2017)

Bovendien dient, conform de internationale PADIS-richtlijn, zoveel mogelijk gestreefd te worden naar geen tot een licht sedatieniveau zodat de patiënt mee kan werken aan zijn/haar herstel, met derhalve minder *ICU-acquired weakness* en betere communicatie met zorgverlener en familie.

Kosten (middelenbeslag)

Kosten spelen geen belangrijke rol in de besluitvorming rondom het wel of niet toepassen van sedatie-interruptie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen bijzonderheden ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie. De aanbeveling wordt al grotendeels gevolgd in de praktijk.

Aanbevelingen

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

Op basis van de beschikbare literatuur, kan geen sterke aanbeveling worden gedaan ten aanzien van de keuze tussen continue sedatie of dagelijkse onderbreking. In de afgelopen jaren is de praktijk ten aanzien van sedatie veranderd, waarbij er steeds meer gebruik gemaakt wordt van sedatiescores zoals bijvoorbeeld de RASS. Wanneer gestreefd wordt naar een licht sedatieniveau, is de kans op oversedatie gering. Het gunstige effect van sedatie-interruptie kan grotendeels worden verklaard door het voorkomen van oversedatie. Bij streven naar een lichter sedatieniveau zal dit effect kleiner worden of verdwijnen.

Het is aannemelijk dat de nadelen van oversedatie voor IC-patiënten, te weten langere beademings- en ligduur en hoger risico op post-intensive care syndrome (PICS), ook van toepassing zijn voor patiënten met sepsis. Er zijn geen aanwijzingen dat er nadelige gevolgen zijn van lichtere sedatie.

Overweeg dagelijks of een sedatie-interruptie mogelijk is bij patiënten die een diep sedatieniveau hebben om oversedatie te voorkomen.

Streef naar een zo licht mogelijk sedatieniveau, liefst op basis van sedatiescore.

Literatuur

- Burry, L., Rose, L., McCullagh, I. J., Fergusson, D. A., Ferguson, N. D., & Mehta, S. (2014). Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7).
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J., Pandharipande, P. P., ... & Balas, M. C. (2018). Executive summary: clinical practice guidelines for the

prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical care medicine*, 46(9), 1532-1548.

Rawal, G., Yadav, S., & Kumar, R. (2017). Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *Journal of translational internal medicine*, 5(2), 90–92. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0016>.

5

Bijlagen bij module 8.2

Evidence tables

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

Research question: efficacy sedation interruption protocol

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Burry, 2014	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to February 2014</i> A: Anifantaki, 2009 B: de Wit, 2008 C: Girard, 2008 D: Kress, 2000 E: Mehta, 2008 F: Mehta, 2012 G: Nassar, 2014 H: Weisbrodt, 2011 I: Yilmaz, 2010 <u>Study design:</u> A: RCT, parallel B: RCT, reverse cross-over C: RCT, parallel D: RCT, parallel E: RCT, parallel F: RCT, parallel G: RCT, parallel	Inclusion criteria SR: - RCT - adult patients (≥16 years of age) - any type of invasive mechanical ventilation and sedation in an intensive care setting - comparing usual sedation practice existing in the ICU (as stated by the authors) that did incorporate DSI with sedation protocols, guidelines and sedation assessment	Describe intervention: A: daily interruption B: daily interruption C: paired sedation and ventilator weaning protocol D: daily interruption E: daily interruption F: daily interruption G: daily interruption H: daily interruption I: daily interruption	A: usual care (continuous intravenous infusion to achieve a 3 to 5 score on the Ramsay sedation SCALE unless the patient needed deeper sedation) B: usual care (according to algorithm locally developed and based on Brook the algorithm developed by Brook et al. C: usual care (according to each study center intensive care units usual practice of care) D: usual care E: RN directed protocol F: nurse-directed protocol G: intermittent sedation H: usual care I: nursing implemented sedation protocol	<u>End-point of follow-up:</u> A: not reported B: not reported C: not reported D: not reported E: not reported F: not reported G: not reported H: not reported I: not reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: not reported B: not reported C: not reported D: not reported E: 0/0 F: not reported G: not reported H: not reported I: not reported	<u>ICU mortality</u> risk ratio (95%CI) A:0.87 (0.51-1.50) B:1.51 (0.57-4.17) E: 1.03 (0.57-1.87) F: 0.94 (0.67-1.32) G:1.71 (0.78-3.75) H:0.58 (0.22-1.52) I: 0.63 (0.24-1.65) Pooled effect (random effects): 0.96 (95% CI 0.77 to 1.21) favoring DSI Heterogeneity (I²): 0% <u>28-day mortality</u> risk ratio (95%CI) C:0.82 (0.59-1.12) <u>hospital mortality</u> <u>28-day mortality</u> risk ratio (95%CI) C:0.82 (0.59-1.12) <u>hospital mortality</u> risk ratio (95%CI) D: 0.76 (0.50-1.15)	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion - 'the review does not provide strong evidence that DSI influences the duration of mechanical ventilation, mortality, length of stay or adverse events compared to sedation strategies that do not include DSI.' Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: - meta-analysis on drug exposure and quality of life was performed, but not included in guideline PICO

	H: RCT, parallel I: RCT, parallel <u>Setting and Country:</u> A: Single medical-surgical ICU, Greece_B: Single, closed medical ICU, United States C: Multicentre, closed ICU, United States D: Single, open medical ICU, United States E: Multicentre, closed medical-surgical ICU, Canada F: multicentre, closed ICU, Canada and United States G: single medical-surgical ICU, South America H: Multicentre, mixed medical-surgical-trauma ICU, Australia I: single, hospital ICU, Turkey	tools without DSI - outcome: total duration of invasive mechanical ventilation, mortality, length of stay, time to first extubation, number of patients experiencing adverse events, total sedative/analgesic doses, quality of life Exclusion criteria SR: - quasi-randomized and non-randomized studies <i>9 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u>				<u>Duration of mechanical ventilation</u> mean difference logdays (95%CI) A:0.16 (-0.18-0.50) B:0.04 (-0.45-0.53) C:-0.30 (-0.47- -0.13) D:-0.49 (-0.73 - -0.25) E: 0.06 (-0.45 – 0.57) F: -0.13 (-0.29 – 0.03) G: 0.27 (-0.14-0.68) H: -0.08 (-0.55 – 0.39) I: -0.41 (-0.76 - -0.06) Pooled effect (random effects): -0.14 (95% CI -0.30 to 0.02) favoring DSI Heterogeneity (I²): 61% <u>ICU length of stay</u> mean difference logdays (95%CI) A:0.01 (-0.27-0.29) B:0.12 (-0.22-0.46) C:-0.09 (-0.26 – 0.08) D:-0.8 (-0.61 - -0.15) E: 0.06 (-0.38 – 0.50) F: -0.08 (-0.24 – 0.08) G:-0.15 (-0.59 – 0.29) H:-0.04 (-0.44 – 0.36) I:-0.12 (-0.43 – 0.19) Pooled effect (random effects):	Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading <i>'Quality of evidence was moderate and indicated imprecision in the effect estimates as the overall results only marginally crossed the no-effect line. The results are based upon a small number of studies that were heterogeneous in terms of methods, the patients studied and clinical management.'</i> 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 <i>Sensitivity analysis performed for unlogged data: - duration of mechanical</i>
--	--	---	--	--	--	--	---

	<u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Funding: Canadian Society of Hospital Pharmacists, Canada Conflicts: Three authors completed one or two of the included studies	<i>N, mean age</i> A: mean $\pm$ SD C: 48, 56.1 $\pm$ 21.1 I: 49, 52.1 $\pm$ 21.3 B: mean (95%CI) C: 38, 51 (4.68, 55.8) I: 36, 52 (47.4, 56.5) C: median (IQR) C: 168, 64(57,75) I: 167, 60 (47,71) D: median (IQR) C: 60, 61 (40,74) I: 68, 57 (42,71) E: median (IQR) C: 57.9 (42.6, 67.0) I: 61.4 (52.4, 75.5) F: median (IQR) C: 209, 60 (49,70) I: 214, 57 (46,70) G: not reported H: mean (95%CI) C:24, 69.1 (63.7, 74,5)				-0.10 (95% CI -0.22 to 0.03) favoring DSI Heterogeneity (I^2): 45% <u>Length of hospital stay</u> mean difference logdays (95%CI) A:0.36 (0.01 – 0.71) B:0.12 (-0.22 – 0.46) C:-0.009 (-0.26 – 0.08) D:-0.24 (-0.53 – 0.05) E:0.06 (-0.43 – 0.55) F:-0.21 (-0.41 - -0.01) G:-0.24 (-0.76 – 0.22) H:0.04 (-0.45 – 0.53) Pooled effect (random effects): -0.06 (95% CI -0.20 to 0.08) favoring DSI Heterogeneity (I^2): 45% <u>Delirium</u> risk ratio (95%CI) C: 1.05 (0.92 – 1.20) F: 0.98 (0.82 – 1.17) G: 0.75 (0.37 – 1.51) Pooled effect (random effects): 1.02 (95% CI 0.91 to 1.13) favouring non DSI Heterogeneity (I^2): 0% <u>Accidental removal of endotracheal tube</u>	<i>ventilation in days:</i> <i>pooled result: -1.04 (-4.17 – 2.09) favouring DSI, $I^2 = 91\%$</i> <i>- ICU length of stay in days:</i> <i>pooled result: -0.85 (-2.42 – 0.72) favouring DSI, $I^2=36\%$</i> <i>- hospital length of stay in days:</i> <i>pooled result: -0.46 (-4.00 – 3.09) favouring DSI, $I^2=36\%$</i> <i>No trial included in the analysis met de definition of high risk of bias (two or more domains scored as high risk of bias), so no further sensitivity analysis for high risk of bias were performed.</i> Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis) <i>- no difference in subgroup analysis for duration of mechanical ventilation with standardized spontaneous breathing trials or usual care</i>
--	--	--	--	--	--	---	--

		I: 26, 65.1 (58.4, 71.6) I: mean (SD) C: 25, 50.44 (18.89) I: 25, 44.76 (18.04) Sex: A: C: 72.9% Male I: 71.4% Male B: C: 47.4% Male I: 47.2% Male C: C: 51% Male I: 54% Male D: C: 43,3% Male I: 50% Male E: C: 61% Male I: 41% Male F: C: 56% Male I: 56.5% Male G: not reported H: C: 71% Male I: 54% Male I: C: 65% Male I: 60% Male				risk ratio (95%CI) A: not reported C: 2.68 (1.08 – 6.69) D: 0.44 (0.08 – 2.32) E: 1.03 (0.22 – 4.74) F: 0.81 (0.36 – 1.84) G: 0.50 (0.05-5.22) Pooled effect (random effects): 1.07 (95% CI 0.55 to 2.12) favouring non DSI Heterogeneity (I²): 31% <u>Accidental removal of catheters</u> risk ratio (95%CI) D: 2.65 (0.11 – 63.91) E: 0.34 (0.01 – 8.13) F: 1.66 (0.78 – 3.54) G: 1.00 (0.15 – 6.64) Pooled effect (random effects): 1.48 (95% CI 0.76 to 2.90) favouring non DSI Heterogeneity (I²): 0% <u>Tracheostomy</u> risk ratio (95%CI) C: 0.62 (0.38 – 1.02) D: 0.66 (0.34 – 1.28) E: 0.29 (0.07 – 1.31) F: 0.89 (0.63 – 1.24) G: 1.00 (0.29-1.13) H: 0.57 (0.29 – 1.13)	- no difference in duration of ventilation for type of sedative agent - no difference for duration of mechanical ventilation for country of study origin
--	--	---	--	--	--	--	--

		<i>Apache II</i> A: mean $\pm$ SD C: 18.9 $\pm$ 8.1 I: 17.4 $\pm$ 6.8 B: median (IQR) C: 24 (21.6, 27.4) I: 26 (22.9, 28.8) C: median (IQR) C: 26.5 (21, 31) I: 26 (21,33) D: median C: 22 (16,26) I: 20 (15,25) E: mean (SD) C: 27.7 (8.4) I: 26.6 (8.4) F: median C: 23.0 (19,29) I: 24.0 (18,28) G: not reported H: mean (95%CI) C: 21.4 (18.4, 24.4) I: 23.4 (20.3, 26.4) I: mean(SD) C: 19.88 (7.51) I: (18.00 (5.33) Groups comparable at baseline? A: yes B: not reported C: yes				Pooled effect (random effects): 0.73 (95% CI 0.57 to 0.92) favouring DSI Heterogeneity (I²): 0% <u>Depth of sedation</u> Not reported	
--	--	--	--	--	--	--	--

		D: yes E: yes F: not reported G: not reported H: not reported					
--	--	---	--	--	--	--	--

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

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
Burry, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	No (not reported for individual studies)

- 5 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.
- 10 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)?
- 15 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.**

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Shetty, 2018	BIS monitoring
Aitken, 2018	Protocol versus usual care
Nassar, 2016	Systematische review, maar Cochrane review beschikbaar Nassar, 2016 voegt geen studies toe die voldoen aan PICO
Aitken, 2016	Protocol versus usual care
Xiaojuan, 2015	Editorial
Minhas, 2015	Protocol versus usual care
Aitken, 2015	Protocol versus usual care
Chen, 2014	Systematische review, recentere Cochrane review beschikbaar
Augustes, 2011	Systematische review, recentere Cochrane review beschikbaar

Literature search strategy

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp SEPSIS/ or exp Intensive Care Units/ or exp Critical Illness/ or (Sepsis or sepsis or septic* or sirs or icu* or intensive care or critical care or critically ill* or critical ill*).ti,ab,kw. (404977) 2 ((exp conscious sedation/ or exp deep sedation/) and (protocol* or interrupt* or algorithm*).ti,ab,kw.) or (sedat* adj6 (protocol* or interrupt* or algorithm*).ti,ab,kw. (1517) 3 1 and 2 (650) 4 limit 3 to (english language and yr="1989 -Current") (575) 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/)) (411368) 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/) (1896300) 7 4 and 5 (48) 8 (4 and 6) not 7 (185) 9 7 or 8 (233) = 233	333
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp OR sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab OR 'critically ill patient'/exp OR 'intensive care unit'/exp OR icu*:ti,ab OR 'intensive care':ti,ab OR 'critical care':ti,ab OR 'critically ill':ti,ab OR 'critical ill':ti,ab) AND ('sedation'/exp/mj AND (protocol*:ti,ab OR interrupt*:ti,ab OR algorithm*:ti,ab) OR ((sedat* NEAR/6 (protocol* OR interrupt* OR algorithm*)):ti,ab)) AND (1989-2019)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it <i>Gebruikte filters:</i> <i>Systematische reviews:</i> ('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) = 52 <i>RCT's:</i> ('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 = 224	

	= 276	
--	-------	--

Module 9 Delier

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling en preventie van delier?

5 *De uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen*

1. Wat is de optimale medicamenteuze preventieve en actieve behandeling van delier?
2. Wat zijn optimale niet-medicamenteuze preventieve maatregelen en wat is de beste actieve behandeling van delier?

10 Inleiding

Een sepsis is een ernstig ziektebeeld en wordt bij oudere patiënten vaak gecompliceerd door een delier. Een delier is een stoornis in het bewustzijn en aandacht die zich in korte tijd ontwikkelt, met stoornissen in de cognitieve functies. Deze definitie is gebaseerd op de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition* (DSM-5) criteria. Hoewel deze DSM-5 classificatie vanaf 2014 is ingevoerd, hebben veel publicaties over een delier nog gebruik gemaakt van de DSM-IV criteria waarbij het bewustzijn meer centraal stond. Een uitvoerige bespreking van de DSM-classificatie over delier is te vinden in de herziene richtlijn delier bij volwassenen en ouderen

15 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/meetinstrumenten_voor_screening_en_diagnostiek_van_delier.html).
20

Een delier kan de duur, beloop en behandeling van een sepsis compliceren. Bij een opname op een intensive care (IC) is er vaak sprake van een ernstiger beloop van een delier. Een delier is geassocieerd met meer beademingsdagen, een langer verblijf op de IC, toegenomen mortaliteit en cognitieve verslechtering. Bovendien kan een delier gevaarlijk zijn voor zowel de patiënt als de zorgverleners. In een delirante episode kan de patiënt onbedoeld arteriële lijnen, infusen en katheters verwijderen of op een andere wijze zichzelf letsel toebrengen. Ook kan door slaande of trappende bewegingen een zorgverlener worden geraakt.

25
30 In de volgende modules is uitgezocht wat de optimale medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen zijn, en in hoeverre een delier kan worden voorkomen.

Module 9.1 Medicamenteuze behandeling van delier

Uitgangsvraag

Wat is de optimale medicamenteuze preventieve en actieve behandeling van delier?

5 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 1a. Wat is de beste medicamenteuze behandeling om een delier te voorkomen bij patiënten met sepsis?
- 1b. Wat is de beste medicamenteuze behandeling van een delier bij patiënten opgenomen met sepsis?

10

Inleiding

De afgelopen jaren zijn er veel nieuwe publicaties verschenen over de medicamenteuze behandeling van een delier op de intensive care (IC). Mogelijk kan een medicamenteuze behandeling van een delier de duur en ernst van een sepsis verbeteren.

15

Zoeken en selecteren

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

20 *Deelvraag 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van profylactische medicamenteuze behandeling van delier bij volwassen patiënten met sepsis?*

P: volwassen en met name oudere patiënten met sepsis opgenomen op de intensive care;

I: medicamenteuze profylactische behandeling;

25 **C:** onderlinge vergelijking van medicatie, placebo, *usual care*;

O: incidentie van delier, ernstige bijwerkingen.

Deelvraag 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling van delier ten opzichte van andere medicatie of placebo bij volwassen patiënten met sepsis?

30 **P:** volwassen en met name oudere patiënten met sepsis opgenomen op de intensive care;

I: medicamenteuze behandeling met antipsychotica, sedativa of andere middelen;

C: onderlinge vergelijking van medicatie, placebo, *usual care*;

35 **O:** duur van delier, mortaliteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen, duur van mechanische ventilatie (bij actieve behandeling).

Relevante uitkomstmaten

40 Voor preventieve behandeling achtte de werkgroep incidentie van delier en ernstige bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Voor actieve behandeling achtte de werkgroep duur van delier en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en IC-verblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen en duur van ventilatie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

45

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

50 De ernst van een delier is moeilijk te meten. Over het voorkomen van een delier lopen de getallen in de literatuur uiteen door het gebruik van verschillende definities, en grote verschillen in het tijdstip en de manier waarop een delier wordt vastgesteld. Mede gelet op

deze variatie vindt de werkgroep een reductie in het voorkomen van een delier van 25% klinisch relevant. Ook een verkorting van het delier met een dag (24 uur) is een duidelijk meetbaar verschil en van klinisch belang. De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Verder hield de werkgroep voor IC-verblijfsduur en duur van mechanische ventilatie 1 dag aan als klinisch relevant verschil en voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen. Voor incidentie van ernstige bijwerkingen werd de standaardgrens van 25% aangehouden. Voor continue schalen voor kwaliteit van leven en cognitieve functie werd uitgegaan van een grens van 10%.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 7 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over medicamenteuze behandeling ter preventie en behandeling van delier bij patiënten met sepsis en septische shock, gepubliceerd vanaf 1990. Omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar is over delier bij sepsis en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC, hebben wij de literatuuranalyse uitgebreid met ernstig zieke IC-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 298 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 (schijnbare) systematische reviews (SR's) en 15 RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en zeven SR's en twee RCT's definitief geselecteerd. Deze zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn weergegeven in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

De geselecteerde studies beschrijven allemaal patiënten opgenomen op de intensive care (IC) en geclassificeerd als "ICU patients" of "critically ill patients", omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar was over delier tijdens een sepsis, met uitzondering van één RCT (Burkhart, 2014). Er dient te worden opgemerkt dat voor sommige studies beschreven in SR's niet altijd duidelijk was of het profylaxe of behandeling betrof. In zulke gevallen werden de indelingen gevolgd die gemaakt werden in de SR's, en daarvan werden de vooraf door de werkgroep gedefinieerde uitkomstmaten uitgewerkt.

Preventie

In de Cochrane review van Herling (2018) werden twaalf RCT's beschreven met in totaal 3885 patiënten, waarbij delier werd bestudeerd aan de hand van een aantal uitkomstmaten bij diverse behandelingen.

De meta-analyse van Pasin (2014) beschreef incidentie van "delirium, agitation, and/or confusion" in de IC-setting bij "critically ill patients", waarbij dexmedetomidine werd vergeleken met andere middelen in dertien manuscripten met in totaal 3029 patiënten. Alleen de studies waarbij tenminste delier was onderzocht, werden gebruikt in de analyse.

Santos (2017) onderzocht in een SR de effectiviteit van haloperidol profylaxe bij ernstig zieke volwassen patiënten op de IC met een hoog risico op delier, waarin 3 RCT's met in totaal 666 patiënten incidentie van delier beschreven.

Zhang (2019) analyseerde acht RCT's met in totaal 409 patiënten waar profylactische toediening van melatonine of melatonine receptor agonisten werd beschreven bij IC-patiënten, met onder andere als uitkomstmaat incidentie van delier.

- 5 De studie van Rood (2019) is een geregistreerde secundaire analyse van de multicenter gerandomiseerde REDUCE-trial naar kwaliteit van leven op lange termijn na haloperidol profylaxe (3x daags 1 of 2 mg) vergeleken met placebo. Incidentie van delier werd hierin beschreven bij 887 IC-patiënten.
- 10 De gerandomiseerde trial van Burkhart (2014) beschreef de effecten van intraveneus toegediende n-3 vetzuren op markers van hersenschade, evenals op delier incidentie en overleving bij patiënten met sepsis op de IC. De interventiegroep van 25 patiënten (waarvan voor 13 de toediening voortijdig werd beëindigd wegens een te hoge concentratie triglyceriden) werd vergeleken met standaardzorg bij 25 patiënten.

15

Behandeling

- De SR van Al-Qadheeb (2014) beschreef (de relatie tussen) duur van delier en mortaliteit op de ICU. Zeventien interventies met in totaal 2.849 patiënten beschreven deze uitkomstmaten. In de huidige analyse zijn alleen de dertien farmacologische interventies beschreven.
- 20

Preventie en behandeling

- Flükiger (2018) beschreef preventie (25 RCT's) en behandeling (drie RCT's) van delier op de IC en vergeleek dexmedetomidine met placebo of andere middelen voor de uitkomstmaat incidentie van delier. In een studie werd de duur van delier vergeleken tussen dexmedetomidine en placebo.
- 25

- In de meta-analyse van Zayed (2019) werd haloperidol vergeleken met placebo voor preventie en behandeling van delier op de IC. Zes RCT's met 2552 patiënten beschreven incidentie van delier, mortaliteit, verblijfsduur op de IC en ernstige bijwerkingen.
- 30

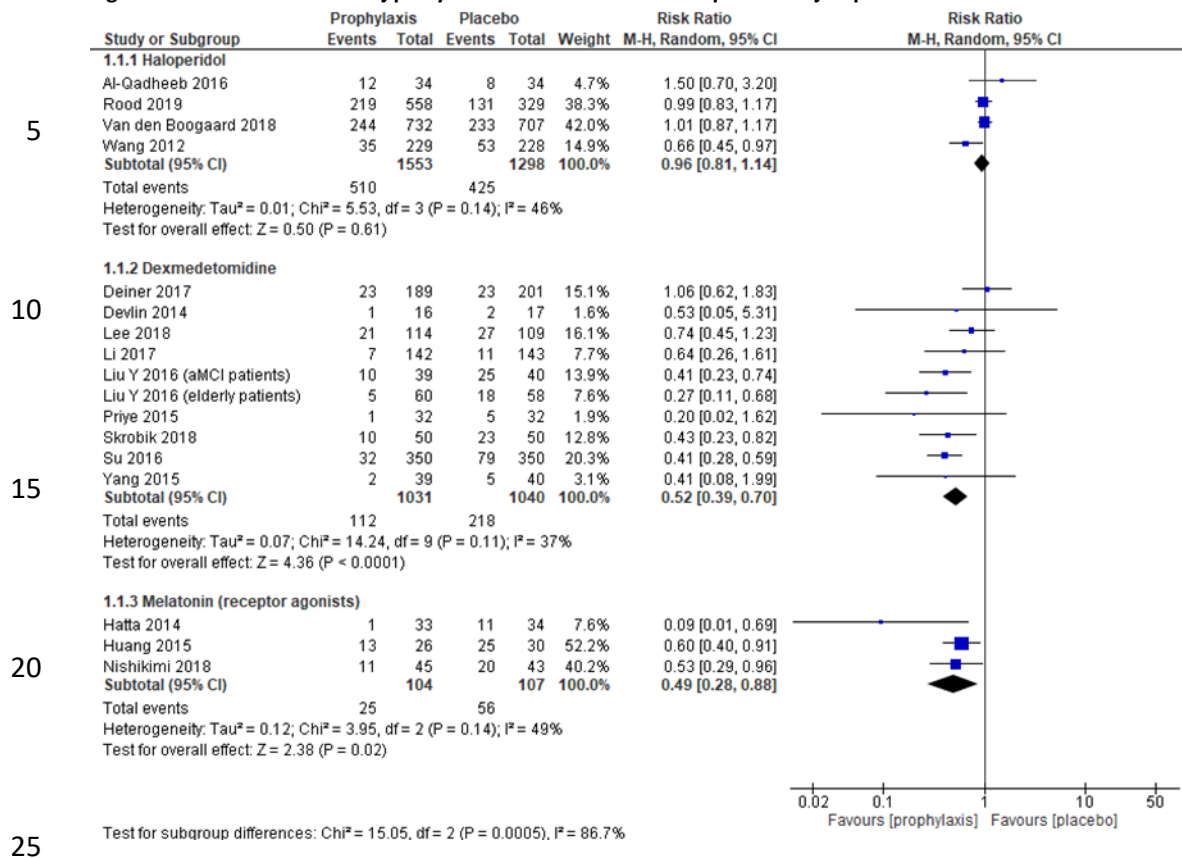
Resultaten

1. Medicamenteuze behandeling om een delier te voorkomen

1.1. Incidentie van delier

- 35 Incidentie van delier werd door een aantal studies (Flükiger, 2018; Herling, 2018; Santos, 2017; Zayed, 2019; Zhang, 2019; Rood, 2019) beschreven, waarbij verschillende middelen werden vergeleken met placebo (figuur 9.1) en waarbij dexmedetomidine werd vergeleken met andere middelen (figuur 9.2). Op basis van vier studies werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen haloperidol (1553 patiënten) en placebo (1298 patiënten), met een
- 40 relatief risico (RR) op delier van 0,96 (95% BI 0,81 tot 1,14). Daarentegen werd op basis van negen studies wel een klinisch relevante vermindering van delierincidentie gevonden bij dexmedetomidine (1031 patiënten) vergeleken met placebo (1040 patiënten), met een RR van 0,52 (95% BI 0,39 tot 0,70). In een klein aantal patiënten werd een lagere incidentie van delier gevonden bij melatonine en melatonine receptor agonisten (104 patiënten) ten
- 45 opzichte van placebo (107 patiënten) met een RR van 0,49 (95% BI 0,28 tot 0,88).

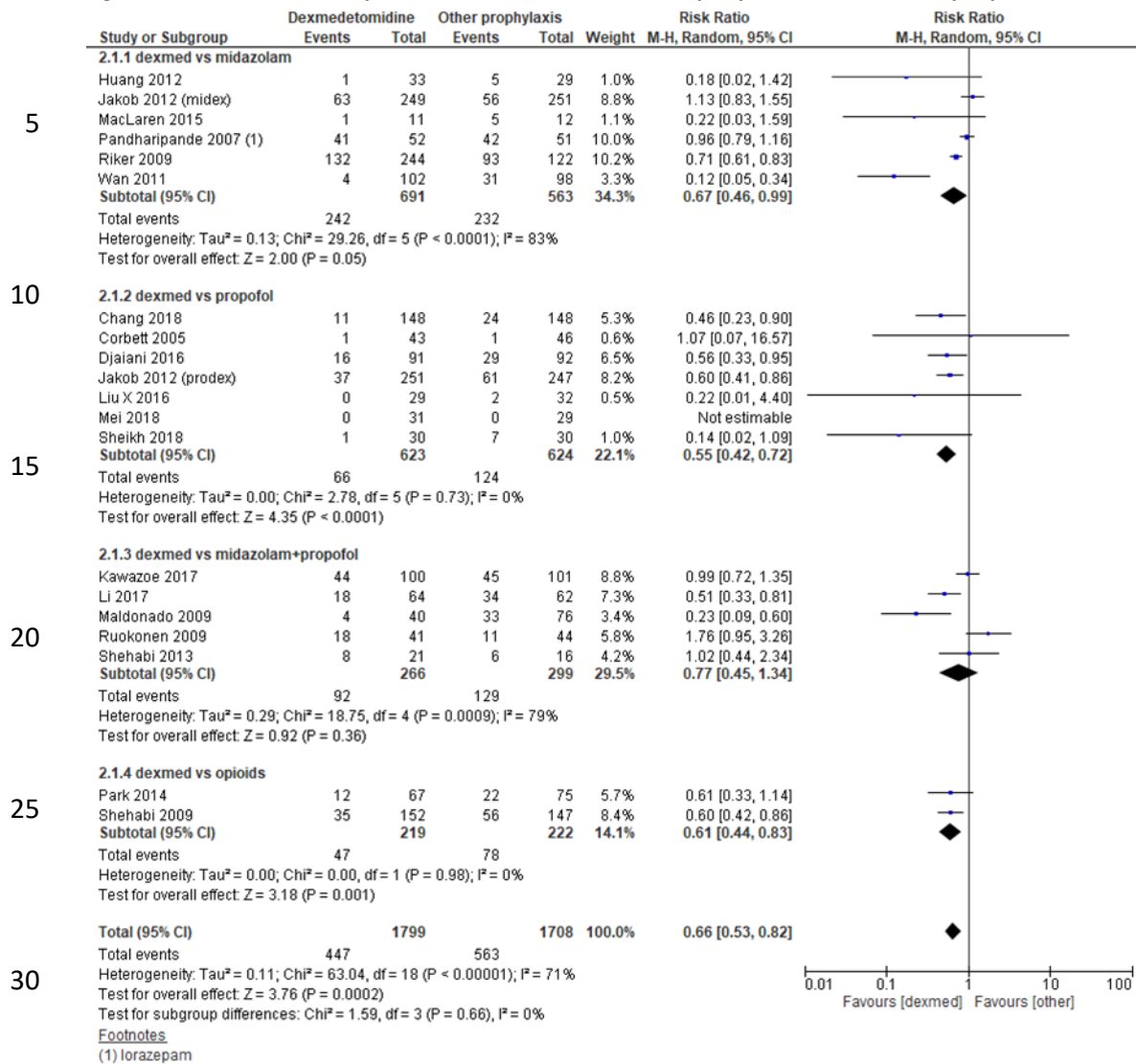
Figuur 9.1 Delier incidentie bij profylactische medicatie versus placebo bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Flükiger, 2018; Herling, 2018; Santos, 2017; Zayed, 2019; Zhang, 2019; Rood, 2019.

- 30 Bij dexmedetomidine werd een lagere incidentie van delier gevonden ten opzichte van andere middelen, met een RR van 0,66 en een 95% BI van 0,53 tot 0,82, bij 1799 versus 1708 patiënten in 20 studies (Flükiger, 2018; Pasin, 2014). Vergeleken met midazolam (RR 0,67; 95% BI 0,46 tot 0,99; 6 studies met 474 patiënten), propofol (RR 0,55; 95% BI 0,42 tot 0,72; 7 studies met 1247 patiënten) en opiaten (RR 0,61; 95% BI 0,44 tot 0,83; 2 studies met 441 patiënten) en midazolam gecombineerd met propofol (RR 0,77; 95% BI 0,45 tot 1,34; vijf studies met 365 patiënten) waren deze verschillen klinisch relevant. In de studie naar het effect van n-3 vetzuren bij patiënten met sepsis vond Burkhart (2014) een RR op delier van 0,95 (95% BI 0,66 tot 1,38) bij 21 versus 20 patiënten. Dit verschil is niet klinisch relevant.
- 40 In deze richtlijn is ook een module over sedatie opgenomen. In de literatuuranalyse van de betreffende modules (werden studies geïnccludeerd die dexmedetomidine gebruikten met als doel te sederen, waarbij delier werd gerapporteerd als complicatie. Door het verschil in vraagstelling zijn de geïnccludeerde studies tussen de huidige module en de sedatie modules niet gelijk en daarmee zijn ook de conclusies enigszins verschillend.

Figuur 9.2 Delier incidentie bij dexmedetomidine versus andere profylactische medicatie bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit;
CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Flükiger, 2018; Pasin, 2014

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gebaseerd op RCT's en start derhalve hoog. Voor de uitkomstmaat incidentie van delier is afgewaardeerd met één niveau tot redelijk vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) voor de vergelijkingen tussen haloperidol versus placebo en dexmedetomidine versus placebo. Voor de vergelijking tussen dexmedetomidine en andere middelen is met nog een niveau afgewaardeerd tot laag vanwege overschrijding van de grenzen van klinische relevantie.

Voor de vergelijking tussen melatonine (receptor agonisten) versus placebo is afgewaardeerd tot laag vanwege bestudeerde populatie (indirect bewijs) en de beperkte populatieomvang (imprecisie). Voor de vergelijking tussen n-3 vetzuren en controle werd afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege de kleine onderzoekspopulatie (imprecisie) en voor beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

1.2. Ernstige bijwerkingen

In de SR van Flükiger (2018) zijn bijwerkingen beschreven, maar met de opmerking dat deze niet systematisch zijn onderzocht en als exploratief moeten worden beschouwd. Er wordt geconcludeerd dat dexmedetomidine vergeleken met standaard sedativa het risico op bradycardie (RR 2,05; 95% BI 1,31 tot 3,22; I^2 36%) en hypotensie (RR 1,26; 95% BI 1,04 tot 1,54; I^2 9%) verhoogt, maar gedetailleerde informatie over de vergelijking is niet weergegeven.

Bewijskracht van de literatuur

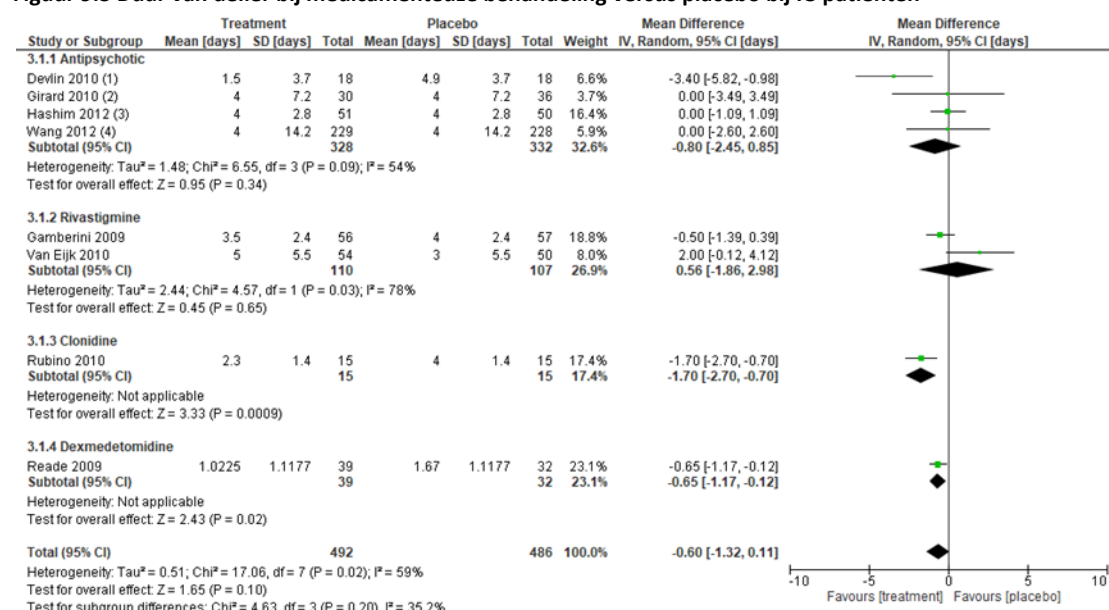
Voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen is afgewaardeerd met drie niveaus tot zeer laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs), vanwege het beperkte aantal events (imprecisie) en vanwege het risico op bias door de beperkte informatie en het ontbreken van een systematische zoekstrategie.

2. Medicamenteuze behandeling om een delier te behandelen

2.1. Duur van delier

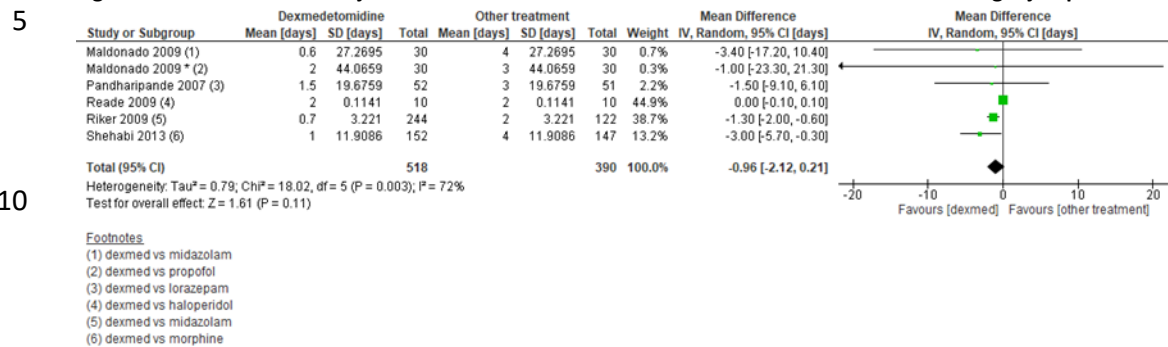
Een aantal SR's beschreef medicamenteuze behandeling van delier en hanteerde daarbij duur van delier als uitkomstmaat. Diverse vormen van medicatie werden vergeleken met placebo (figuur 9.3). Daarnaast werd dexmedetomidine vergeleken met andere sedatiemiddelen (figuur 9.4). Op basis van de SR's van Al-Qadheeb (2014) en Flükiger (2018) werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen medicamenteuze behandeling en placebo, met een gemiddeld verschil van 0,60 dagen (95% BI -1,32 tot 0,11) in het voordeel van medicatie in 8 studies met in totaal 978 patiënten. Wanneer naar afzonderlijke middelen gekeken werd, dan verminderden quetiapine (gemiddeld verschil -3,40 dagen; 95% BI -5,82 tot -0,98; 18 patiënten per groep), clonidine (gemiddeld verschil -1,70 dagen; 95% BI -2,70 tot -0,70; 15 patiënten per groep) en dexmedetomidine (gemiddeld verschil -0,65 dagen; 95% BI -1,17 tot -0,12; 39 versus 32 patiënten) duur van delier, maar dit waren enkele studies met zeer kleine patiëntaantallen (15 tot 39 per groep). In 6 trials met in totaal 908 patiënten (Al-Qadheeb, 2014) werd dexmedetomidine vergeleken met andere medicatie en was het gemiddeld verschil 0,96 dagen (95% BI -2,12 tot 0,21) in het voordeel van eerstgenoemde, maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Figuur 9.3 Duur van delier bij medicamenteuze behandeling versus placebo bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Al-Qadheeb, 2014; Flükiger, 2018

Figuur 9.4 Duur van delier bij dexmedetomidine versus andere medicamenteuze behandeling bij IC-patiënten



15 Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Al-Qadheeb (2014)

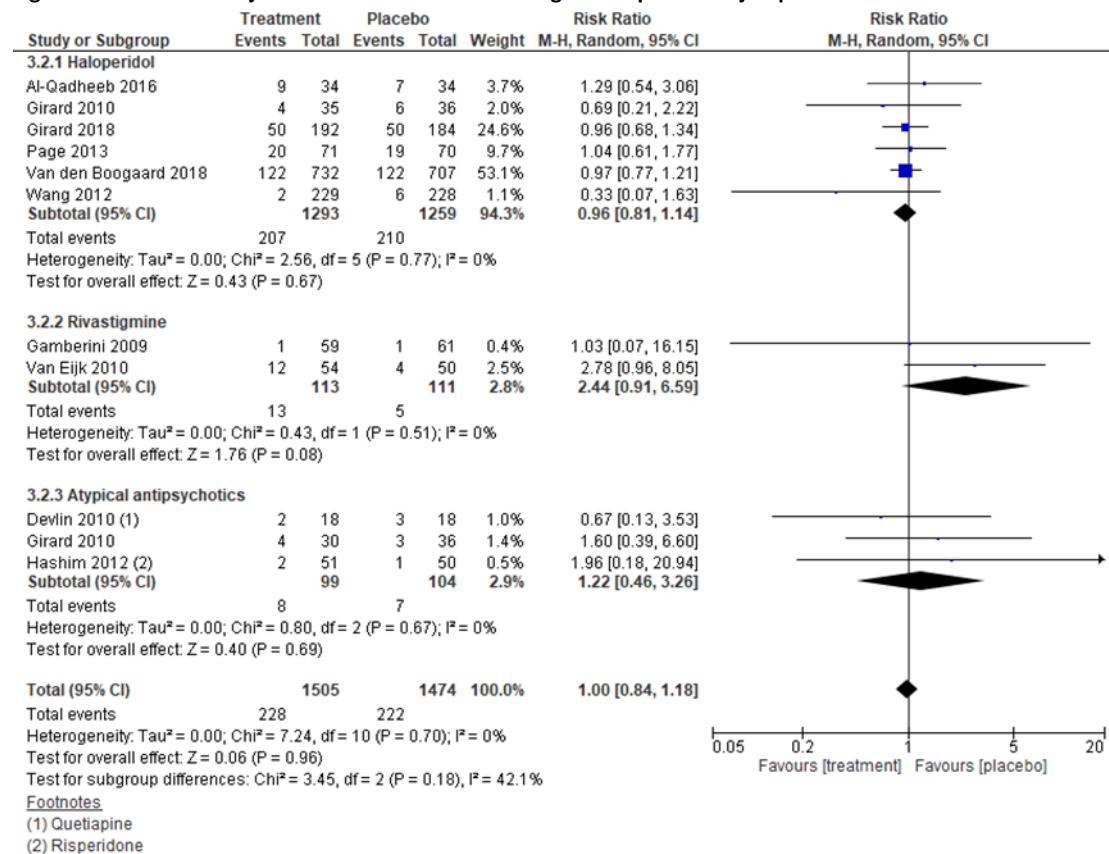
Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat duur van delier is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en vanwege een beperkte populatieomvang (imprecisie).

2.2. Mortaliteit

Een aantal studies rapporteerde mortaliteit als uitkomstmaat bij medicamenteuze behandeling van delier bij IC-patiënten, waarbij geen significante verschillen werden gevonden. Zayed (2019) beschreef studies die medicamenteuze behandeling vergeleek met placebo. In elf studies met in totaal 1505 behandelde en 1474 controlepatiënten werd geen verschil gevonden, met een RR van 1,00 en een 95% BI van 0,84 tot 1,18 (figuur 9.5). In zes studies naar haloperidol met 1293 versus 1259 patiënten werd een RR ten opzichte placebo gevonden van 0,96 (95% BI 0,81 tot 1,14). In twee studies naar rivastigmine met in totaal 224 patiënten werd een RR gevonden van 2,44 ten opzichte van placebo (95% BI 0,91 tot 6,59). Drie trials bestudeerden atypische antipsychotica en vonden bij 203 patiënten een RR van 1,22 (95% BI 0,46 tot 3,26). Daarnaast beschreef een trial mortaliteit bij ziprasidone ten opzichte van haloperidol en vond een RR van 1,17 (95% BI 0,32 tot 4,27) bij 30 versus 35 patiënten (Al-Qadheeb, 2014).

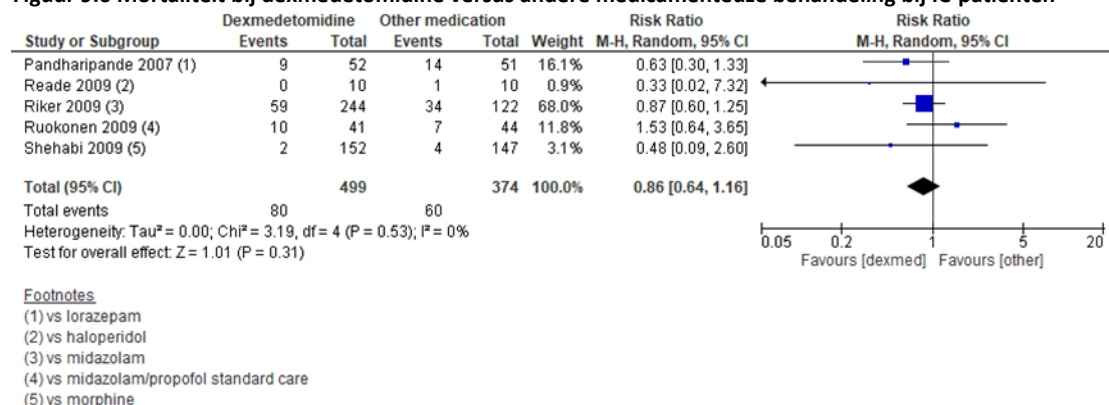
Figuur 9.5 Mortaliteit bij medicamenteuze behandeling versus placebo bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval. Bronnen: Zayed (2019)

Vijf studies vergeleken dexmedetomidine (499 patiënten) met andere medicatie (374 patiënten) en vonden een RR op mortaliteit van 0,86 met een 95% BI van 0,64 tot 1,16 in het voordeel van dexmedetomidine (figuur 6). Dit verschil was niet significant (Al-Qadheeb, 2014).

Figuur 9.6 Mortaliteit bij dexmedetomidine versus andere medicamenteuze behandeling bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval. Bron: Al-Qadheeb (2014)

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat mortaliteit bij de vergelijking van medicamenteuze behandeling versus placebo is afgewaardeerd met één niveau tot redelijk vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs), en voor de vergelijking van dexmedetomidine versus andere

medicamenteuze behandeling met twee niveaus tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en vanwege een beperkte populatieomvang (imprecisie).

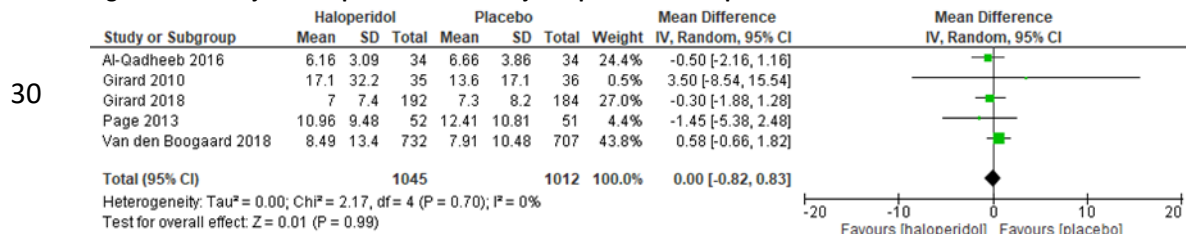
2.3. Intensive-careverblijfsduur

5 Verbljfsduur op IC werd in verschillende studies (figuur 9.7). Zayed (2019) vond geen verschillen tussen haloperidol en placebo (figuur 9.7) in vijf studies met 1045 versus 1012 patiënten (gemiddeld verschil 0.00; 95% BI -0,82 tot 0,83). Flükiger (2018) gaf een overzicht van verbljfsduur op de IC bij dexmedetomidine vergeleken met verschillende andere medicatie, maar zonder de afzonderlijke studiedata weer te geven. Dit bemoeilijkt het
10 bepalen van de verdeling van de data en van de bewijskracht van de conclusies. In vijf datasets van in totaal 1508 patiënten werd geen verschil gevonden tussen dexmedetomidine en placebo (gemiddeld verschil -0,03; 95% BI -0,08 tot 0,01). Ook tussen dexmedetomidine en opiaten werd geen verschil gevonden (gemiddeld verschil 0,03; 95% BI -0,26 tot 0,33), in twee datasets met in totaal 441 patiënten. Daarentegen werd in 11
15 datasets met in totaal 1983 patiënten een kortere verbljfsduur op IC gevonden bij behandeling met dexmedetomidine vergeleken met standaard sedatie (gemiddeld verschil -1,29 dagen; 95% BI -2,15 tot -0,42). De statistische heterogeniteit in deze vergelijking was met 82% hoog.

20 Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat verbljfsduur op de IC is afgewaardeerd met één niveau tot redelijk vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) voor de vergelijking tussen haloperidol en placebo. Voor de vergelijking tussen dexmedetomidine met andere middelen werd met twee niveaus afgewaardeerd tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en
25 vanwege een beperkte onderzoekspopulatie (imprecisie).

Figuur 9.7 Verbljfsduur op intensive care bij haloperidol versus placebo



35 **Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Zayed (2019)**

2.4. Ziekenhuisverblijfsduur

40 Verbljfsduur in het ziekenhuis werd niet beschreven in de geïncludeerde studies.

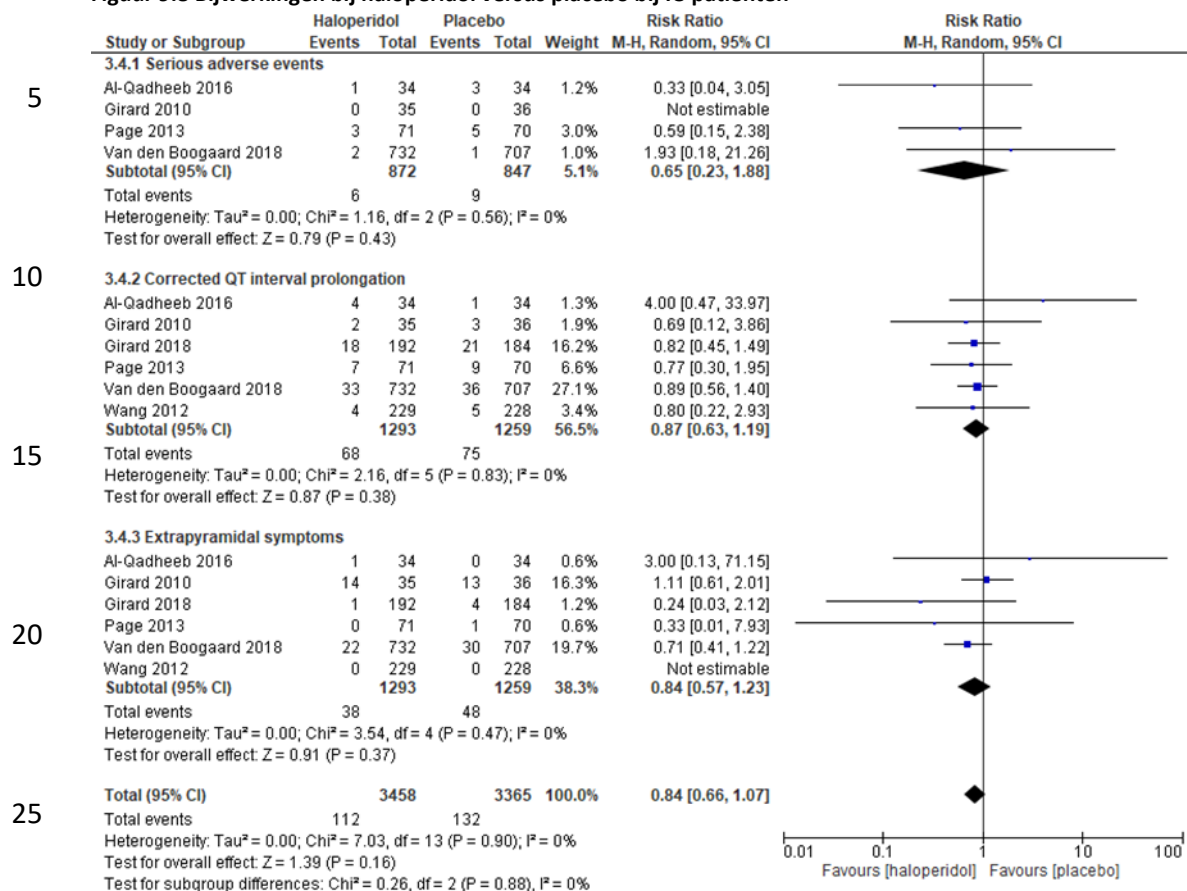
Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het ontbreken van data kon de bewijskracht niet worden bepaald voor ziekenhuisverblijfsduur.

45 2.5. Ernstige bijwerkingen

Zayed (2019) analyseerde bijwerkingen bij gebruik van haloperidol vergeleken met placebo in 6 studies (figuur 9.8). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen op het gebied van “serious adverse events” (RR 0,65; 95% BI 0,23 tot 1,88; 4 studies met 872 versus 847 patiënten), “corrected QT-interval prolongation” (RR 0,87; 95% BI 0,63 tot 1,19; 6 studies met 1293 versus 1259 patiënten), “extrapyramidal symptoms” (RR 0,84; 95% BI 0,57 tot 1,23; 6 studies met 1293 versus 1259 patiënten) of het totaal daarvan (RR 0,84; 95% BI 0,66 tot 1,07).

Figuur 9.8 Bijwerkingen bij haloperidol versus placebo bij IC-patiënten



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Zayed, 2019

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen is afgewaardeerd met twee niveaus tot laag vanwege de bestudeerde populatie (indirect bewijs) en het beperkte aantal events (imprecisie).

2.6. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is niet beschreven in de geïnccludeerde studies bij de behandeling van delier.

2.7. Cognitieve functie

Cognitieve functie is niet beschreven in de geïnccludeerde studies bij de behandeling van delier.

2.8. Duur van mechanische ventilatie

Duur van mechanische ventilatie is niet beschreven in de geïnccludeerde studies bij de behandeling van delier.

Conclusies

Medicamenteuze behandeling om een delier te voorkomen

Redelijk GRADE	Haloperidol profylaxe vermindert waarschijnlijk de incidentie van delier niet ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Flükiger, 2018; Herling, 2018; Santos, 2017; Zayed, 2019; Rood, 2019)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Dexmedetomidine profylaxe vermindert waarschijnlijk de incidentie van delier ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Flükiger, 2018; Pasin, 2014)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Dexmedetomidine profylaxe vermindert mogelijk de incidentie van delier ten opzichte van andere sedatiemiddelen (midazolam, propofol, opioïden of midazolam in combinatie met propofol) bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Flükiger, 2018; Pasin, 2014)</i>
-------------------	---

5

Laag GRADE	Melatonine of melatonine receptoragonisten profylaxe vermindert mogelijk incidentie van delier ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bron: (Zhang, 2019)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Intraveneuze toediening van n-3 vetzuren vermindert mogelijk incidentie van delier ten opzichte van standaardbehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bron: (Burkhart, 2014)</i>
-------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of gebruik van dexmedetomidine tot meer bijwerkingen (hypotensie, bradycardie) leidt dan standaardsedativa bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bron: (Flükiger, 2018)</i>
------------------------	--

Medicamenteuze behandeling om een delier te behandelen

Laag GRADE	Medicamenteuze behandeling lijkt de duur van delier niet te verminderen ten opzichte van placebobehandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Al-Qadheeb, 2014; Flükiger, 2018)</i>
-------------------	---

10

Laag GRADE	Behandeling met dexmedetomidine lijkt de duur van delier niet te verminderen ten opzichte van andere medicamenteuze behandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Al-Qadheeb, 2014)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Medicamenteuze behandeling heeft waarschijnlijk geen invloed op mortaliteit ten opzichte van placebo bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bron: (Zayed, 2019)</i>
---------------------------	---

Laag GRADE	Behandeling met dexmedetomidine lijkt geen invloed te hebben op mortaliteit ten opzichte van andere behandeling bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bron: (Al-Qadheeb, 2014)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Medicamenteuze behandeling met haloperidol heeft waarschijnlijk geen invloed op intensive-careverblijfsduur ten opzichte van placebo bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Zayed, 2019)</i>
---------------------------	---

Laag GRADE	Medicamenteuze behandeling met dexmedetomidine verkort mogelijk verblijfsduur op de intensive care ten opzichte van standaardsedatie, maar niet ten opzichte van opiaten en placebo bij patiënten met sepsis. <i>Bron: (Flükiger, 2018)</i>
-----------------------	--

5

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die verblijfsduur in het ziekenhuis rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.
--------------------	---

Laag GRADE	Behandeling van delier met haloperidol lijkt geen invloed te hebben op de incidentie van ernstige bijwerkingen ten opzichte van placebo bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bron: (Flükiger, 2018)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die kwaliteit van leven rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.
--------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die cognitieve functie rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.
--------------------	--

Duur van mechanische ventilatie

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die duur van mechanische ventilatie rapporteren bij actieve behandeling van delier bij patiënten met sepsis of bij intensive-carepatiënten was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomstmaat.
--------------------	---

Overwegingen

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

- 5 Er was onvoldoende literatuur beschikbaar over delier bij volwassen patiënten met een sepsis. De wetenschappelijke onderbouwing werd daarom gebaseerd op delier bij ernstig zieke IC-patiënten. Ook in deze categorie was het aantal geïnccludeerde patiënten beperkt. Voor de hele populatie was geen onderscheid naar leeftijd te maken.
- 10 Voor een delier bij oudere patiënten (> 75 jaar en ouder) of een delier bij patiënten met een dementie opgenomen in het ziekenhuis verwijzen wij naar de herziene richtlijn delier bij volwassenen en ouderen (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina_-_delier_bij_volwassenen_en_ouderen.html). Ook al worden vooral oudere patiënten
- 15 getroffen door een delier, er is in het meeste onderzoek geen onderscheid naar leeftijd gemaakt, zodat alle volwassen zijn geïnccludeerd. Naar de mening van de werkgroep zijn de aanbevelingen en aandachtspunten grotendeels leeftijdsafhankelijk.
- Dat in een richtlijn over sepsis specifiek het delier bij sepsis danwel IC-patiënten wordt
- 20 onderzocht is mede gebaseerd op IC specifieke middelen zoals dexmedetomidine en clonidine.
- Aangezien er veel literatuur is over sedativa zoals dexmedetomidine op de IC, wordt dit in deze richtlijn besproken. Voor het delier bij niet-IC-patiënten wordt daarom verwezen naar
- 25 de geüpdatete richtlijn delier bij volwassenen. Opgemerkt moet worden dat patiënten op een medium-care die niet geïntubeerd zijn of beademend in strikte zin niet voldoen aan IC-criteria waarvoor beide richtlijnen deels van toepassing kunnen zijn.
- Voor haloperidol werd geen bewijs gevonden dat het profylactisch gebruik bij IC-patiënten de incidentie van delier kan verminderen ten opzichte van placebo. Dexmedetomidine kan
- 30 waarschijnlijk wel de incidentie van delier verminderen met bijna 50% ten opzichte van placebo, dit is een klinisch relevant verschil. Dexmedetomidine profylaxe vermindert mogelijk ook de incidentie ten opzichte van andere sedatiemiddelen met 35 tot 50%, zoals midazolam en propofol, en opioïden bij op de intensive care. Dit verschil is mogelijk niet
- 35 klinisch relevant voor midazolam en opioïden, maar wel voor propofol. Dit voordeel van dexmedetomidine geldt niet voor de combinatie van midazolam en propofol. Alle studies zijn uitgevoerd in IC-patiënten, er is niet vermeld in de systematische reviews hoeveel patiënten hiervan sepsis patiënten waren. In de bewijskracht is daarom ook afgewaardeerd voor deze indirecte vergelijking, dit betekent dat de conclusies wat meer onzekerheid
- 40 bevatten.
- Een probleem voor de interpretatie van de beschikbare literatuur is dat dexmedetomidine grotendeels gebruikt werd als anxiolyticum bij patiënten met agitatie en hallucinaties, vergelijkbaar met de dagelijkse praktijk, en niet als sedativum. In de meta-analyse van
- 45 Flükiger (2018) waren studies geïnccludeerd van patiënten met mechanische ventilatie en nachtelijke sedatie. De genoemde sedatiemiddelen werden dus niet altijd gebruikt voor delier preventie. Het is de vraag of deze resultaten impliceren dat alle patiënten op de IC

preventief gesedeerd moeten worden om een delier te voorkomen. De werkgroep is van mening dat genoemde sedativa niet standaard gebruikt moeten worden om een delier te voorkomen, maar dat als er een indicatie is voor het gebruik van sedativa op de IC, dexmedetomidine de voorkeur heeft om een delier te voorkomen.

5

Om de duur van een delier te verkorten of de mortaliteit te verminderen hadden verschillende antipsychotica en rivastigmine geen effect in een meta-analyse op de duur van een delier. Voor het verminderen van onrust, psychotische verschijnselen zoals hallucinaties en/of wanen en angst bij de patiënt kunnen antipsychotica kortdurend gebruikt worden. De richtlijn delier bij volwassenen en ouderen

10

([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina - delier bij volwassenen en ouderen.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina_-_delier_bij_volwassenen_en_ouderen.html)) adviseert bij deze verschijnselen om behandeling met antipsychotica te starten wanneer de patiënt een hoge lijdensdruk heeft en/of een gevaar is voor zichzelf of een ander en/of zijn behandeling in de weg staat (door bijvoorbeeld het uittrekken van infusen/lijnen). Dit advies kan ook op een IC worden gevolgd. In een kleine studie met clonidine werd wel een effect gevonden in de duur van een delier ten opzichte van placebo, maar dit was een studie met slechts 15 patiënten per groep. Er zijn dus onvoldoende aanwijzingen dat clonidine effectief is bij sepsis patiënten. Bij de behandeling van een delier is geen bewijs gevonden dat dexmedetomidine of andere sedativa de duur van een delier kon verkorten.

15

20

Er is geen direct bewijs gevonden dat behandeling met haloperidol of dexmedetomidine de verblijfsduur op een IC kan verkorten. Voor effecten van haloperidol, andere antipsychotica, dexmedetomidine of andere sedativa op cognitieve stoornissen, de duur van de mechanische ventilatie of kwaliteit van leven is geen informatie gevonden bij sepsis- of IC-patiënten in de bestuurd literatuur.

25

Ten aanzien van bijwerkingen, geeft dexmedetomidine met name bradycardie als bijwerking en daarnaast ademhalingsdepressie en hypotensie, propofol geeft hemodynamische consequenties en midazolam geeft bijwerkingen die bij benzodiazepines passen (afhankelijkheid, meer kans op delier en ademhalingsdepressie).

30

In de studies is vaak gestart op het moment dat er sprake was van aanwijzingen voor een delier, onrust of angst, hetgeen in ieder geval een indicatie is tot sedatie voor minimaal 24 uur. Het is niet zo dat standaard bij opname met sepsis gestart wordt met sedatie, dus ook niet met dexmedetomidine.

35

In de richtlijn delier bij volwassenen

([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina - delier bij volwassenen en ouderen.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina_-_delier_bij_volwassenen_en_ouderen.html)) wordt onderscheid gemaakt naar drie motore subtypes van delier; hyperactief delier, hypoactief delier en een gemengd type. Deze verdeling naar subtypes van een delier is in dit hoofdstuk over een delier bij sepsis niet gebruikt, omdat deze informatie in de literatuur ontbreekt. Volgens de recente literatuur dient een hypoactief delier niet medicamenteus behandeld te worden, dus ook niet met dexmedetomidine.

40

45

Studies voor de IC-patiënten zijn bij te verwachten sedatie behoefte van > 24 uur. Er zijn ook studies bij cardiale patiënten die perioperatief en kortdurend postoperatief behandeld zijn. Wanneer de indicatie voor sedatie vervalt, dient zo snel mogelijk gestaakt te worden met de sedatie.

50

Sedatie van alle patiënten ter preventie van een delier is niet wenselijk. Sedatie geeft op zich een verhoogde kans op complicaties zoals delier, polyneuropathie, verlengde opname- en beademingsduur, verhoogde kans op morbiditeit en mogelijk mortaliteit, hogere kosten en mogelijk zelfs infectie.

5

De werkgroep vindt dat dexmedetomidine niet op verpleegafdelingen moet worden gebruikt in de preventie van delier.

10 Melatonine gaf veelbelovende resultaten, met een afname in delierincidentie van 50%, maar bij een beperkt aantal patiënten en met een zeer breed betrouwbaarheidsinterval. Daarbij is melatonine erg lastig te doseren. Vooralsnog geven deze bevindingen onvoldoende aanleiding om het gebruik te overwegen in de Nederlandse zorg en moeten aanvullende studies worden afgewacht.

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

Het optreden van een delier als complicatie bij een sepsis, heeft grote impact voor de patiënt en diens partner, familie of mantelzorgers. Voor de meeste patiënten is een delier een angstige en vreemde ervaring die zij niet meer mee willen maken. Ook kan een delier als erg ontluisterend worden ervaren. Daarnaast zijn er langere termijn gevolgen, zoals een
20 blijvende cognitieve verslechtering (Girard, 2010; Inouye, 2016 Pandharipande, 2013; Wolters, 2014). Het is voor een patiënt erg belangrijk als een delier voorkomen kan worden, door zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze maatregelen.

25 De voorkeuren van de patiënt voor een behandeling zijn niet onderzocht, maar het principe van dexmedetomidine is dat je net voldoende in slaap bent als je niet geprikkeld wordt en wakker bent bij aanspreken/handelingen. Over het algemeen wordt dit door de patiënt als prettig ervaren en beleven zij het delier beduidend minder. Andere sedativa worden niet ervaren tijdens de behandeling zelf, want die patiënten worden meestal pas weer wakker als de dosering gestaakt is, maar het nog uitgewerkt moet worden uit het lichaam.

30

Kosten (middelenbeslag)

Het voorkomen of beperken van een delier is kostenbesparend. Tot 2020 was dexmedetomidine nog onder patent, de prijs per ampul (generiek) is sindsdien fors gedaald waardoor het prijsverschil per behandeldag ten opzichte van de andere middelen nog
35 slechts enkele euro's bedraagt, en derhalve geen rol speelt in de keuze van het medicament. Er zijn aanwijzingen dat met dexmedetomidine, indien gebruikt als sedativa, de incidentie van een delier wordt verminderd. Dit heeft een direct voordeel voor de patiënt en kan mogelijk cognitieve stoornissen op lange termijn voorkomen, en daarmee kostenbesparend zijn.

40

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn momenteel geen nieuwe effectieve behandelingen beschikbaar om een delier bij IC-patiënten te voorkomen. Het gebruik van benzodiazepines moet zoveel mogelijk worden voorkomen omdat deze middelen geassocieerd zijn met een delier.

45

Indien er een indicatie is voor het gebruik van sedativa wegen de meerkosten van dexmedetomidine op tegen de mogelijke reductie van de incidentie van een delier op een IC.

Aanbevelingen

50 ***Aanbeveling-1***

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

In de dagelijkse praktijk zal de keuze vooral gebaseerd worden op de mate van evidence enerzijds en de kosten, beschikbaarheid en bijwerkingen anderzijds. Vanwege onvoldoende literatuur over een delier bij volwassen patiënten met een sepsis is de wetenschappelijke onderbouwing gebaseerd op delier bij volwassen IC-patiënten. Voor preventie en behandeling van een delier bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis maar buiten de IC verwijzen wij naar de herziene richtlijn delier bij volwassenen en ouderen (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/startpagina_-_delier_bij_volwassenen_en_ouderen.html). Voor haloperidol werd geen bewijs gevonden dat het profylactisch gebruik de incidentie van delier kan verminderen bij IC-patiënten ten opzichte van placebo. Dexmedetomidine kan waarschijnlijk wel de incidentie van delier verminderen met bijna 50% ten opzichte van placebo, dit is een klinisch relevant verschil. Dexmedetomidine profylaxe vermindert mogelijk ook de incidentie ten opzichte van andere sedatiemiddelen met 35 tot 50%, zoals midazolam en propofol, en opioïden bij op de intensive care. Dit verschil is mogelijk niet klinisch relevant voor midazolam en opioïden, maar wel voor propofol. Benzodiazepines zijn geassocieerd met het ontstaan van een delier en het gebruik van deze middelen moet zoveel mogelijk worden voorkomen.

Preventie

Start geen haloperidol om een delier te voorkomen bij patiënten op een IC met een sepsis.

Wees terughoudend met het gebruik van benzodiazepines vanwege de associatie met delier en weeg hierbij de voor- en nadelen van het gebruik zorgvuldig af.

Overweeg dexmedetomidine bij patiënten met een sepsis op een IC waarbij sedatie geïndiceerd is, om de kans op een delier te verminderen.

Voor de medicamenteuze preventie van een delier buiten de IC verwijzen wij naar de richtlijn delier bij volwassenen en ouderen.

Aanbeveling-2

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

Vanwege onvoldoende literatuur over een delier bij volwassen patiënten met een sepsis is de wetenschappelijke onderbouwing gebaseerd op delier bij volwassen IC-patiënten. Voor haloperidol en andere antipsychotica, werd geen bewijs gevonden dat het gebruik de ernst en duur van een delier kan verminderen bij IC-patiënten ten opzichte van placebo. Ook heeft haloperidol waarschijnlijk geen invloed op de verblijfsduur op de intensive care. Los van een delier kunnen er situaties zijn waarbij patiënt toch behandeld moet worden met antipsychotica om psychotische verschijnselen te onderdrukken. Ook rivastigmine was niet effectiever dan placebo op de duur van een delier. Dexmedetomidine, clonidine en quetiapine kunnen mogelijk de duur van een delier iets verminderen, maar dit is beschreven in een beperkt aantal studies met zeer kleine patiëntaantallen. Dexmedetomidine heeft waarschijnlijk geen effect op mortaliteit. Mogelijk kan medicamenteuze behandeling met dexmedetomidine de verblijfsduur op de intensive care verkorten. Van haloperidol, andere antipsychotica en rivastigmine is dit effect op de opname duur op een intensive care niet gevonden. Er werden geen effecten gevonden van haloperidol op ernstige bijwerkingen, verlenging QT-interval, en extrapiramidale symptomen bij IC-patiënten. De kwaliteit van leven, cognitie en duur van de mechanische ventilatie bij een delier bij IC-patiënten zijn onvoldoende beschreven in de bestuurd literatuur.

Behandeling

Start niet met een antipsychoticum, zoals haloperidol, risperidone, quetiapine, ziprasidone of rivastigmine om een delier te behandelen bij patiënten met een sepsis op een IC, tenzij er sprake is van een ernstige mate van onrust en/of psychotische verschijnselen zoals hallucinaties. Overweeg in dat geval het kortdurend gebruik van dexmedetomidine en/of een antipsychoticum.

Voor de medicamenteuze behandeling van een delier buiten de IC verwijzen wij naar de richtlijn delier bij volwassenen en ouderen.

Literatuur

- 5 Al-Qadheeb NS, Balk EM, Fraser GL, et al. Randomized ICU trials do not demonstrate an association between interventions that reduce delirium duration and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1442-1454. doi:10.1097/CCM.0000000000000224.
- 10 Burkhart CS, Dell-Kuster S, Siegemund M, et al. Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence of sepsis-associated delirium in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6):689-700. doi:10.1111/aas.12313.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- 15 Flükiger J, Hollinger A, Speich B, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):92. Published 2018 Sep 20. doi:10.1186/s13613-018-0437-z.
- 20 Girard T.D, Jackson, J.C. Pandharipande, P.P.; Pun, B.T.; Thompson, J.L.; Shintani, A.K.; Gordon, S.M.Canonico, A.E.; Dittus, R.S.; Bernard, G.R.; et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010;38,1513–1520.
- Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009783. Published 2018 Nov 23. doi:10.1002/14651858.CD009783.pub2.
- 25 Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, et al. The shortterm and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement* 2016;12(7):766–75.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369(14):1306–16.
- 30 Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(6):1459-1466. doi:10.1053/j.jvca.2014.03.010.
- Rood PJT, Zegers M, Slooter AJC, et al. Prophylactic Haloperidol Effects on Long-term Quality of Life in Critically Ill Patients at High Risk for Delirium: Results of the REDUCE Study. *Anesthesiology*. 2019;131(2):328-335. doi:10.1097/ALN.0000000000002812.
- 35 Santos E, Cardoso D, Neves H, Cunha M, Rodrigues M, Apóstolo J. Effectiveness of haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk of delirium: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2017;15(5):1440-1472. doi:10.11124/JBISRIR-2017-003391.
- 40 Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014;18(3):1–7.

- Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, et al. Haloperidol for the management of delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2019;50:280-286. doi:10.1016/j.jcrc.2019.01.009.
- 5 Zhang Q, Gao F, Zhang S, Sun W, Li Z. Prophylactic use of exogenous melatonin and melatonin receptor agonists to improve sleep and delirium in the intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath*. 2019;23(4):1059-1070. doi:10.1007/s11325-019-01831-5.

Bijlagen bij module 9.1

Evidencetabellen

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

Research question: What is the optimal pharmacological prophylaxis and treatment of delirium?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Herling, 2019 Cochrane SR	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to April 2018</i> A: Abdelgalel, 2016 B: Page 2013; C: Pandharipande 2007 D: Van den Boogaard 2018; <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: ICU, Egypt B: Single-centre, general mixed medical-surgical ICU, UK C: Dual-centre, Medical and	<u>Inclusion criteria SR:</u> RCTs with patients 18 years and older treated in ICU. <u>Exclusion criteria SR:</u> Non-randomized controlled trials, controlled before-and-after trials, historically-controlled trials and cohort studies. Patients from cardiac ICUs The SR included 12 studies, 4 of which described pharmacological interventions	Any intervention, pharmacological or otherwise, aiming to prevent ICU delirium A: dexmedetomidine continuous intravenous infusion of 0.2 to 0.7 µg/kg/hour preceded by a loading dose of 1.0 µg/kg intravenously over 10 minutes if needed or haloperidol continuous intravenous infusion of 0.5 to 2 mg/hour preceded by a loading dose of 2.5 mg intravenously over 10 minutes if needed. B: intravenous haloperidol 2.5 mg every eight hours C: sedation with dexmedetomidine as needed or for a maximum of 120 hours	Standard ICU care defined as not providing any therapy specifically aimed at preventing ICU delirium or placebo, or both. A: Placebo: normal saline continuous intravenous infusion (2 to 8 mL/hour) and loading dose (10 mL) over 10 minutes if needed; B: placebo; C: sedation with lorazepam for up to 120 hours; D: placebo (saline intravenously 3 times daily).	<u>End-point of follow-up:</u> A: Hospital release B: 28 days C: Hospital release D: 90 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: None; B: 1 lost to follow up and 1 discontinued intervention; C: 3 were withdrawn by family and accounted for; D: 3 + 2 + 2 participants did not receive treatment.	<u>Prevention: Delirium incidence</u> RR, (95% CI) A: Dexmed versus halo 0.30 (0.09 to 0.98) P = 0.047, n = 60. Dexmed versus placebo 0.23 (0.07 to 0.73) P = 0.01, n = 60. B: not reported C: Dexmed versus lora 0.96 (0.76 to 1.16) P = 0.65, n = 103 D: halo versus placebo 1.01 (0.87 to 1.17), P=0.88 <u>Prevention: Serious adverse events</u> A: bradycardia occurred significantly more in dexmedetomidine group (8 patients) than in haloperidol group (2 patients) and placebo group (1 patient). 2	A: small study, few events, low APACHE II score

	surgical ICU at a tertiary centre, USA D: Multicentre, 21 ICUs at university hospitals, teaching and non-teaching hospitals, the Netherlands <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> A: Funding not stated and conflict of interest not declared B: Funding by National Institute for Health Research, UK Intensive Care Foundation. VJP has received honoraria from Orion; EWE from Hospira, Orion and Abbott; and DFM and GDP are co-directors of Research for	in line with the PICO <u>Population characteristics:</u> Both intubated and non-intubated participants. ICU participants from medical and surgical ICUs as well as mixed ICUs. A: 18 years and older; Need for non-invasive ventilation due to acute exacerbation of acute respiratory failure in COPD; Acute hypoxaemic cardiogenic pulmonary oedema; Postoperative respiratory failure B: Critically ill patients (≥ 18 years) demanding mechanical	D: haloperidol 2 mg three times daily intravenously (1 mg group not included in SR)			patients in haloperidol group developed prolonged QTc-interval (> 500ms). No patients in both placebo and dexmedetomidine groups developed prolonged QTc interval. Three patients developed arrhythmia in haloperidol group compared to 2 patients in both dexmedetomidine and placebo groups. Hypotension occurred in 4 patients in dexmedetomidine group while hypotension occurred in 3 patients in both haloperidol and placebo groups B: Oversedation was found in 11 patients in the haloperidol group, 6 patients in the placebo group, serious adverse events were 3 reported incidents in the intervention group (fast atrial fibrillation with hypotension (n = 1), readmission to ICU with sepsis (n = 1), failed extubation (n = 1)) and 5 in placebo group (apnoea post treatment for agitation (n = 1),	
--	--	--	---	--	--	--	--

	the UK Intensive Care Foundation. C: PP, DH, MM, TG, BP have received research grants/honoraria from Hospira. EE has received grants and honoraria from Hospira, Pfizer and Eli Lilly and Aspect Medical Systems. D: Funded partly by the ZonMw programme (dossier no 836031004). They had no influence on study design, conduct or publication. Dr Brüggemann reported that he received grant support and consultancy and speaker fees from Pfizer, Merck, Sharp, & Dohme,	ventilation within 72 hours of admission. C: Adult, medical and surgical ICU patients requiring mechanical ventilation > 24h. D: Adult patients 18 years or older who were delirium free and with an expected ICU stay of more than 2 days. <u>N, mean age, sex:</u> A: N=90 (30/30/30), 50 years, 74% male B: N=142 (71/70), 68 years, 58% male C: N=106 (52/51), 60 years, 52% male D: N=1789 (353*/734/706), 67 years, 63% male				readmission to ICU with sepsis (n = 1), failed extubation (n = 3) C: Seizures were reported for 2 in the dexmedetomidine group and 1 in the lorazepam group and self-extubation was reported for 4 in the dexmedetomidine group compared to 2 in the lorazepam group. One in each group experienced bradycardia HR < 40 /minute at some point during the 120-hour study drug protocol D: Serious adverse events were reported, 3 patients died, 1 in each group. The events were judged to be unrelated to the study medication. 2 patients in the 1 mg haloperidol group and 1 patient in the 2mg haloperidol group developed monomorphic ventricular tachycardia, 1 patient in the 2 mg haloperidol group developed refractory shock, 1 patient in the placebo group developed a suspected malignant	
--	--	---	--	--	--	--	--

	Astellas, and Gilead.	* not included in results SR Groups were comparable at baseline.				neuroleptic syndrome event.	
Santos, 2017	SR and meta-analysis of clinical studies <i>Literature search up to October 2015</i> A: Al-Qadheeb, 2016 B: Wang, 2012 <u>Study design:</u> RCT and cohort studies (only RCTs included in table) <u>Setting and Country:</u> A: ICU (two medical and one surgical) of the Academic Medical Center, Tufts Medical Center, USA; B: ICU of two large tertiary teaching	<u>Inclusion criteria SR:</u> Studies that assessed the effectiveness of haloperidol prophylaxis with any dosage in preventing delirium in adult patients in an ICU. Patients with a predicted high risk of delirium (as identified by validated screening instruments for delirium), aged 18 years or over, and in hospital settings (ICUs only). <u>Exclusion criteria SR:</u> Patients with a history of	<u>Haloperidol prophylaxis</u> A: Patients received 1 mg of haloperidol IV every 6 hr until delirium occurred (Intensive Care Delirium Screening Checklist ≥ 4 with psychiatric confirmation), 10 days of therapy had elapsed, or ICU discharge. B: Bolus injection of 5 mL (0.5 mg haloperidol), followed by continuous infusion at a rate of 1 mL/hr (0.1 mg/hr haloperidol). Trial medication was started within 1 hr after enrollment and continued for 12 hrs.	<u>Placebo</u> A: Patients received 0.2 mL of 5% dextrose in water every 6 hours until delirium occurred (Intensive Care Delirium Screening Checklist ≥ 4 with psychiatric confirmation), 10 days of therapy had elapsed, or ICU discharge. B: Bolus injection of 5 mL (normal saline), followed by continuous infusion at a rate of 1 mL/hr (0.1 mg/hr placebo). Placebo medication was identical in appearance to the active drug. Trial medication was started within 1 hr after enrollment and continued for 12 hrs.	<u>End-point of follow-up:</u> A: ICU release B: Hospital release <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> The outcomes of people who withdrew were not described and included in the analysis.	<u>Prevention: Delirium incidence</u> RR (95% CI): A: halo 12/34, 35.3% Placebo 8/34, 23.5% P=0.287. Delirium was assessed by Intensive Care Delirium Screening Checklist with psychiatric confirmation. B: halo 35/229, 15.3% placebo 53/228, 23.2% p=0.031. Incidence in the first 7 days. Delirium was assessed by level of sedation (Richmond Agitation Sedation Scale) and level of confusion (Confusion Assessment Method for the ICU). <u>Prevention: Serious adverse events</u> Not reported in SR	

	hospitals, China.	concurrent antipsychotic medication use were excluded. <u>Population characteristics:</u> A: Mechanically ventilated patients with sub-syndromal delirium without complicating neurologic conditions, cardiac surgery, or requiring deep sedation. B: Patients 65 years or older who were admitted to the ICU after non-cardiac surgery. <u>N, mean age, sex:</u> A: N=68 (34/34), 60 years, sex not reported B: N=457 (229/228), 74 years, sex not reported					
--	-------------------	---	--	--	--	--	--

		In B the control and treatment groups were not comparable at baseline					
Pasin, 2014	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to November 2013</i> A: Riker, 2009 B: Wan, 2011 C: Shehabi, 2013 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Not specified <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship) Not specified.	<i>Inclusion criteria SR:</i> RCTs in humans with dexmedetomidine in any clinical setting. <i>Exclusion criteria SR:</i> Non-adult patients and lack of data on incidence of delirium, agitation, and/or confusion. 13 studies were included; 3 studies in ICU patients describing delirium incidence were used in the current analysis. <i>N (intervention/control)</i>	Dexmedetomidine A: 0.2-1.4 µg/kg/h dexmed infusion, loading dose 1 µg/kg B: dexmed (dose not specified) C: 1 µg/kg/h dexmed infusion, no loading dose	Other medication A: 0.02-0.1 mg/kg/h midazolam infusion with loading dose 0.05 mg/kg B: midazolam (dose not specified) C: propofol and midazolam at the discretion of the treating clinician.	<u>End-point of follow-up:</u> Not specified <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not specified	<u>Prevention: Delirium incidence</u> <i>RR (95% CI)</i> Dexmed versus diazepam A: 0.71 (0.61, 0.83) B: 0.12 (0.05, 0.34) Dexmed versus propofol+midazol C: 1.02 (0.44, 2.34) Values pooled with Flükiger, 2018, see below. <u>Prevention: Serious adverse events</u> Not reported in SR	

		A: 244/122 B: 102/98 C: 21/16					
Flükiger, 2018	SR and meta-analysis of (RCTs / cohort / case-control studies) Literature search up to August, 2018 A: Huang, 2012 B: Jakob, 2012 (2 trials) C: MacLaren 2015 D: Pandharipande 2007 E: Chang 2018 F: Corbett 2005 G: Djaiani 2016 H: Jakob, 2012 (prodex) I: Liu X 2016 J: Mei 2018 K: Sheikh 2018 L: Kawazoe 2017 M: Li Y 2017 N: Maldonado 2009 O: Ruokonen, 2009 P: Park, 2014 Q: Shehabi, 2009	Inclusion criteria SR: (1) RCT; (2) adult (≥ 18 years) medical or surgical ICU patients; (3) sedation with dexmedetomidine versus any comparator either for prevention or treatment of ICU delirium, regardless of dose, duration, or time of administration; (4) incidence of delirium as a mandatory outcome measurement regarding incidence comparison; and (5) full text available in English. Exclusion criteria SR:	Dexmed A: 1 µg/kg/h + 2µg fentanyl B: 0.45 µg/kg/h + fentanyl C: 0.1-0.8 µg/kg/h + midazolam + fentanyl D: 0.4-1.0 µg/kg/h E: 0.2 µg/kg/h F: 0.3 µg/kg/h + midazolam 1.5 mg G: 0.4 µg/kg/h H: 0.9 µg/kg/h I: 0.3-0.8 µg/kg/h J: 100 µg K: 1 µg/kg L: not specified M: 0.8 µg/kg/h + fentanyl 0.5-1.0 µg/kg N: 0.35 µg/kg/h O: 0.3-1.4 µg/kg/h + fentanyl 1.5µg P: 0.5 µg/kg/h Q: 0.5 µg/kg/h + propofol 30 mg/h + midazolam 2.5 mg R: 0.2-0.4 µg/kg/h	Placebo or other medication <i>Dose mean/range/IQR</i> A: midazolam 0.1 mg + 2µg fentanyl B: midazolam 0.04-0.08 mg + fentanyl C: midazolam + fentanyl D: lorazepam 3 mg/h E: propofol 0.4 mg/kg/h F: propofol 19.5 mg/kg/h + midazolam 1 mg G: propofol 25-50 µg/kg/min H: propofol 1.75 mg/kg/h I: propofol 0.9 mg/kg/h J: propofol 260 mg K: propofol 0.25-1.0 mg/kg/h L: propofol+midazolam M: propofol 2mg/kg + midazolam 0.06 mg/kg/h + fentanyl 0.5-1.0 µg/kg N: propofol 7 mg + midazolam 7 mg O: propofol 2.4 mg/kg/h + midazolam (?)	<u>End-point of follow-up:</u> Not specified <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not specified	<u>Prevention: Delirium incidence</u> <i>RR (95% CI)</i> Dexmed versus midazolam A: 0.18 (0.02, 1.42) B: 1.13 (0.83, 1.55) C: 0.22 (0.03, 1.59) D: 0.96 (0.79, 1.16) (lorazepam) Dexmed versus propofol E: 0.46 (0.23, 0.90) F: 1.07 (0.07, 16.57) G: 0.56 (0.33, 0.95) H: 0.60 (0.41, 0.86) I: 0.22 (0.01, 4.40) J: Not estimable (no events) K: 0.14 (0.02, 1.09) Dexmed versus propofol+midaz L: 0.99 (0.72, 1.35) M: 0.51 (0.33, 0.81) N: 0.23 (0.09, 0.60) O: 1.76 (0.95, 3.26) Dexmed versus opioids P: 0.61 (0.33, 1.14) Q: 0.60 (0.42, 0.86) Combined with SR Pasin 2014: Pooled effect (random effects model) in 1799 versus 1708	

R: Devlin, 2014 S: Priye, 2015 T: Yang, 2015 U: Liu Y, 2016 V: Li X, 2017 W: Su, 2016 X: Deiner, 2017 Y: Lee, 2018 Z: Skrobik, 2018 AA: Reade, 2016 BB: Yapici, 2010 CC: Reade, 2009 <u>Study design:</u> RCT <u>Country:</u> A: China B: Europe, Russia C: USA D: USA E: Taiwan F: USA G: Canada H: Europe, Russia I: China J: China K: India L: Japan M: China N: USA O: Switzerland, Finland P: South Korea	Missing indication of delirium incidence, study design other than RCT, focus on withdrawal delirium, oral administration of dexmed, or dexmed administered in both intervention and control groups. 25 studies were included for delirium prevention; 3 studies were included for delirium treatment. <i>N, mean age, male sex</i> A: 62, 65 y, 42% B: 500, 56 y, 66% C: 23, 58 y, 57% D: 103, 60 y, 52% E: 60, 71 y, 58% F: 89, 63 y, 82%	+ midazolam 0.5-0.8 mg + fentanyl 25-42 µg S: 0.4 µg/kg/h T: 0.5 µg/kg/h + midazolam 0.3 mg + fentanyl 120 µg U: 0.3 µg/kg/h V: 0.6 µg/kg/h + propofol 600 mg + midazolam 3 mg + fentanyl 1.5-1.9 mg W: 4 µg + midazolam 153 mg X: 0.5 µg/kg/h Y: 1 µg/kg + propofol 2mg/kg Z: 0.36 µg/kg/h + propofol 22+35 µg/kg/min + midazolam 6 mg/h + fentanyl 100 µg AA: 0.5 µg/kg/h BB: 0.36 µg/kg/h + propofol 4.0-8.0 mg/kg/h + midazolam 15 µg + fentanyl 20-50 µg/kg/h CC: 0.2 to 0.7 µg/kg/hour with optional loading dose 1.0 µg/kg over 20 minutes	+ fentanyl 1.5µg P: Remifentanyl 1-2.5 mg/h Q: Morphine 49 µg/kg/h + propofol 35 mg/h + midazolam 1.5 mg R: placebo midazolam 0.6-1.0 mg + fentanyl 39-68 µg S: placebo T: placebo midazolam 0.6 mg + fentanyl 200 µg U: placebo V: placebo propofol 520 mg + midazolam 3 mg + fentanyl 1.5-1.9 mg W: placebo + midazolam 173 mg X: placebo Y: placebo Z: placebo + propofol 18+32 µg/kg/min + midazolam 6 mg/h + fentanyl 100 µg AA: placebo, 5 mg midazolam BB: midazolam 75 µg + fentanyl 20-50 µg/kg/h	patients: 0.66 (0.53, 0.82) favoring dexmed. Heterogeneity (I²): 71% Dexmed versus placebo R: 0.53 (0.05, 5.31) S: 0.20 (0.02, 1.62) T: 0.41 (0.08, 1.99) U: 0.41 (0.23, 0.74) in aCMI patients; 0.27 (0.11, 0.68) in other elderly patients V: 0.64 (0.26, 1.61) W: 0.41 (0.28, 0.59) X: 1.06 (0.62, 1.83) Y: 0.74 (0.45, 1.23) Z: 0.43 (0.23, 0.82) Pooled effect (random effects model) in 1031 versus 1040 patients: 0.52 (0.39, 0.70) favoring dexmed. Heterogeneity (I²): 37% <u>Prevention: Adverse events</u> <u>Comparison</u> <i>(n data sets, n patients)</i> RR (95% CI) Mortality Dexmed versus placebo: (5, 1508 patients) 0.92 (0.51, 1.64) Dexmed versus sedative: (10, 1907 patients)
---	---	---	---	---

	Q: Australia R: USA S: India T: China U: China V: China W: China X: USA Y: South Korea Z: USA AA: Australia, New Zealand BB: Turkey CC: Australia, randomized open label pilot Setting not specified. <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported	G: 183, 73 y, 75% H: 498, 56 y, 66% I: 61, 54 y, 41% J: 296, 75 y, 46% K: 60, 35 y, N/A L: 201, 69 y, 63% M: 285, 67 y, 69% N: 118, 58 y, 64% O: 85, 66 y, 82% P: 142, 53 y, 56% Q: 299, 71 y, 75% R: 33, 65 y, 52% S: 700, 74 y, 60% T: 79, 51 y, 53% U: 197, 73 y, 49% V: 126, 44 y, 56% W: 700, 74 y, 60% X: 390, 74 y, 49% Y: 318, 73 y, 44% Z: 100, 62 y, 64%		CC: Haloperidol 0.5 to 2 mg/hour, with optional loading dose of 2.5 mg		0.97 (0.77, 1.29) Dexmed versus opioids: (1, 299 patients) 0.48 (0.09, 2.60) Bradycardia Dexmed versus placebo (6, 1587 patients) 1.35 (1.11, 1.64) Dexmed versus sedative (9, 1829 patients) 2.05 (1.31, 3.22) Dexmed versus opioids (2, 441 patients) 2.03 (1.07, 3.83) Tachycardia Dexmed versus placebo (2, 733 patients) 0.34 (0.30, 0.76) Dexmed versus sedative (4, 1124 patients) 1.06 (0.70, 1.62) Hypotension Dexmed versus placebo (6, 1587 patients) 1.19 (1.03, 1.38) Dexmed versus sedative (8, 1614 patients) 1.26 (1.04, 1.54) Hypertension Dexmed versus placebo (2, 1090 patients) 0.62 (0.49, 0.80) Dexmed versus sedative	
--	---	--	--	---	--	--	--

		AA: 74, 57 y, 76% BB: 72, 60 y, 38% CC: 20, 60 y, 85%				(2, 998 patients) 1.18 (0.88, 1.57) Circulatory insufficiency Dexmed versus placebo (1, 700 patients) 0.80 (0.32, 2.00) <u>Treatment: delirium outcome</u> AA: delirium resolution (h) dexmed 23.3 (IQR 13.0- 54.0) Placebo 40 (IQR 25.3- 76.0 P=0.01 BB: CAM-ICU $\geq$ 3 36h postop Dexmed 38/38 patients Midazolam 34/34 patients CAM-ICU $\geq$ 3 60h postop Dexmed 1/38 patients Midazolam 7/34 patients P<0.05 CC: Time (%) with ICDSC<4 Dexmed 95.5 (IQR 51- 100) Haloperidol 31.5 (17-97) P=0.122 Time (%) with ICDSC<1 Dexmed: 61 (0-100) Haloperidol 0 (0-0) P=0.134	
--	--	---	--	--	--	---	--

						Other relevant outcomes were not reported.	
Zhang, 2019	SR and meta-analysis of RCTs Literature search up to August, 2018 A: Nishikimi, 2018 B: Huang, 2015 C: Hatta, 2014 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: Single-center, triple-blinded, randomized placebo-controlled trial, Japan B: Single-center, double-blinded, randomized placebo-controlled trial, China C: Multicenter, rater-blinded, randomized placebo-controlled trial, Japan	<i>Inclusion criteria SR:</i> (1) randomized controlled clinical trials; (2) subjects were those admitted to intensive care unit with any diagnosis; (3) melatonin or melatonin receptor agonists were prophylactically used after admission to ICU; and quantitative analysis if (4) sleep, delirium, and other clinical variables were provided as endpoints. <i>Exclusion criteria SR:</i> 1) patients who had already received melatonin or melatonin receptor	Intervention A: Single dose of ramelteon (8 mg) orally B: Single dose of melatonin (1 mg) orally C: Single dose of ramelteon (8 mg) orally	Placebo Placebo	<u>End-point of follow-up:</u> Not reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported	<u>Delirium incidence</u> <i>RR (95% CI)</i> A: 0.53 (0.29, 0.96) B: 0.60 (0.40, 0.91) C: 0.09 (0.01, 0.69) Pooled effect (random effects model): 0.49 (0.28, 0.88) favoring melatonin. $p = 0.017$ Heterogeneity (I^2): 49.3% <u>Prevention: adverse events</u> Not reported for the described studies.	

	<u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported	agonists prior to the admission to ICU; (2) study protocols, letters, correspondence s, and conference addressing; and (3) animal studies. 8 studies were included, 3 of which described relevant outcomes <i>N, mean age</i> A: 88, 68 y B: 20, 41 y C: 67, 78 y <i>Sex (intervention/control):</i> A: 73/56 % Male B: 60/50 % Male C: 32/48 % Male					
Zayed, 2019	SR and meta-analysis of (RCTs / cohort / case-control studies)	<i>Inclusion criteria SR:</i> trials	Haloperidol A: Haloperidol 5 mg every 6h. Haloperidol	Placebo Not specified	<u>End-point of follow-up:</u> A: 21 days B: 28 days	<u>Prevention: delirium incidence</u> <i>RR (95% CI)</i> D: 1.50 (0.70, 3.20)	

	<i>Literature search up to (month/year)</i> A: Girard, 2010 B: Wang, 2012 C: Page, 2013 D: Al-Qadheeb, 2016 E: Van den Boogaard, 2018 F: Girard, 2018 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. B: Prospective, randomized, double-blind, and placebo controlled trial in two centers. C: Single center double-blind, placebo-controlled randomized trial D: Single center randomized,	that compared haloperidol versus placebo for the management, both treatment and prophylaxis, of delirium in ICU patients. <i>Exclusion criteria SR:</i> Before-and-after treatment trials, cohort studies, and retrospective studies were excluded. 6 studies were included <i>N, mean age</i> A: 101 (3 arms) B: 457 C: 141 D: 68 E: 1789 (3 arms) F: 566 (3 arms) <i>Age, male sex (intervention/control):</i> A: 51/56 y, 57/61%	was stopped if patient was delirium free for 48 h, experienced a predefined side effects or at day 14 of study period. B: Bolus injection of 0.5 mg haloperidol followed by continuous infusion at a rate 0.1 mg/h haloperidol for 12h. C: Haloperidol 2.5 mg Every 8 h. Medication was discontinued on ICU discharge, once delirium-free and coma free for 2 consecutive days, or after a maximum of 14 days of treatment, whichever came first. Medication was restarted if patient developed delirium. D: Haloperidol 1 mg every 6 h. Study medication was stopped when one of the following occurred: delirium, ICU discharge, 10 days of therapy had elapsed, or development of adverse effects necessitating study drug discontinuation.		C: 28 days D: 10 days and until disposition E: 90 days F: 90 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported	E: 1.01 (0.87, 1.17) B: 0.66 (0.45, 0.97) Pooled effect (random effects model): 0.93 (0.65, 1.34) Heterogeneity (I²): 64% <u>Treatment: delirium duration</u> Not described <u>Treatment: mortality RR (95% CI)</u> D: 1.29 (0.54, 3.06) A: 0.69 (0.21, 2.22) F: 0.96 (0.68, 1.34) C: 1.04 (0.61, 1.77) E: 0.97 (0.77, 1.21) B: 0.33 (0.07, 1.63) Pooled effect (random effects model): 0.96 (0.81, 1.14) Heterogeneity (I²): 0% <u>Treatment: hospital length of stay</u> Not described <u>Treatment: ICU length of stay RR (95% CI)</u> D: -0.50 (-2.16, 1.16) A: 3.50 (-8.54, 15.54) F: -0.30 (-1.88, 1.28) C: -1.45 (-5.38, 2.48) E: 0.58 (-0.66, 1.82)	
--	--	---	---	--	--	---	--

	double-blind, placebo-controlled trial. E: Multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial F: Multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Country not reported. <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported	B: 74/74 y, 63/63% C: 68/69 y, 52/64% D: 69/62 y, 53/59% E: 67/67 y, 63/61% F: 61/59 y, 56/58% Groups comparable at baseline in characteristics, APACHE 2 score, ventilation.	E: Haloperidol 1 mg or 2 mg every 6 h. Medication was started within 24 h of admission to the ICU through day 28, until ICU discharge (whichever came first), or until delirium occurred. F: 2.5-10 mg every 12 h for patients <70y. 1.25-5 mg every 12 h for patients >70y. - Patients received up to 10 mg every 12 h and up to 20 mg every 24 h. Trial drug or placebo was discontinued if patient had no delirium for 48 h, development of a pre-defined side effects, after the 14-days intervention period or at ICU discharge, whichever occurred first.			Pooled effect (random effects model): 0.00 (-0.82, 0.83) Heterogeneity (I²): 0% <u>Treatment: QoL</u> Not described <u>Treatment: Adverse events</u> <i>RR (95% CI)</i> Serious adverse events A: Not estimable C: 0.59 (0.15, 2.38) D: 0.33 (0.04, 3.05) E: 1.93 (0.18, 21.26) Pooled effect (random effects model): 0.65 (0.23, 1.88) Corrected QT interval prolongation A: 0.69 (0.12, 3.86) B: 0.80 (0.22, 2.93) C: 0.77 (0.30, 1.95) D: 4.00 (0.47, 33.97) E: 0.89 (0.56, 1.40) F: 0.82 (0.45, 1.49) Pooled effect (random effects model): 0.87 (0.63, 1.19) Extrapyramidal symptoms A: 1.11 (0.61, 2.01) B: Not estimable C: 0.33 (0.01, 7.93) D: 3.00 (0.13, 71.15)	
--	---	--	---	--	--	--	--

						E: 0.71 (0.41, 1.22) F: 0.24 (0.03, 2.12) Pooled effect (random effects model): 0.84 (0.57, 1.23) Total pooled effect (random effects model): 0.84 (0.66, 1.07) favouring haloperidol Heterogeneity (I²): 0% Other relevant outcomes were not reported.	
Al-Qadheeb, 2014	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to December 2012</i> A: Devlin, 2010 B: Maldonado, 2009 C: Shehabi, 2009 D: Rubino, 2010 E: Pandharipande, 2007 F: Riker, 2009 G: Gamberini, 2009 H: Reade, 2009 I: Girard, 2010 J: Wang, 2012 K: Hashim, 2012 L: Van Eijk, 2010	Inclusion criteria SR: Randomized controlled trials of adults (≥19 years or older) admitted to an ICU at the time of study randomization; any pharmacological, non-pharmacological or mixed pharmacological/non-pharmacological strategy hypothesized to decrease	Pharmacological treatment A: Quetiapine 50mg PO q12h; ↑ by 50 mg q24h to 200mg q12h + PRN IV haloperidol I: Ziprasidone PO q6h + PRN haloperidol J: Postoperative haloperidol (0.5 mg IV x 1 then 0.1mg/hr IV x 12 hr) K: Postoperative 0.5 mg PO risperidone q12h until either ICDSC=0 or ICDSC≥4 D: Postoperative clonidine (0.5 mg/kg IV x 1 then 1–2 mg/kg/hr)	Placebo A: Placebo 50mg PO q12h; ↑ by 50 mg q24h to 200mg q12h + PRN IV haloperidol I: (1) Haloperidol 5mg PO q6h + PRN haloperidol; (2) Placebo PO q6h + PRN haloperidol J: Postoperative placebo (0.5 mg IV x 1 then 0.1mg/hr IV x 12 hr) K: Postoperative placebo q12h until either ICDSC=0 or ICDSC ≥ 4 D: Postoperative placebo (0.5 mg/kg IV x 1 then 1–2 mg/kg/hr)	End-point of follow-up: A: 14 days I: 21 days J: 28 days K: hospital discharge D: extubation G: hospital discharge L: 30 days B: hospital discharge C: hospital discharge E: 28 days F: 30 days H: hospital discharge M: 45 days For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) Not reported	Treatment: delirium duration Based on CAM-ICU or ICDSC score, or psychiatric assessment <i>Mean difference (95% CI) in days:</i> Treatment versus placebo A: -3.4 (-5.8, -1.0) D: -1.7 (-2.7, -0.7) G: -0.5 (-1.4, 0.4) I: ziprasidone versus placebo 0 (-3.5, 3.5) J: 0 (-2.6, 2.6) K: 0 (-1.1, 1.1) L: 2.0 (-0.1, 4.1) Pooled effect (random effects model): -0.57 (-1.57, 0.44) favoring medication Heterogeneity (I²): 65%	

	M: Ruokonen, 2009 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Not reported <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported	delirium burden (i.e., delirium duration, delirium severity or delirium-associated complications) with any other strategy; trials had to measure delirium at least once daily with a validated technique such as the CAM-ICU or ICDSC or have delirium assessed by a psychiatrist or neurologist using DSM –IV criteria. <i>Exclusion criteria SR:</i> Not specified. 17 studies were included, 13 of which were relevant to the current analysis <i>N, mean age, male sex</i> A: 36, 63 y, 56%	G: Rivastigmine 1.5mg PO 3x daily L: Rivastigmine PO 2.5mg daily up to 6mg twice daily Dexmed B: Postoperative dexmedetomidine IV (load then 0.2–0.7 mcg/kg/hr) C: Postoperative dexmedetomidine IV 0.1–0.7 mcg/kg/hr E: Dexmedetomidine IV 0.15–1.5 mcg/kg/hr +PRN propofol F: Dexmedetomidine IV (load then 0.2–1.4 mcg/kg/hr + PRN IV midazolam H: Dexmedetomidine IV (load then 0.2–0.7 mcg/kg/hr M: Dexmedetomidine IV 0.8–1.4 mcg/kg/hr	G: Placebo 3x daily L: Placebo PO 2.5mg daily up to 6mg twice daily Other medication B: (1) Postoperative propofol IV 25– 50 mcg/kg/min (2)Postoperative midazolam IV 0.5–2 mg/hr C: Postoperative morphine IV 10–70 mcg/kg/hr E: Lorazepam IV 1–10 mg/hr + PRN propofol F: Midazolam IV (0.02– 0.1mg/kg/hr) + PRN IV midazolam H: Haloperidol IV (2.5mg load then 0.5– 2mg/hr M: Standard sedation (midazolam or propofol) protocol	Dexmed versus other B: dex versus mida -3.4 (-17.2, 10.4) Dex versus propofol -1.0 (-23.3, 21.3) C: -3.0 (-5.7, -0.3) E: -1.5 (-9.1, 6.1) F: -1.3 (-2.0, -0.7) H: 0 (-0.1, 0.1) Pooled effect (random effects model): -0.96 (-2.12, 0.21) favoring dexmed Heterogeneity (I²): 72% I: ziprasidone versus halo 0 (-3.8, 3.8) <u>Treatment: mortality</u> Treatment versus placebo A: 0.67 (0.13, 3.53) G: 1.03 (0.07, 16.2) I: 0.80 (0.25, 2.57) J: 0.33 (0.07, 1.63) K: 1.96 (0.18, 20.9) L: 2.78 (0.96, 8.05) Data combined with Zayed, 2019 Pooled effect (random effects model): 1.00 (0.84, 1.18) favoring treatment Heterogeneity (I²): 0% Dexmed versus other	
--	---	--	---	--	---	--

		B: 118, 58 y, 65% C: 299, 72 y, 76% D: 30, 63 y, 60% E: 103, 60 y, 52% F: 366, 63 y, 49% G: 113, 74 y, 68% H: 20, 56 y, 85% I: 62, 54 y, 63% J: 458, 75 y, 63% K: 100, 67 y, 69% L: 104, 69 y, 64% M: 85, 66y, 78%				E: 0.48 (0.09, 2.60) H: 0.63 (0.30, 1.33) F: 0.87 (0.60, 1.25) C: 0.33 (0.02, 7.32) M: 1.53 (0.64, 3.65) Pooled effect (random effects model): 0.86 (0.64, 1.16) favoring dexmed Heterogeneity (I^2): 0% Other relevant outcomes were not reported.	
--	--	---	--	--	--	--	--

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

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

5

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Burkhart, 2014 NCT 00772096	<u>Type of study:</u> Randomized study <u>Setting and country:</u> Single-centre, Basel, Switzerland <u>Funding and conflicts of interest:</u>	<u>Inclusion criteria:</u> Patients aged 18 years or older who were admitted to the medical or surgical ICU; diagnosis of sepsis, severe sepsis or septic shock. <u>Exclusion criteria:</u>	Standard treatment for sepsis plus 2 ml/kg/day of a lipid emulsion containing highly refined fish oil n-3 fatty acid	Standard treatment for sepsis (according to the 2008 Surviving Sepsis	<u>Length of follow-up:</u> Not specified <u>Loss-to-follow-up:</u> Not described	<u>Prevention:</u> <u>Delirium incidence</u> SAD (ICDSC $\geq$ 4) RR (95% CI) 0.95 (0.66, 1.38)	

	This work was supported by grants from the Swiss Society of Intensive Care Medicine and the departmental fund of the Department for Anesthesia, Surgical Intensive Care, Prehospital Emergency Medicine and Pain Therapy, University Hospital of Basel and an unrestricted research grant from Fresenius Kabi, Switzerland. Omegaven was supplied free of charge by Fresenius Kabi, Switzerland. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.	Patients with primary infection of the central nervous system, brain trauma, severe coagulation abnormalities or a history of cerebrovascular disease, neoplasia involving the central nervous system, long-term psychiatric medication, or allergy to fish or egg protein. <u>N total at baseline:</u> 50 Intervention: 25 Control: 25 <i>Age</i> I: 72 ± 9 C: 66 ± 13 <i>Sex</i> I: 52% male C: 56% male <i>APACHE II score</i> I: 26 ± 11 C: 26 ± 9 Groups were comparable at baseline.	containing parenteral lipid emulsion corresponding to fish oil 0.2 mg/kg/day or n-3 fatty acids 0.12 mg/kg/day upon admission to the ICU and continued for 7 days or until discharge from hospital if earlier.	Campaign international guidelines)	<u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 5/21 (24%) Control: 4/20 (20%) ICDSC could not be assessed during the study period due to intubation, heavy sedation, or Death.	favouring treatment. P = 0.796 <u>Delirium duration</u> I: 4 (1-36) C: 5 (2-15) days Not significant (no further data provided) <u>Mortality</u> The median follow-up time was 109 days (IQR 9–408 days). Overall survival in our trial was similar in both groups: n = 12 (48%) in each group. <u>ICU length of stay (days)</u> I: 6 (2-33) C: 5 (3-22) days Not significant (no further data provided) No other relevant	
--	--	--	---	---	--	---	--

						outcomes were described.	
Rood, 2019 REDUCE trial	<u>Type of study:</u> Randomized, double-blind, placebo-controlled study <u>Setting and country:</u> Multicentre study in 21 Dutch hospitals. <u>Funding and conflicts of interest:</u> Supported in part by the ZonMw program (The Hague, The Netherlands) Goed Gebruik Geneesmiddelen. The authors declare no competing interests.	<u>Inclusion criteria:</u> patients aged 18 yr or older who were delirium-free at ICU admission and had an anticipated ICU stay of at least 2 days as estimated by the attending intensivist were eligible for study participation. <u>Exclusion criteria:</u> delirium before study inclusion, an acute neurologic condition, use of antipsychotic agents, history of clinically relevant ventricular arrhythmia, and inability to provide written informed consent <u>N, age (y), male sex at baseline</u> I: 558, 65±13, 62% C: 329, 66±12, 66% <u>APACHE II score</u> I: 19±7 C: 19±7 <u>Sepsis</u> I: 28% C: 30%	Intravenous administration 3 × 1 mg or 3 × 2 mg of haloperidol (groups analysed as 1 group). The first dose of study medication was administered within 24 h after ICU admission. Administration of study medication was terminated at day 28 or earlier in case of either ICU discharge or occurrence of delirium.	0.9% sodium chloride	<u>Length of follow-up:</u> 6 months <u>Loss-to-follow-up:</u> The 6-month response rate was 47%, similar in both groups. <u>Incomplete outcome data:</u> N after 6 months I: 248 C: 165	<u>Prevention: Delirium incidence (28 days)</u> I: 219/558 (39%) C: 131/329 (40%) P=0.867 Treatment related outcomes, but intervention is prophylaxis <u>Mortality (28 days)</u> I: 85/558 (15%) C: 47/329 (14%) P=0.702 <u>Mortality (90 days)</u> I: 109/558 (20%) C: 60/329 (18%) P=0.635	

						<u>ICU length of stay (days)</u> <i>Median (IQR)</i> I: 5 (2-10) C: 4 (2-10) P=0.297 <u>Hospital length of stay (days)</u> <i>Median (IQR)</i> I: 18 (11-33) C: 16 (10-39) P=0.039 <u>Quality of Life, physical component</u> <i>mean±SD</i> Baseline I: 37±13 (N=558) C: 37±12 (N=329) 1 month I: 31±9 (N=289) C: 32±8 (N=175) 6 months I: 39±11 (N=248) C: 38±11 (N=165)	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<u>Quality of Life, mental component</u> <i>mean±SD</i> Baseline I: 47±11 (N=558) C: 47±12 (N=329) 1 month I: 46±11 (N=289) C: 47±11 (N=175) 6 months I: 50±10 (N=248) C: 51±10 (N=165)	
--	--	--	--	--	--	---	--

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.

5

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

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
Herling, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Unclear
Santos, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	Yes	Yes	unclear	Unclear
Pasin, 2014	Yes	Yes	Only included studies	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Unclear
Flükiger, 2018	Yes	Yes	Only included studies	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Unclear
Zhang, 2019	Yes	Yes	Only included studies	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Unclear
Zayed, 2019	Yes	Yes	Only included studies	Yes	N/A	Yes	Yes	unclear	Unclear
Al-Qadheeb, 2014	Yes	Yes	Only included studies	Yes	N/A	Yes	Yes	unclear	Unclear

5

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, I^2)?
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)

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)
Burkhart, 2014	Eligible patients were randomized by a computer-based system into blocks of 10. The sequentially numbered, opaque sealed envelopes containing the group allocation were handed over to the responsible clinician who opened the envelope and assigned participants to their groups.	unclear	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Rood, 2019	Patients were randomly assigned to the intervention	unclear	unlikely	unclear	unclear	unlikely	likely	unclear

	group or the control group.							
--	-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

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 process 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
Needham, 2017	Geen relevante/kwantificeerbare uitkomstmaten beschreven
Sheldon, 2010	Geen origineel onderzoek
Girard, 2010	Reeds beschreven in SR
Van den Boogaard, 2018	Reeds beschreven in SR
Skrobik, 2018	Reeds beschreven in SR
Al-Qadheeb, 2016	Reeds beschreven in SR
Bakri, 2015	Reeds beschreven in SR
Page, 2013	Reeds beschreven in SR
Van Eijk, 2010	Reeds beschreven in SR
Spiegler, 2010	Geen origineel onderzoek
Devlin, 2010	Reeds beschreven in SR
Devlin, 2011	Geen relevante/kwantificeerbare uitkomstmaten beschreven
Nguyen, 2016	Overlap met andere SR's
Bathula, 2013	Overlap met andere SR's
Barbateskoiv, 2019	Geen relevante/kwantificeerbare uitkomstmaten beschreven
Korenoski, 2018	Data van afzonderlijke trials niet te herleiden
Serafim, 2015	Overlap met andere SR's
Mo, 2013	Data van afzonderlijke trials niet te herleiden
Ng, 2013	SR niet van RCT's
Devlin, 2011	Overlap met andere SR's
Barr, 2013	SR niet van interventie

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV13 - Wat is de optimale medicamenteuze preventieve- en actieve behandeling van delier?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 23-03-2018
Periode: > 1988	Talen: Engels

5

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1988 – maart 2018	1 exp *DELIRIUM/ or (delirium or confusion*).ti. (12437) 2 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. (162881) 3 exp Treatment Outcome/ or exp HALOPERIDOL/ or exp Antipsychotic Agents/ or exp "Hypnotics and Sedatives"/ or exp PROPOFOL/ or exp Cholinesterase Inhibitors/ or exp Analgesics, Opioid/ or exp MELATONIN/ or (haloperidol or antipsychotic* or neuroleptic agent* or sedative* or midazolam or lorazepam or diazepam or dexmedetomidine* or propofol or cholinesterase inhibitor* or opioid* or opiate or melatonin* or treatment or prevent* or outcome).ti,ab. (5739629) 4 1 and 2 and 3 (613) 5 limit 4 to (english language and yr="1988 -Current") (541) 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/)) (346909) 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/) (1735118)	394

	8 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) (2931820) 9 5 and 6 (47) 10 5 and 7 (121) 11 5 and 8 (216) 12 9 or 10 or 11 (295) = 295	
Embase (Elsevier)	((('delirium'/exp/mj OR delirium:ti OR confusion*:ti) AND ('sepsis'/exp/mj OR 'intensive care unit'/mj OR 'critically ill patient'/mj OR sepsis:ti OR sepsis:ti OR septic*:ti OR icu*:ti OR 'intensive care':ti OR 'critically ill':ti) AND ('prevention and control'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'haloperidol'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp OR 'hypnotic sedative agent'/exp OR 'propofol'/exp OR 'cholinesterase inhibitor'/exp OR 'opiate agonist'/exp OR 'melatonin'/exp OR haloperidol:ti,ab OR antipsychotic*:ti,ab OR 'neuroleptic agent*':ti,ab OR sedative*:ti,ab OR midazolam:ti,ab OR lorazepam:ti,ab OR diazepam:ti,ab OR dexmedetomidine*:ti,ab OR propofol:ti,ab OR 'cholinesterase inhibitor*':ti,ab OR opioid*:ti,ab OR opiate:ti,ab OR melatonin*:ti,ab OR treatment:ti,ab OR prevent*:ti,ab OR outcome:ti,ab)) AND (1988-2018)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it)) Filter Systematic Reviews: ((('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)) Filter RCT: ((('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) Filter observationele designs: ((('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)) = 308	

Uitgangsvraag: UV13 - Wat is de optimale medicamenteuze preventieve- en actieve behandeling van delier?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 10-07-2019
Periode: > 2018	Talen: Engels

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2018 – juli 2019	1 exp *DELIRIUM/ or (delirium or confusion*).ti. (13586) 2 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. (175763) 3 exp Treatment Outcome/ or exp HALOPERIDOL/ or exp Antipsychotic Agents/ or exp "Hypnotics and Sedatives"/ or exp PROPOFOL/ or exp Cholinesterase Inhibitors/ or exp Analgesics, Opioid/ or exp MELATONIN/ or (haloperidol or antipsychotic* or neuroleptic agent* or sedative* or midazolam or lorazepam or diazepam or dexmedetomidine* or propofol or cholinesterase inhibitor* or opioid* or opiate or melatonin* or treatment or prevent* or outcome).ti.ab. (6224489) 4 1 and 2 and 3 (727) 5 limit 4 to (english language and yr="2018-Current") (122) 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/)) (402811) 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/) (1875031) 8 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) (3217826) 9 5 and 6 (22) 10 5 and 7 (42) 11 5 and 8 (60) 12 9 or 10 or 11 (89) = 89	103 (nieuw tov eerdere search)
Embase (Elsevier)	((('delirium'/exp/mj OR delirium:ti OR confusion*:ti) AND ('sepsis'/exp/mj OR 'intensive care unit'/mj OR 'critically ill patient'/mj OR sepsis:ti OR sepsis:ti OR septic*:ti OR icu*:ti OR 'intensive care':ti OR 'critically ill':ti) AND ('prevention and control'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'haloperidol'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp OR 'hypnotic sedative agent'/exp OR 'propofol'/exp OR 'cholinesterase inhibitor'/exp OR 'opiate agonist'/exp OR	

	'melatonin'/exp OR haloperidol:ti,ab OR antipsychotic*:ti,ab OR 'neuroleptic agent*':ti,ab OR sedative*:ti,ab OR midazolam:ti,ab OR lorazepam:ti,ab OR diazepam:ti,ab OR dexmedetomidine*:ti,ab OR propofol:ti,ab OR 'cholinesterase inhibitor*':ti,ab OR opioid*:ti,ab OR opiate:ti,ab OR melatonine*:ti,ab OR treatment:ti,ab OR prevent*:ti,ab OR outcome:ti,ab)) AND (2018-2019)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it)) Filter Systematic Reviews: ((('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)) Filter RCT: ((('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) Filter observationele designs: ((('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)) = 105	
--	--	--

Module 9.2 Niet-medicamenteuze behandeling van delier

Uitgangsvraag

Wat zijn optimale niet-medicamenteuze preventieve maatregelen en wat is de beste actieve behandeling van delier?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 2a. Zijn er niet-medicamenteuze preventieve maatregelen om een delier te voorkomen bij patiënten met sepsis?
- 2b. Wat is de beste niet-medicamenteuze behandeling van een delier bij patiënten met sepsis?

Inleiding

Mogelijk kan een niet-medicamenteuze behandeling van een delier de duur en ernst van een delier verbeteren of delier voorkomen. Niet-farmacologische interventies voor een delier, zoals vermindering van prikkels, geluid, heroriëntatie, rooming in van familieleden (inclusief flexibele bezoeken), naasten of andere mantelzorgers spelen een belangrijke rol in de dagelijkse behandeling. Het bewaken van een dag-nacht ritme met bijvoorbeeld lichttherapie overdag en minimaliseren van licht gedurende de nacht, het aanbieden van rustgevend achtergrondmuziek, het zo snel mogelijk mobiliseren van patiënt en het optimaliseren van sensore beperkingen (gebruik van gehoorapparaten en bril) zijn veel genoemde maatregelen waarvan de effectiviteit niet duidelijk is.

Zoeken en selecteren

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

Deelvraag 1: Preventieve maatregelen

- P:** volwassenen patiënten met sepsis;
- I:** niet-medicamenteuze preventieve maatregelen om delier te voorkomen;
- C:** standaard zorg, placebo;
- O:** Incidentie van delier, ernstige bijwerkingen.

Deelvraag 2: Behandeling

- P:** volwassenen patiënten met sepsis;
- I:** niet-medicamenteuze behandeling van delier;
- C:** standaard zorg, placebo;
- O:** duur van delier, mortaliteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen, duur van mechanische ventilatie.

Relevante uitkomstmaten

Voor preventieve maatregelen achtte de werkgroep incidentie van delier en ernstige bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Voor actieve behandeling achtte de werkgroep duur van delier en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie, ernstige bijwerkingen en duur van ventilatie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Voor de overige dichotome uitkomstmaten werd de GRADE standaardgrens van 25% als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden. Voor verblijfsduur op de intensive care (IC), duur van delier en duur van mechanische ventilatie werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekhuisverblijfsduur 2 dagen. Voor de overige continue uitkomstmaten werd een verschil van 10% als klinisch relevant gedefinieerd, voor bijwerkingen een verschil van 5%.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 7 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over niet-medicamenteuze behandeling ter preventie en behandeling van delier bij patiënten met sepsis en septische shock, gepubliceerd vanaf 1990. Omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar is over delier bij sepsis en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC heeft de werkgroep ervoor gekozen de literatuuranalyse uit te breiden naar ernstig zieke patiënten op de IC. De interventie sedatie interruptie is in deze module achterwege gelaten omdat dit wordt uitgewerkt in de module **Optimale sedatiemethode** in deze richtlijn. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 298 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend (gerandomiseerd) onderzoek of systematic reviews (SR's) waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen het wel of niet toepassen van een niet-medicamenteuze preventieve maatregel of actieve behandeling van delier bij volwassen patiënten opgenomen op de intensive care én waarin de uitkomstmaten incidentie of duur van delier, ernstige bijwerkingen, mortaliteit, IC-/ziekhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven, cognitieve functie of duur van mechanische ventilatie worden beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 SR's en 13 RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vijf studies definitief geselecteerd.

Resultaten

In totaal zijn vijf studies opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan twee SR's en drie RCT's. Voor de cruciale uitkomstmaten zijn de originele studies geraadpleegd ter aanvulling op de informatie uit de SR's. De belangrijkste studiekenmerken 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

Systematic reviews

De SR van **Bannon (2019)** werd als uitgangspunt genomen. De studie vergeleek het effect van niet-medicamenteuze interventies met standaard zorg op de incidentie en duur van delier bij volwassen patiënten opgenomen op de IC. RCT's over de effectiviteit van verschillende niet-medicamenteuze interventies bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC werden geïnccludeerd. Niet-gerandomiseerd onderzoek werd geëxcludeerd. Er werd gezocht naar relevante literatuur in Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, PsycINFO, AMED en de Cochrane database tot en met maart 2018. Vijftien RCT's rapporteerden de uitkomstmaat incidentie of duur van delier voor de vergelijking tussen niet-medicamenteuze interventies en standaard zorg bij volwassen patiënten opgenomen op de IC. Verschillende niet-medicamenteuze interventies werden beschreven in dit review: fysiotherapie, ergotherapie, therapie met fel licht, oorpluggen, spiegels, heroriëntatie en verschillende

multicomponent interventies. Elf van de vijftien RCT's rapporteerden de incidentie van delier. Een meta-analyse werd uitgevoerd voor vier RCT's die de niet-medicamenteuze interventie 'therapie met fel licht' rapporteerden. Acht RCT's rapporteerden de uitkomstmaat duur van het delier. Een meta-analyse werd uitgevoerd voor twee RCT's die de niet-medicamenteuze interventie 'multicomponent physical therapy' rapporteerden. Voor de overige interventies kon geen meta-analyse worden uitgevoerd. Alle 15 RCT's hadden een risico op bias vanwege het ontbreken van blinding. Een aantal studies had een klein aantal patiënten geïnccludeerd zonder een adequate sample-size berekening. Voor informatie over de follow-up en het aantal patiënten in de interventie en controlegroep verwijzen we graag naar de bijlage met Evidence tabel.

De SR van **Herling (2018)** werd als aanvulling op de SR van Bannon (2019) gebruikt. De studie beschreef het effect van preventieve interventies ten opzichte van standaard zorg bij volwassen patiënten opgenomen op de IC. De studie includeerde RCT's over de effectiviteit van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC. Niet-gerandomiseerd onderzoek werd geëxcludeerd in de review. Er werd gezocht naar relevante literatuur in Medline, Embase, BIOSIS, Web of Science, LILACS, CINAHL en de Cochrane database tot en met april 2018. In deze RCT werden in totaal 12 RCT's geïnccludeerd: zeven RCT's met een medicamenteuze interventie en vijf RCT's met een niet-medicamenteuze interventie. Van deze vijf RCT's was alleen de RCT van Brummel (2014) nog niet opgenomen in de SR van Bannon (2019) en werd daarom ook uitgewerkt in deze literatuursamenvatting. Deze RCT had ook een risico op bias vanwege het ontbreken van blinding. Daarnaast beschreef de SR van Herling (2018) uitkomstmaten die niet in de SR van Bannon (2019) werden gerapporteerd.

RCT's

In de cluster cross-over RCT van **Rosa (2019)** werd onderzocht of flexibele bezoeken op de IC van invloed zijn op de incidentie van delier. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder en waren opgenomen op de IC. Patiënten met een coma langer dan 96 uur of de aanwezigheid van de volgende symptomen voor het begin van de studie werden geëxcludeerd: delier, hersendood, exclusief palliatieve zorg, niet kunnen communiceren, verwachte IC opname van minder dan 48 uur, verwacht overlijden binnen 24 uur, gevangenen, geen beschikbaar familielid om deel te nemen aan de studie of eerdere deelname aan de studie. De interventie bestond uit flexibele bezoeken waarbij het familielid tot 12 uur lang aanwezig mocht zijn op de IC en informatie kreeg over (procedures op) de IC (onderwijsmoment). De controlegroep kreeg bezoek tijdens de 'normale' bezoeken en deze bezoekers kregen geen extra informatie (standaardzorg). De studie includeerde 1.685 patiënten, waarvan 837 ernstig zieke patiënten met de interventie flexibele bezoeken en 848 ernstig zieke patiënten met de gebruikelijke bezoeken. Patiënten werden gevolgd tot ontslag uit het ziekenhuis, overlijden of tot een maximum van 30 dagen.

In de stepped-wedge cluster pilot RCT van **Nydahl (2019)** werd onderzocht of vroege mobilisatie van ernstig zieke patiënten op de IC invloed heeft op de incidentie van delier. De studie includeerde ernstig zieke patiënten (18 jaar of ouder) opgenomen op de IC. Patiënten werden geëxcludeerd indien zij in palliatieve staat waren, eerder geen toestemming hadden gegeven om hun data voor onderzoek te gebruiken, eerder al geïnccludeerd waren in de studie of niet in staat waren tot mobilisatie. De interventie bestond uit een vroeg mobilisatie protocol, waarbij voor elke patiënt individuele mobiliteitsdoelen werden gesteld. In totaal ontvingen 120 patiënten de interventie vroege mobilisatie en 152 patiënten ontvingen deze interventie niet (controle arm). Alle IC- afdelingen startten met een controle periode, waarna elke maand willekeurig een IC-afdeling werd toegewezen aan de interventie. De

eerste maand was een implementatiefase, daarna begonnen de daadwerkelijke metingen. Patiënten werden gevolgd tot ontslag van de IC of tot een maximum van 28 dagen.

In de RCT van **Eghbali-Babadi (2017)** werd onderzocht of communicatie met de familie de incidentie van delier vermindert bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de cardiovasculaire chirurgie IC. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden een familielid beschikbaar om mee te doen, geen historie van een drugs, alcohol of sigaretten verslaving, geen delier, niet blind of doof en geen intubatie met een tracheale buis. Patiënten werden geëxcludeerd in het geval van overlijden, in het geval de familie niet wilde meedoen of wanneer er acute complicaties optraden na de operatie. De interventie bestond uit een bezoek van een familielid op de ochtend na de operatie. Dit familielid heeft de dag voor dit bezoek een onderwijsmoment gehad om de familieleden informatie te geven over delier en ze te leren hoe te communiceren met de patiënt. De controlegroep ontving standaard zorg. In totaal ontvingen 68 patiënten de interventie en 34 patiënten ontvingen deze interventie niet (controlegroep). Patiënten werden in totaal drie keer beoordeeld op delier, twee keer in de ochtend en een keer in de avond.

Resultaten

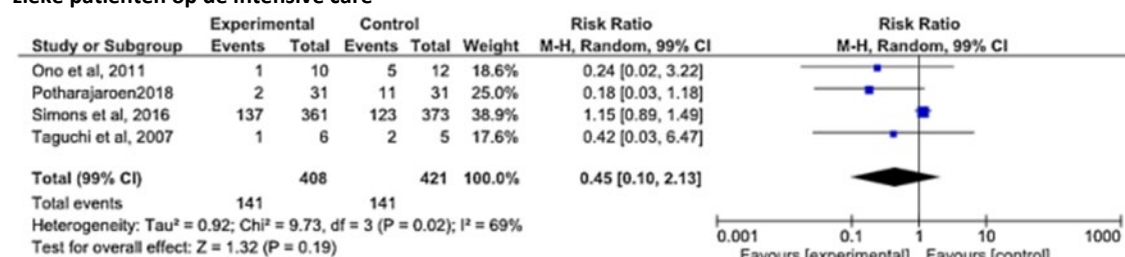
Deelvraag 1: Preventieve maatregelen

Incidentie van delier

De uitkomstmaat incidentie van delier werd in 12 RCT's beschreven (Alvarez, 2017; Eghbali-Babadi, 2017; Finotto, 2006; Giraud, 2016; Karadas, 2016; Moon, 2015; Ono, 2011; Potharajaroen, 2018; Rosa, 2019; Simons, 2016; Taguchi, 2007; Van Rompaey, 2012). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

Vier verschillende RCT's bestudeerden het effect van therapie met fel licht (**SR Bannon 2019**). In figuur 1 worden de resultaten van deze vier studies gepresenteerd. In totaal kregen 141 van de 408 (34,6%) ernstig zieke patiënten die bright light therapie ondergingen delier, ten opzichte van 141 van de 421 (33,5%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (relatief risico (RR) 0,45; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,10 tot 2,13). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep een lager risico hebben op het krijgen van een delier. Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant.

Figuur 9.9 De incidentie van delier bij het wel of niet ondergaan van de interventie fel licht therapie bij ernstig zieke patiënten op de intensive care



Experimental: fel licht therapie; Control: standaardzorg; Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval; Bron: Bannon (2019)

De overige interventies konden niet gepoold worden weergegeven door de verschillende aard van de interventies.

In de pilot RCT van Alvarez (**Bannon, 2019**) werd een multicomponent ergotherapie interventie bestudeerd bestaande uit meerdere sensore stimuli, het voorkomen van oedeem

en doorligplekken, cognitieve stimulatie, training van basale dagelijkse activiteiten zoals hygiëne en eten, fysiotherapie gericht op de bovenste extremiteiten en dagelijks bezoek van de familie. In totaal kregen 2 van de 65 (3,0%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier, ten opzichte van 14 van de 65 (20%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,15; 95% BI 0,02 tot 1,03). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen een klinisch relevant lager risico lijken te hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

In de RCT van Finotto (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent interventie bestudeerd bestaande uit oriëntatie en cognitieve stimulatie door aanraking, het corrigeren van sensorische problemen, reduceren van geluid en het faciliteren van participatie van de familie en voorlichting over delier. In totaal kregen 3 van de 17 (17,6%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier, ten opzichte van 6 van de 31 (19,4%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,91; 95% BI 0,18 tot 4,73). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen geen lager risico hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie. Bovendien is het gerapporteerde verschil klinisch niet relevant.

In de pilot RCT van Giraud (**Bannon, 2019**) werd het gebruik van verschillende spiegels bestudeerd als heroriënterend hulpmiddel, ter ondersteuning van het zelfbewustzijn, ondersteuning van hand-oog coördinatie en als communicatie hulpmiddel. In totaal kregen 20 van de 115 (17,4%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier gerapporteerd, ten opzichte van 17 van de 108 (15,7%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 1,10; 95% BI 0,51 tot 2,40). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep een hoger risico hebben op het krijgen van een delier. Echter het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

In de RCT van Karadas (**Bannon, 2019**) werd het effect van dagelijkse fysiotherapie bestudeerd. In totaal kregen 4 van de 47 (8,5%) ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC met de interventie een delier, ten opzichte van 10 van de 47 (21,3%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,40; 95% BI 0,10 tot 1,67). Dit geeft een aanwijzing dat patiënten in de interventiegroep een klinisch relevant lager risico hebben op het krijgen van een delier.

In de RCT van Moon (**Bannon, 2019**) werd het effect bestudeerd van een multicomponent interventie op risicofactoren zoals ondervoeding, infectie, pijn, aanwezigheid van een urinekatheter, vocht of elektrolyten disbalans, immobiliteit en slaapttekort. In totaal kregen 12 van de 60 (20,0%) ernstig zieke patiënten met de interventie een delier, ten opzichte van 21 van de 63 (33,3%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 0,60; 95% BI 0,32 tot 1,11). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen een klinisch relevant lager risico hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

In de RCT van Rompaey (**Bannon, 2019**) werd het dragen van oordopjes tijdens de nacht bestudeerd. Van de 69 ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC die slapen met oordopjes tijdens de nacht kregen 14 (20,3%) patiënten een delier, ten opzichte van 13 (19,4%) van de 67 patiënten met standaard zorg (RR 1,05; 95% BI 0,53 tot 2,06). Dit betekent dat er geen verschil in incidentie van delier is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

In de RCT van Eghbali-Babadi (**2017**) werd het effect van communicatie in combinatie met een onderwijscomponent tussen de patiënt en een familielid bestudeerd. Tijdens de eerste ochtend na de operatie hadden 4/34 (11,8%) patiënten in de interventiegroep een delier, ten opzichte van 8/34 (23,5%) patiënten met standaard zorg (RR 0,50; 95% BI 0,17 tot 1,51).

Tijdens de eerste avond na de operatie hadden 4/34 (11,8%) patiënten in de interventiegroep een delier, ten opzichte van 11/34 (32,4%) in de controlegroep (RR 0,36; 95% BI 0,13 tot 1,03). Tijdens de tweede ochtend na de operatie hadden 3/34 (8,8%) patiënten in de interventiegroep een delier, ten opzichte van 7/34 (20,6%) patiënten in de controlegroep (RR 0,43; 95% BI 0,12 tot 1,52). Op alle drie de meetmomenten werd er een klinisch relevant lager risico op delier gevonden in de interventiegroep.

In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. In totaal kregen 157 van de 831 (18,9%) ernstig zieke patiënten met interventie een delier, ten opzichte van 170 van de 845 (20,1%) ernstig zieke met standaard zorg (RR 0,91; 95% BI 0,73 tot 1,15). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen geen lager risico hebben op een delier ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

15 Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie van delier voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncubeerd, maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events en vanwege de overschrijding van het BI met de grenzen voor klinische besluitvorming (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

25 *Ernstige bijwerkingen (bij preventieve maatregelen)*

Geen enkele studie heeft de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij preventieve maatregelen.

30 Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen (bij preventieve maatregelen) is niet te beoordelen, omdat dit niet in de geïncubeerde literatuur is beschreven.

Deelvraag 2: actieve behandeling

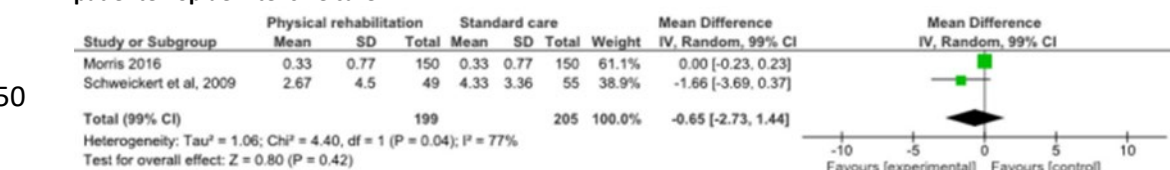
Duur van delier

35 De uitkomstmaat duur van delier werd in 8 verschillende RCT's beschreven (Alvarez, 2017; Giraud, 2016; Karadas, 2016; Morris, 2016; Munro, 2017; Nydahl, 2019; Schweickert, 2009; Simons, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

40 Twee RCT's bestudeerden het effect van een multicomponent fysiotherapie op de duur van delier (**Bannon, 2019**). In figuur 9.10 worden de resultaten van deze twee studies gepresenteerd. De duur van delier in de interventie groep was 0,65 dagen korter (95% BI - 2,73 tot 1,44), ten opzichte van de duur van het delier in ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Echter het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

45

Figuur 9.10 De duur van delier bij het wel of niet ondergaan van de interventie fysiotherapie bij ernstig zieke patiënten op de intensive care



50

- 5 In de pilot RCT van Alvarez (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent ergotherapie interventie bestaande uit meerdere sensore stimuli, het voorkomen van oedeem en doorligplekken, cognitieve stimulatie, training van basale dagelijkse activiteiten zoals hygiëne en eten, fysiotherapie gericht op de bovenste extremiteiten en dagelijks bezoek van de familie bestudeerd. De gemiddelde duur van delier was 1,83 dagen (standaarddeviatie (SD) 1,87) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 2 dagen (SD 1,34) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Gemiddeld was de duur van delier 0,17 dagen korter bij ernstig zieke patiënten met interventie (95% BI -0,91 tot 0,57), ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie. Het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.
- 10
- 15 In de pilot RCT van Giraud (**Bannon, 2019**) werd het gebruik van verschillende spiegels bestudeerd als heroriënterend hulpmiddel, ter ondersteuning van het zelfbewustzijn, ondersteuning van hand-oog coördinatie en als communicatie hulpmiddel. En werd de duur van delier beschreven na een maximale follow-up van 12 weken. De gemiddelde duur van delier was 1 dag (IQR 1 tot 3) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 2 dagen (IQR 1 tot 8) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Dit betekent dat de duur van delier 1 dag korter was bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie (95% BI van -2,02 tot 0,02). Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant.
- 20
- 25 In de RCT van Karadas (**Bannon, 2019**) werd het effect van dagelijkse fysiotherapie bestudeerd op de duur van delier na een follow-up tot aan ontslag. De mediane duur van delier was 15 uur (range 3 tot 144 uur) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 38 uur (range 9 tot 120 uur) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg (95% BI van -42 tot 34). De duur van delier was 23 uur korter bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie. Het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.
- 30
- In de pilot RCT van Munro (**Bannon, 2019**) werd het effect van een ingesproken bericht door een familielid bestudeerd op de duur van delier na een follow-up van drie dagen. De gemiddelde duur van delier was 0,3 dagen (SD 0,48) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 0,9 dagen (SD 1,28) bij ernstig zieke patiënten met standaard zorg. Gemiddeld was de duur van delier 0,6 dagen korter bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie (95% BI van -1,44 tot 0,24). Het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.
- 35
- 40 In de RCT van Simons (**Bannon, 2019**) werd het effect van lichttherapie beschreven op de duur van delier na een follow-up van 3 dagen. De gemiddelde duur van delier was 2,66 uur (SD 2,97) bij ernstig zieke patiënten met interventie, ten opzichte van 3,00 uur (SD 2,23) bij ernstig zieke patiënten met standaardzorg. Gemiddeld was de duur van delier 0,34 uur korter bij ernstig zieke patiënten met interventie (95% BI -0,84 tot 0,16), ten opzichte van het delier in de groep zonder interventie. Echter het gerapporteerde verschil is klinisch niet relevant.
- 45
- 50 In de pilot RCT van Nydahl (**2019**) bestudeerde het effect van een mobilisatie protocol op de duur van delier. Het aantal delier-vrije dagen werd beschreven bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC na een follow-up van 28 dagen. In de interventie groep was de mediaan 28 dagen (interkwartiel range (IQL) 24,7 tot 28 dagen), in de controlegroep

(standaard zorg) was de mediaan ook 28 dagen (IQL 26 tot 28 dagen). Dit betekent dat er geen verschil in het aantal delier vrije dagen is gevonden in de mediaan van het aantal delier vrije dagen tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

5

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van delier voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de extrapolatiebaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïnccludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal events en vanwege de overschrijding van het BI met de grenzen voor klinische besluitvorming (beide imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

10

Mortaliteit

De uitkomstmaat mortaliteit werd in 5 RCT's beschreven (Brummel, 2014; Moon, 2015; Rosa, 2019; Schweickert, 2009, Simons, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

15

20 In de RCT van Brummel (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. Er werd een lager risico op mortaliteit gerapporteerd voor de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep (standaard zorg) (RR 0,94; 95% BI 0,40 tot 2,20). Dit verschil is klinisch niet relevant.

25 In de RCT van Moon (**Bannon, 2019**) werd het effect bestudeerd van een multicomponent interventie op risicofactoren zoals ondervoeding, infectie, pijn, aanwezigheid van een urinekatheter, vocht of elektrolyten disbalans, immobiliteit en slaapttekort. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen overleden 4 van de 60 patiënten (6,7%), ten opzichte van 13 van de 63 ernstig zieke patiënten met standaard zorg (20,6%) (RR 0,38; 30 95% BI 0,13 tot 1,13). Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen een klinisch relevant lager risico lijken te hebben op overlijden ten opzichte van patiënten zonder de interventie.

35 In de RCT van Schweickert (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent fysiotherapie bestudeerd. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen overleden 9 van de 49 patiënten (18,4%), ten opzichte van 14 van de 55 ernstig zieke patiënten met standaard zorg (25,5%) (RR 0,72; 95% BI 0,27 tot 1,92). Dit verschil was klinisch relevant.

40 In de RCT van Simons (**Bannon, 2016**) werd het effect van therapie met fel licht bestudeerd. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen overleden 66 van de 361 patiënten (18,0%), ten opzichte van 73 van de 373 ernstig zieke patiënten met standaard zorg (20,0%) (RR 0,93; 95% BI 0,69 tot 1,26). Dit betekent dat er geen klinisch relevant verschil is in mortaliteit bij ernstig zieke patiënten met en zonder interventie.

45

In de RCT van Rosa (**2019**) werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. In totaal zijn 124 van de 837 (14,8%) ernstig zieke patiënten met interventie overleden, ten opzichte van 121 van de 840 (14,4%) ernstig zieke patiënten met standaard zorg (RR 1,01; 95% BI 0,77 tot 1,32). Dit betekent dat er geen 50 verschil in mortaliteit is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de

- 5 extrapolatiebaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncubeerd maar de gehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events en vanwege de overschrijding van het BI met de grenzen voor klinische besluitvorming (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

10 *Intensive-careverblijfsduur*

De uitkomstmaat IC-verblijfsduur werd in 5 RCT's beschreven (Brummel, 2014; Moon, 2015; Nydahl, 2019; Rosa, 2019; Simons, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

- 15 In de RCT van Brummel (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. Het gemiddelde verschil tussen de interventie en controlegroep (standaard zorg) is 1,23 dagen (95% BI -0,68 tot 3,14). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep iets meer dan 1 dag korter op de IC opgenomen liggen, een klinisch relevant verschil.

- 20 In de RCT van Moon (**Herling, 2018**) werd het effect bestudeerd van een multicomponent interventie op risicofactoren zoals ondervoeding, infectie, pijn, aanwezigheid van een urinekatheter, vocht of elektrolyten disbalans, immobiliteit en slaapttekort. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen was de IC-verblijfsduur 10,8 dagen (SD 9,7), ten opzichte van 10,0 dagen (SD 11,8) in de groep met ernstig zieke patiënten met standaard zorg. De interventiegroep lag 0,8 dagen langer opgenomen op de IC ten opzichte van de controlegroep (-3,01 tot 4,61). Het gerapporteerde verschil is ten nadele van de interventie, maar niet klinisch relevant.

- 30 In de RCT van Simons (**Herling, 2018**) werd het effect van therapie met fel licht bestudeerd. In de groep ernstig zieke patiënten die de interventie ontvingen was de IC-verblijfsduur 4 dagen (IQR 2-8), ten opzichte van 4 dagen (IQR 2-9) in de groep met ernstig zieke patiënten zonder interventie. De interventiegroep lag gemiddeld 0,33 dagen korter op de IC ten opzichte van de controlegroep (standaard zorg) (95% BI -1,03 tot 0,37). Dit betekent dat er
35 geen klinisch relevant verschil is in IC-verblijfsduur bij ernstig zieke patiënten met en zonder interventie.

- 40 In de pilot RCT van **Nydahl (2019)** werd het effect bestudeerd van een mobilisatie protocol op de duur van delier. In de interventie groep was de mediaan 19 dagen (interkwartiel range (IQL) 5,5 tot 24 dagen), in de controlegroep (standaard zorg) was de mediaan 21 dagen (IQL 9 tot 25 dagen). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep 2 dagen korter opgenomen liggen op de IC. Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant.

- 45 In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. Ernstig zieke patiënten met en zonder interventie (standaard zorg) hadden beiden een gemiddelde verblijfsduur van 5 dagen (95% BI 3 tot 8 dagen). Dit betekent dat er geen verschil in IC-verblijfsduur is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

Bewijskracht van de literatuur

- De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de
- 5 onderzoekopzet (risk of bias door het ontbreken van blinding) en wegens beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncubeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

10 *Ziekenhuisverblijfsduur*

De uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

- 15 De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'ziekenhuisverblijfsduur' is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

Kwaliteit van leven

- 20 De uitkomstmaat kwaliteit van leven werd in twee RCT's beschreven (Giraud, 2016; Morris, 2016). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

- In de pilot RCT van Giraud (**Bannon, 2019**) werd de EQ-5D gebruikt om de kwaliteit van leven te meten. De gemiddelde EQ-5D 'visual analogue scale' was 73 (SD 19) in ernstig zieke
- 25 patiënten met de interventie met spiegels, ten opzichte van 77 (SD 15) in ernstig zieke patiënten zonder de interventie. Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen 4 punten lager (4%) scoorden ten opzichte van patiënten met standaard zorg. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant. De EQ-5D index score was 0,87 (SD 0,13) in
- 30 ernstig zieke patiënten met de interventie spiegels, ten opzichte van 0,87 (SD 0,13) in ernstig zieke patiënten zonder de interventie ($p=0,95$). Dit betekent dat er geen verschil in kwaliteit van leven is gevonden tussen de interventie en controlegroep bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.

- In de RCT van Morris (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent fysiotherapie bestudeerd. De SF-36 werd gebruikt om de kwaliteit van leven te meten (fysieke en mentale
- 35 gezondheid). De gemiddelde fysieke gezondheid van de interventiegroep was 3,4 punten hoger (3,4%) ten opzichte van standaard zorg (95% BI -0,02 tot 7,0). De gemiddelde mentale gezondheid van de interventiegroep was 4,4 punten hoger (4,4%) ten opzichte van standaard zorg (95% BI -1,2 tot 6,0). De gerapporteerde verschillen zijn niet klinisch relevant.

40

Bewijskracht van de literatuur

- De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van
- 45 blinding (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncubeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er met twee niveaus afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Cognitieve functie

De uitkomstmaat cognitieve functie werd in drie RCT's beschreven (Alvarez, 2017; Brummel, 2014; Morris, 2016) door middel van de 'Mini Mental Scale Assessment (MMSE). De verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht. Omdat in de RCT van Alvarez (**Bannon, 2019**) een nulmeting van de MMSE ontbrak kunnen we het effect van de interventie niet beoordelen voor deze uitkomstmaat.

In de RCT van Brummel (**Herling, 2018**) werd het effect van een combinatie van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. In de interventie groep steeg de MMSE van 25,4 (95% CI 24,7 tot 26,1) bij ontslag tot 27,6 (27,0 tot 28,2) na 6 maanden. In de controlegroep bedroeg de MMSE 25,1 (24,3 tot 25,8) bij ontslag en 27,0 (26,4 tot 27,6) na 6 maanden. Het gemiddelde verschil in MMSE was 0,97 (95% BI van -0,19 tot 2,13) tussen de interventie en controlegroep (standaard zorg). Dit verschil is klinisch niet relevant.

In de RCT van Morris (**Bannon, 2019**) werd het effect van een multicomponent fysiotherapiebehandeling op de duur van delier bestudeerd. De studie rapporteerde geen klinisch relevante verschillen.

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitieve functie voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blinding (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïnccludeerd maar de algehele IC-populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Ernstige bijwerkingen (bij behandeling)

De uitkomstmaat ernstige bijwerkingen (bij actieve behandeling) werd in 3 RCT's beschreven (Brummel, 2014; Morris, 2016; Schweickert, 2009). De resultaten van de verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

In de RCT van Brummel (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. In deze studie werd één ernstige bijwerking gerapporteerd van een patiënt met acute pijn in de rug gepaard met 'hypertensive urgency' tijdens een fysiotherapie sessie.

Twee RCT's bestudeerden het effect van een multicomponent fysiotherapie (Morris, 2016; Schweickert, 2009). In de RCT van Morris (**Bannon, 2019**) werd geen verschil gevonden in het aantal ernstige bijwerkingen tussen beide groepen (totaal 300 patiënten). In de RCT van Schweickert (**Bannon, 2019**) werd tijdens één van de 498 therapie sessies een desaturatie van 80% waargenomen, één event waarbij de arteriële lijn werd verwijderd en in 4% van alle cases werd de therapie beëindigd (bij 49 patiënten in de interventiegroep).

Bewijskracht van de literatuur

De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blinding (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïnccludeerd maar de algehele IC-

populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Duur van mechanische ventilatie

- 5 De uitkomstmaat duur van mechanische ventilatie werd in twee RCT's beschreven (Brummel, 2014; Rosa, 2019). De verschillende interventies die werden beschreven in deze RCT's worden hieronder toegelicht.

- 10 In de RCT van Brummel (**Herling, 2018**) werd het effect van fysiotherapie en cognitieve therapie bestudeerd. De mediaan was 25,3 dagen (IQR 0 tot 28,9) in de interventie groep, ten opzichte van 27,4 dagen (IQR 0 tot 29,2) in de controlegroep (standaard zorg). Dit betekent dat patiënten in de interventiegroep ongeveer 2 dagen korter aan de mechanische ventilatie liggen (95% BI van -14,98 tot 10,78). Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant in het voordeel van de interventie.

- 15 In de RCT van **Rosa (2019)** werd het effect van flexibele bezoeken in combinatie met een onderwijscomponent bestudeerd. Het aantal mechanische ventilatie vrije dagen in de eerste zeven opnamedagen werd beschreven. Indirect geeft dit informatie over de duur van mechanische ventilatie. Het gemiddeld aantal ventilatie vrije dagen in ernstig zieke
20 patiënten met interventie is 5,9 dagen (SD 2,2), ten opzichte van 6,0 dagen (SD 2,1) in de controlegroep (standaard zorg). Het verschil tussen deze twee groepen bedraagt 0,1 dag. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

- 25 De verschillende interventies konden niet gepoold worden weergegeven. De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van mechanische ventilatie voor iedere afzonderlijke interventie is gebaseerd op een RCT en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege het ontbreken van blinding (risk of bias) en vanwege beperkingen in de extrapoleerbaarheid (indirectheid) omdat niet alleen patiënten met sepsis zijn geïncludeerd maar de algehele IC-
30 populatie. Daarnaast is er afgewaardeerd vanwege een gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Tabel 9.11 Overzicht van de resultaten van de verschillende interventies

Interventie	Studie	Uitkomstmaten							
		Incidentie delier	Duur delier	Mortaliteit	IC-verblijfsduur	Kwaliteit van leven	Cognitieve functie	Ernstige bijwerkingen	Duur mechanische ventilatie
Lichttherapie	Bannon, 2019 (Ono, 2011; Potharajaroen, 2018; Simons, 2016; Taguchi, 2007)	Klinisch relevant (RR 0,45; 95%BI 0,10 tot 2,13)	Geen verschil	Geen verschil	Geen verschil	-	-	-	-
Heroriëntatie d.m.v. spiegels	Giraud, 2016	Geen verschil	Klinisch relevant (1 dag korter; 95% BI van -2,02 tot 0,02)	-	-	Geen verschil	-	-	-
Oordopjes	Van Rompaey, 2012	Geen verschil	-	-	-	-	-	-	-
Mobilisatie	Nydahl, 2019	-	Geen verschil	-	Klinisch relevant (2 dagen korter)	-	-	-	-
Fysiotherapie	Karadas, 2016	Klinisch relevant (RR 0,40; 95% BI 0,10 tot 1,67)	Geen verschil	-	-	-	-	-	-
Multicomponent fysiotherapie	Bannon, 2019 (Morris, 2016; Schweickert, 2009)	-	Geen verschil	Klinisch relevant (RR 0,72; 95% BI 0,27 tot 1,92)	-	Geen verschil	Geen verschil	Geen verschil	-
Multicomponent ergotherapie	Alvarez, 2017	Klinisch relevant (OR 0,15; 95% BI 0,02 tot 1,03)	-	-	-	-	-	-	-
Fysiotherapie en cognitieve therapie	Brummel, 2014	-	-	Geen verschil	Klinisch relevant (1,23 dagen korter; 95% BI -	-	Geen verschil	Geen verschil	Klinisch relevant (2 dagen korter; 95% BI van -14,98 tot 10,78)

					0,68 tot 3,14)				
Communicatie met familie	Eghbali-Babadi, 2017	Klinisch relevant (RR 0,43; 95% BI 0,12 tot 1,52).	-	-	-	-	-	-	-
Communicatie met familie	Munro, 2017	-	Geen verschil	-	-	-	-	-	-
Flexibele bezoeken	Rosa, 2019	Geen verschil	-	Geen verschil	Geen verschil	-	-	-	Geen verschil
Multicomponent	Finotto, 2006	Geen verschil	-	-	-	-	-	-	-
Multicomponent	Moon, 2015	Klinisch relevant (RR 0,60; 95% BI 0,32 tot 1,11)	-	Klinisch relevant (RR 0,38; 95% BI 0,13 tot 1,13)	Geen verschil	-	-	-	-

Conclusies

Deelvraag 1: Preventieve maatregelen

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of preventieve maatregelen de incidentie van delier verlagen ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Bannon, 2019; Eghbali-Babadi, 2017; Rosa, 2019)</i>
- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin ernstige bijwerkingen van preventieve maatregelen werden beschreven bij patiënten met sepsis op de intensive care was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat. Er werden slechts sporadisch ernstige bijwerkingen genoemd. <i>Bronnen: (Bannon, 2019)</i>

5 Deelvraag 2: Behandeling

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de duur van delier verkorten bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Bannon, 2019; Nydahl, 2019)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de mortaliteit verminderen bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Bannon, 2019; Herling, 2018; Rosa, 2019)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de intensive-careverblijfsduur verkorten bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Nydahl, 2019; Herling, 2018; Rosa, 2019)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de kwaliteit van leven verbeteren bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Bannon, 2019)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de cognitieve functie verbeteren bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Bannon, 2019; Herling, 2018)</i>
10 Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de kans op ernstige bijwerkingen verhogen bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Bannon, 2019; Herling, 2018)</i>

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of niet-medicamenteuze behandelingen de duur van mechanische ventilatie verkort bij patiënten met sepsis op de intensive care. <i>Bronnen: (Herling, 2018; Rosa, 2019)</i>
----------------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de ziekenhuisverblijfsduur werd beschreven bij patiënten met sepsis op de intensive care was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
--------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

- 5 Een delier is een ernstige complicatie bij patiënten met sepsis, zorgt voor een langere ligduur en kan leiden tot lange termijn complicaties. De incidentie van delier bij patiënten met sepsis op een IC is niet goed bekend, maar het optreden van een delier bij IC-patiënten wordt geschat op ongeveer 30% (Salluh, 2015; Wassenaar, 2016). Mogelijk kunnen niet-medicamenteuze interventies de incidentie, duur en ernst van delier verminderen. Vanwege
- 10 het ontbreken van specifieke informatie voor de sepsispopulatie op de IC in de literatuur is er een literatuuronderzoek verricht naar verschillende niet-medicamenteuze maatregelen en behandelingen bij volwassen patiënten opgenomen op de IC.

- Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk of niet-medicamenteuze
- 15 preventieve maatregelen de incidentie van delier en ernstige bijwerkingen kunnen verminderen. Ook blijft het onduidelijk of een niet-medicamenteuze actieve behandeling de duur van delier kan verkorten en de mortaliteit kan verlagen bij volwassen patiënten met sepsis op de IC. In een aantal RCT's werd een klinisch relevante verlaging van het risico op delier gerapporteerd, terwijl in de overige RCT's juist geen klinisch relevant verschil werd
- 20 waargenomen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd in de geselecteerde studies met preventieve maatregelen als interventie. Daarnaast rapporteerden de meeste RCT's geen klinisch relevante verschillen wat betreft de duur van delier en mortaliteit.

- De totale bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten is zeer laag voor zowel de
- 25 preventieve maatregelen als de behandeling van delier. Dit komt voornamelijk doordat de interventies vaak maar in één studie werden beschreven waarin een gering aantal patiënten werden geïncludeerd met een beperkt voorkomen van delier. Bij een aantal studies ontbrak een adequate sample-size berekening. Het is daarom goed mogelijk dat nieuwe studies de conclusies kunnen veranderen. Er is meer onderzoek nodig, bij voorkeur bij patiënten met
- 30 sepsis, om uitsluitsel te krijgen of preventieve maatregelen en niet-medicamenteuze behandelingen van delier de duur en/of ernst van delier verminderen met inclusie van voldoende aantallen patiënten. Patiënten met sepsis kunnen namelijk op de IC liggen, maar zeker ook op verpleegafdelingen. De patiënten op verpleegafdelingen zijn in deze literatuursamenvatting niet meegenomen. Een ander methodologisch punt is dat een aantal
- 35 studies de effecten van een multicomponent interventies heeft onderzocht, waardoor de effecten van afzonderlijke interventies niet te beoordelen zijn. Ook op basis van de belangrijke uitkomstmaten kan niet worden bepaald of preventieve maatregelen en niet-medicamenteuze behandeling van delier effectief en veilig zijn.

- 40 Bij een delier spelen meerdere risicofactoren een rol, zoals cognitieve stoornissen, slaapdeprivatie, immobiliteit, visuele beperkingen en gehoorstoornissen. Bij niet-IC-patiënten zijn er aanwijzingen dat een interventie gericht op meerdere risicofactoren een reductie van het delier kunnen geven (Inouye, 1999). Van een aantal studies geïncludeerd in deze richtlijn, zijn de effecten van een multicomponent ergotherapie interventie onderzocht.

Deze interventies bestonden uit meerdere sensorische stimuli, zoals het voorkomen van oedeem en doorligplekken, cognitieve stimulatie, training van basale dagelijkse activiteiten zoals hygiëne en eten, fysiotherapie gericht op de bovenste extremiteiten en dagelijks bezoek van de familie. De resultaten van pilotstudies zijn gepubliceerd in Bannon (2019). Wij zijn van mening dat grotere studies, met een adequate sample-size, waarin multi-component interventies worden toegepast, een betere onderbouwing zullen geven aan de gestelde PICO vragen.

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

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van de niet-medicamenteuze interventies is preventie of verkorten van de duur van een delier. Het optreden van een delier wordt door patiënten zeer wisselend beleefd. Ook het verminderen van de ernst van een delier is voor patiënt en verzorgers van groot belang. Sommige patiënten hebben geen herinnering meer aan een delier wanneer zij zijn hersteld, maar voor de partner en mantelzorgers is het vaak een ontluisterende ervaring. Andere patiënten geven aan dat het optreden van een delier tijdens de periode van een ernstige ziekte waarvoor een IC-opname noodzakelijk was als een zeer belastende periode te hebben ervaren wat zij ook nooit meer willen maken. De genoemde interventies lijken niet belastend voor de patiënt. Naasten van patiënt kunnen de interventies als positief ervaren (flexibeler bezoektijden, betrokkenheid bij behandeling van patiënt). Daarnaast kan de rol van naasten als positief worden ervaren door patiënten omdat hun gezicht en stem vertrouwd is.

Kosten (middelenbeslag)

Over het algemeen wordt de opnameduur op een IC verlengd bij het ontstaan van een delier. Bovendien kan een delier leiden tot cognitieve stoornissen op lange termijn, een verminderde kwaliteit van leven en het post-IC syndroom. Ook geeft een delier een hogere werkbelasting voor de verpleging. Daarmee zijn de kosten bij een delier duidelijk hoger dan bij patiënten die geen delier hebben doorgemaakt. De preventie van een delier of verkorten van de duur van het delier kan kostenbesparend zijn. Dit moet dan afgewogen worden tegen de kosten van een interventie. De kosten van een interventie zijn natuurlijk erg afhankelijk van deze interventie zelf (flexibele bezoektijden, licht, dag-nachtritme brengen waarschijnlijk minimale kosten met zich mee; maar interventies zoals intensieve fysiotherapie en familie trainen vragen extra tijd van personeel en brengen daardoor meer kosten met zich mee).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van de bestudeerde literatuur lijkt een enkele interventie geen effect op vermindering van de ernst en duur van een delier te hebben. Juist de combinatie van meerdere interventies kunnen mogelijk tot een succes leiden, hetgeen momenteel wordt onderzocht in meerdere studies. De Nederlandse UNDERPIN-ICU studie (protocol: Wassenaar, 2017) onderzocht een bundel van niet-medicamenteuze verpleegkundige interventies bestaande uit het optimaliseren van visus, gehoor, oriëntatie, slaap, cognitie en mobilisatie bij 1749 IC-patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een delier. Het gebruik van deze bundel van niet-medicamenteuze maatregelen had geen effect op deliervrije dagen in de eerste 28 dagen na een IC opname, noch op andere uitkomstmaten (proefschrift Rood, 2020). Totdat de resultaten van andere lopende studies beschikbaar zijn zal er mogelijk terughoudendheid zijn met betrekking tot implementatie van een interventiebundel. Het implementeren van een interventiebundel kan alleen werken, als het hele behandelteam (medisch, verpleegkundig, ondersteunend en consultatief) hieraan mee

doet en dus getraind wordt. En inwerk- en implementatieprogramma kost tijd en daarmee geld. De interventies op zichzelf zijn relatief makkelijk in te voeren (verlengen bezoektijden, lichttherapie, oordopjes, bril/gehoorapparaat, filmpjes van familie) en kosten niet veel tijd of geld per interventie. Ook het geven van psycho-educatie, zowel schriftelijk als mondeling aan patiënt en familie nog voor het optreden van een delier lijkt goed uitvoerbaar.

Aanbeveling

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

Het belangrijkste doel van de niet-medicamenteuze interventies is preventie of verkorten van de duur van een delier. Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van een of een combinatie van meerdere niet-medicamenteuze interventies ter voorkoming of verkorting van een delier aantonen. Ondanks de kleine aantallen patiënten, deels in pilot studies lijken verschillende interventies toch de incidentie van delier of zelfs de mortaliteit te verminderen. Omdat het voornaamste tegenargument voor interventies de kosten betreft is dit een belangrijk aspect om mee te nemen.

Overweeg bij patiënten met sepsis alleen niet-medicamenteuze maatregelen ter preventie of behandeling van een delier, indien deze geen hoge kosten meebrengen en eenvoudig uit te voeren zijn.

Literatuur

- Bannon L, McGaughey J, Verghis R, Clarke M, McAuley DF, Blackwood B. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019 Jan;45(1):1-12. doi: 10.1007/s00134-018-5452-x. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30506354.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- Eghbali-Babadi M, Shokrollahi N, Mehrabi T. Effect of Family-Patient Communication on the Incidence of Delirium in Hospitalized Patients in Cardiovascular Surgery ICU. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2017 Jul-Aug;22(4):327-331. doi: 10.4103/1735-9066.212985. PMID: 28904548; PMCID: PMC5590365.
- Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, Svenningsen H, Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 23;11(11):CD009783. doi: 10.1002/14651858.CD009783.pub2. PMID: 30484283; PMCID: PMC6373634.
- Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669-676. doi:10.1056/NEJM199903043400901.
- Nydahl P, Günther U, Diers A, Hesse S, Kerschensteiner C, Klarmann S, Borzikowsky C, Köpke S. PROtocol-based MObilizaTION on intensive care units: stepped-wedge, cluster-randomized pilot study (Pro-Motion). *Nurs Crit Care.* 2020 Nov;25(6):368-375. doi: 10.1111/nicc.12438. Epub 2019 May 24. PMID: 31125163.
- Rood, P. Non-pharmacological prevention and treatment of delirium in the ICU. Proefschrift Radboudumc, 1 december 2020.
- Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MMS, Kochhann R, de Moura RM, Eugênio CS, Haack TDSR, Barbosa MG, Robinson CC, Schneider D, de Oliveira DM, Jeffman RW, Cavalcanti AB, Machado FR, Azevedo LCP, Salluh JIF, Pellegrini JAS, Moraes RB, Foernges RB, Torelly AP, Ayres LO, Duarte PAD, Lovato WJ, Sampaio PHS, de Oliveira Júnior LC, Paranhos JLDR, Dantas ADS, de Brito PIPGG, Paulo EAP, Gallindo

- MAC, Pilau J, Valentim HM, Meira Teles JM, Nobre V, Birriel DC, Corrêa E Castro L, Specht AM, Medeiros GS, Tonietto TF, Mesquita EC, da Silva NB, Korte JE, Hammes LS, Giannini A, Bozza FA, Teixeira C; ICU Visits Study Group Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit: The ICU Visits Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 16;322(3):216-228. doi: 10.1001/jama.2019.8766. PMID: 31310297; PMCID: PMC6635909.
- 5 Salluh JJ, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538. Published 2015 Jun 3. doi:10.1136/bmj.h2538.
- 10 Wassenaar A, Rood P, Schoonhoven L, Teerenstra S, Zegers M, Pickkers P, van den Boogaard M. The impact of nursing Delirium Preventive Interventions in the Intensive Care Unit (UNDERPIN-ICU): A study protocol for a multi-centre, stepped wedge randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2017 Mar;68:1-8. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.11.018. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28013104.
- 15

Bijlagen bij module 9.2

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

Research question: Wat is de optimale niet-medicamenteuze preventieve- en actieve behandeling van delier?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Herling, 2018	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to (April/2008)</i> A: Brummel, 2014 B: Van Rompaey, 2012 C: Simons, 2016 D: Moon, 2015 E: Mehta, 2012 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: mixed medical and surgical units, USA. B: mixed ICU including cardiac surgical patients, Belgium C: mixed medical and surgical units, The Netherlands	Inclusion criteria SR: We included adult ICU participants aged 18 years and above. We included both intubated and non-intubated participants. We included ICU participants from medical and surgical ICUs and participants from mixed ICUs. Experimental interventions: any non-pharmacological intervention, single or multicomponent, including cognitive training i.e. digit span forwards/backwards, letter-number sequences, sudokus, early mobilization, modification of ICU environment through lighting or ear plugs, physical therapy or pharmacological interventions,	Describe intervention: A: The physical therapy interventions were: 1) early once-daily physical therapy (advancing participants from passive range of motion to independent ambulation; 2) physical therapy (once-daily session) combined with inpatient cognitive therapy focusing on orientation, memory, attention and problem-solving twice a day for 20 minutes. B: sleeping with earplugs from 10.00 pm to 06.00 am C: dynamic light application in the ICU with alterations in light, colour and temperature over 24-hour periods D: preventive nursing algorithm for the	Describe control: A: Usual care entailed physical therapy as ordered by the treating clinician (typically one to two sessions per week). B: sleeping without earplugs C: standard lighting turned D: standard ICU nursing care E: both without daily interruption (control)	<u>End-point of follow-up:</u> Not reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported	<u>Outcome measure-1</u> Event rate of ICU delirium A: The study did not measure this outcome. B: I: 14/69 C: 13/67 RR: 1.05 (0.53-2.06) C: I: 137/361 C: 123/373 RR: 1.15 (0.53-2.06) D: RR 0.60, 95% CI 0.32 to 1.11 E: I: 113/214 C: 113/209 (RR 0,98; 95% BI 0,82 - 1,17) <u>Outcome measure-2</u> In-hospital mortality	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading 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

	D: ICU with medical and surgical patients, Korea E: mixed ICU including trauma patients, USA and Canada <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Reported for the individual studies.	or both, aiming to prevent ICU delirium. Exclusion criteria SR: We excluded nonrandomized controlled trials, controlled before-and-after trials, historically-controlled trials and cohort studies. Participants from cardiac ICUs were not included. <i>12 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...</i> <u>N, mean age</u> A: 87, 61 B: 136, 60 C: 734, 64 D: 134, 70 E: 430, 59 <u>Sex:</u> A: 56% male B: 66% male C: 59% male D: 48% male	first 7 days after admittance to the ICU. The intervention included monitoring and screening of delirium risk factors, cognitive assessment and orientation, environmental intervention — including provision of glasses and hearing aids, sleep management and comfort — and early therapeutic interventions for nutrition, ambulation, pain management, prevention of infections and hypoxia, removal of unnecessary catheters, and cautious administration of sleeping pills, anticholinergic drugs and opioids E: protocolized sedation intervention with continuous benzodiazepine or opioid infusion, or both, plus daily interruption of sedation (intervention) versus protocolized sedation with continuous			A: RR 0.94 (0.40-2.20) <i>in-hospital mortality</i> B: Not reported C: No effect on in-hospital mortality (RR 0.93, 95% CI 0.69 to 1.26; D: RR 0.38, 95% CI 0.13 to 1.13; E: I: 63/214 C: 63/209 (RR 0.98; 95% BI 0.73 - 1.31) <u>Outcome measure-3</u> Ventilator-free days A: median days 25.3 versus 27.4; P = 0.81 B: Not reported C: Not reported D: Not reported E: not reported. <u>Outcome measure-4</u> Length of stay in ICU A: MD 1.23, 95% CI -0.68 to	importance to the research question Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis) Risk of bias: A: unclear selective reporting (reporting bias), no blinding of participants and personnel (performance bias), unclear blinding of outcome assessment (detection bias) B: No risk of bias reported. C: Unclear selective reporting (reporting bias), and unclear other bias. D: Unclear selective reporting (reporting bias), and unclear other bias, unclear allocation concealment (selection bias), unclear blinding of participants and personell (performance bias),
--	--	--	---	--	--	--	--

		E: 56% male Groups comparable at baseline?	benzodiazepine and opioid,			3.14; P = 0.21 B: Not reported for individual study C: Not reported for individual study D: MD 0.80, 95% CI -3.01 to 4.61, E: Not reported for the individual study <u>Outcome measure-5</u> Cognitive impairment A: There was no effect on cognitive functioning assessed by the MMSE score (MD 0.97, 95% CI -0.19 to 2.13; P = 0.10. Likewise, there was no effect on cognitive functioning measured by the Dysexecutive questionnaire (DEX) score (n = 30) (MD -8.76,	likely blinding of outcome assessment (detection bias) E: Likely performance bias (blinding of participants and personnel), likely blinding of outcome assessment (detection bias) <i>For details, please see the SR of Herling.</i>
--	--	---	----------------------------	--	--	--	--

						95% CI -19.06 to 1.54 B: Not reported C: Not reported D: Not reported E: not reported. <u>Outcome measure-6</u> Adverse effects A: Brummel 2014b reported an adverse event with acute back pain accompanied by hypertensive urgency during a physical therapy session. B: Not reported C: Not reported D: Not reported E: Mehta 2012 reported unintentional removal of devices and specific removal of endotracheal tubes. The difference was 4.7% (n = 10) in the intervention	
--	--	--	--	--	--	--	--

						group versus 5.8% (n = 12) in the control group.	
Bannon, 2019 *Not reported in the review, deducted from the individual studies.	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to (march 2018)</i> A: Ono, 2011 B: Taguchi, 1997 C: Simons, 2016 D: Potharajaroen, 2018 E: Van Rompaey, 2012 F: Schweickert, 2009 G: Alvarez, 2017 H: Morris, 2016 I: Finotto, 2006 J: Girard, 2008 K: Mehta, 2012 L: Moon, 2015 M: Munro, 2017 N: Giraud, 2016 O: Karadas, 2016 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: ICU, Osaka University Hospital, Japan	Inclusion criteria SR: We included RCTs of critically ill patients that evaluated the effectiveness of non-pharmacological interventions targeted at prevention or treatment or both compared to usual care (no intervention), different non-pharmacological interventions or pharmacological interventions for reducing the incidence and duration of delirium. Critically ill patients were defined as patients being nursed in an intensive care or high dependence unit of any specialty including cardiac, medical, surgical, neurosurgical, mixed or cancer units following elective or emergency admission. A: Adult hospitalized, undergoing surgical	Describe intervention: A: Single intervention: bright light therapy. Beginning at Day 2, participants in the study group underwent two hours of bright light exposure starting at 7:30am, for a total of 4 days. B: Single intervention: Bright light therapy at 5000lx was applied for 2h in the morning. C: Single intervention: Bright light therapy. An integrated bright lighting ceiling system with lux levels adjusted from 300-1700 lux throughout the day. D: Single Intervention: Bright Light therapy BLT consisting of 5000 lx for 2 hours from 0900 to 1100, placed at a distance of 1.40 m from the patients face. During BLT participants were positioned in a 30-45 degree position, with the equipment adapted	Describe control: usual care A: Control group spend their time in normal light conditions. There were variations in interior lighting intensity based on the weather, season and bed position but these variations were within 1000lx. B: Not described. C: Standard lighting settings of 300 lux. 1000 lux for procedures. D: Care as usual and light source of 500 lx E: Patient nursed in an individual room, with a clock, visual and auditory contact with staff and the possibility to listen to the radio or watch television. Most patients (> 75%) had a window with visible daylight.	<u>End-point of follow-up:</u>* A: Four days of exposure. Data was collected until day 6 after surgery. B: Data was collected until day 5 after surgery. C: Patients were analysed up to 28 days after inclusion. D: Three days E: Five days F: 28 days G: until discharge H: 6 months I: Article in Italian J: 28 days K: 28 days, or until death/discharge L: 30 days M: 3 days N: Until discharge + 12 weeks after surgery O: Until dischaarge <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 1 patient in the intervention and control	<u>Outcome measure-1</u> Defined as incidence of delirium Effect measure: RR, RD, mean difference (995% CI): A-D: RR 0.45 (0.10-2.13) I: 151 per 1000 C: 335 per 1000 829 participants GRADE: very low E: RR 1.05 (0.43-2.54) I: 14/69 C: 13/67 136 participants GRADE: very low G: RR 0.15 (0.02-1.03) I: 2/65 C: 13/65 130 participants GRADE very low I: RR 0.91 (0.18-4.73) I: 3/17 C: 6/31 48 participants	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading 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

B: ICU, Osaka University Hospital, Japan C: Teaching hospital, 16 bed mixed medical/surgery ICU, The Netherlands D: Single blind RCT, Surgical ICU, Thailand. E: All participants were admitted to the ICU department 45 beds, Specialty cardiac-surgical, surgical and medical ICUs, Belgium F: 2 medical centers (University of Chicago and University of Iowa). One centre was a medical ICU, USA. G: ICU of the University of Chile Clinical Hospital, South America H: Single centre MICU, USA I: Cardiology unit, Italy	resection for treatment of oesophageal cancer. B: Middle-aged patients operated on for oesophageal cancer. C: Adult (>18 years), >24 hours ICU stay, could be assessed for delirium. D: Post-surgery patients, aged > 50 years, understanding of Thai language, APACHE II Score $\geq$8, patients aroused by voice. E: Adults > 18yrs Expected length of stay > 24 hrs Speaking Dutch or English Minimum GCS 10 F: Adults > 18 years, MV < 72 hours expected to continue another 24 hours Met criteria for baseline functional independence G: Spend > 24 hrs in ICU, admitted for monitoring acute or chronic disease H: Adult > 18 years, MV via ET tube or non-invasive ventilation mask, PaO₂/FIO₂ ratio < 300 I: Age > 65 years, alert and orientated, family present 3 times/day, reads a daily newspaper	to maintain a 1.30 m distance to the patient's face. Treatment started within the first 24 hours of admission and continued for 3 days. E: Single intervention: Earplugs for sleep at night. F: Multicomponent: Physical and occupational therapy beginning on the day of enrolment. Incremental in nature, delivered during sedation interruption G: Multicomponent: a) Polysensorial stimulation, b) positioning, c) cognitive stimulation, d) Training on basic everyday life activities (BELA) e) motor stimulation of the superior limbs and f) participation of the relatives. Performed twice a day for a period of 5 days for 40 mins. H: Multicomponent: Standardised rehabilitation therapy. Protocol contained 3 exercise types (passive range of motion,	F: Standard care with physical and occupational therapy delivered as ordered by the primary care team. G: Reorientation, early mobilisation, correction of sensorial deficit (use of technical help: lenses, audiophones), environmental management, diminishing drugs with anticholinergic potential and minimising the use of benzodiazepines. H: The usual care group received no rehabilitation per treatment protocol. Physical therapy could be ordered as part of routine care, but only Monday to Friday. I: Limited detail of comparator supplied. J: Patient targeted sedation and an SBT protocol. K: Protocolised sedation.	group were excluded. In addition, two patients from the intervention could not tolerate the bright light. B: Two patients in the study and intervention group were reintubated and therefore excluded from the analyses. C: I: 7 excluded (6 ICU LOS <24h and 1 severe visual impairment). C: 13 excluded (12 ICU LOS <24h, 1 expected to die <48 hours). D: 1 patient in the intervention group refused. E: None F: None G: Reasons that patients were lost to follow-up in the control group were transfer to another medical center or unexpected discharge (3 patients) and passing away (2 patients, 1 from respiratory failure and 1 from metastatic cancer). In the experimental group, the reasons were transfer to another medical center or unexpected	GRADE very low. K: RR 0.98 (0.77-1.23) I: 113/214 C: 113/209 423 participants GRADE very low L: RR 0.60 (0.27-1.35) I: 12/60 C: 21/63 123 participants GRADE very low. N: RR 1.10 (0.51-2.40) I: 20/115 C: 17/108 223 participants GRADE very low O: RR 0.40 (0.10-1.67) I: 4/47 C: 10/47 94 participants GRADE very low <u>Outcome measure-2</u> Defined as duration of delirium. Mean difference (99% CI) C: MD -0.34 (-0.84-0.16) I: 2.66 (2.97)	Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)
---	---	---	---	--	---	---

	J: Four large medical centres Nashville, Chicago & Philadelphia, USA K: 16 tertiary care medical and surgical ICU's, USA L: 1049 bed general hospital with a 105 bedded ICU under department of internal medicine and surgery, Korea M: 5 ICUs (Medical ICU, Cardiothoracic ICU, Vascular ICU, Surgical Trauma ICU, and Medical Respiratory ICU) in a large urban level 1 trauma centre, USA N: 32 bed cardiac ICU, UK O: Medical ICU in a University hospital, Turkey <u>Source of funding and conflicts of interest:</u>	J: Adults > 18 years, MV > 12 hours K: Pts expected to remain MV > 48hrs with continuous sedation and/or opioid infusion. L: Age > 18 years, ability to understand study purpose and/or provide consent independently or via a caregiver or proxy, hospitalisation for > 48 hrs in ICU M: Adults aged > 18 years, within 24 hrs of ICU admission N: Aged > 70 years, Admitted to ICU after elective or urgent cardiac surgery over a 32 week period. O: No previous delirium, ICU stay < 24h, aged > 65 years, voluntary participation. Exclusion criteria SR: Trials focusing on post-ICU care, requiring specialist staff or equipment and non-randomised studies were excluded. A: Not described. B: Mental or ophthalmologic disorders	physical therapy and progressive resistance exercises), which was administered for a total of 3 separate sessions every day of hospitalisation for 7 days per week. I: Multicomponent: Orientation and cognitive stimulation with therapeutic touch, correct sensory deficits, reduce noise, facilitate family participation and education about delirium. J: Multicomponent: Paired Spontaneous Awakening trial and Spontaneous breathing trial protocols. K: Multicomponent: Protocolised sedation plus daily interruption. L: Multicomponent: Delirium risk monitoring and screening, cognitive assessment and orientation, environmental intervention and providing comfortable physical environment. Targeting risk factors such as malnutrition, infection, pain, presence	L: Standard care included assessment of orientation and consciousness, communication using paper aids, correctly sensory impairments, minimise bed movement; and careful use of anticholinergic agents and opiates. M: No voice recorded messages N: Patients allocated to the usual care group received the current standard post-surgical ICU care which includes no prescriptions around the use of mirrors but there were no restrictions imposed on using their own mirrors as would occur in routine practice. O: Daily CAM-ICU assessment, RASS assessment and routine clinical procedures.	discharge (3 patients) and passing away (2 patients, 1 from respiratory failure and 1 from metastatic cancer). H: None I: None J: 1 lost to follow-up in the intervention group, 2 in the control group. 7 patients discontinued in the control group. K: 4 participants withdrew consent in the intervention group, 3 in the control group. L: Intervention: n= refused, control = 5 refused, 1 could not be assessed M: None N: None O: None	C:3 (2.23) 734 participants GRADE very low H, F: MD -0.65 (-2.73 – 1.44) I: mean 0.65 lower C: mean 0 404 participants GRADE: low G: MD -0.17 (-0.91-0.57) I: 1.83 (1.87) C:2 (1.34) 130 participants GRADE very low J: MD -0.34 (-1.43-0.75) I: 2.33 (3.7) C: 2.67 (4.01) 335 participants GRADE very low M: -1.30 (-2.41 – -0.19) I: 0.3 (0.48) C:1.6 (1.28) 20 participants GRADE very low N: MD 0.00 (-1.21-1.21) I: 4.5 (3.11) C: 4.5 (3.82) 223 participants GRADE very low O: MD 7.00 (-24.41-38.41) I:44.25 (44.07)	
--	---	--	---	--	---	--	--

	(commercial / non-commercial / industrial co-authorship)	C: Life expectancy <48 hours or who could not be assessed for delirium. D: Current coma or delirium, a life time history of delirium, neuro degenerative or neuroinflammatory disease, psychiatric illness, could not sit up 30-45 degrees (c spine injury, eye problems including glaucoma and diabetic retinopathy). E: PTs with known hearing impairment, dementia, confusion or delirium at admission. F: Neuromuscular disease, cardiopulmonary arrest, irreversible disorders with 6 month mortality estimated > 50%, raised ICP, absent limbs or enrolment in another trial G: Previous cognitive impairment, severe communication disorder, delirium positive prior to the intervention, need for invasive MV. H: Inability to walk without assistance prior to acute illness, cognitive impairment prior to admission described by surrogate, BMI > 50, MV >	of urinary catheter, fluid and electrolyte imbalance, immobility and sleep deprivation. M: Single intervention: (1) family member voice recorded re-orientation messages (maximum 24 messages) (2) unknown voice recorded reorientation message N: Multicomponent: Structured mirrors protocol. (1) Patient coached in use of mirror as reorienting tool and for supporting self-awareness. (2) Mirror used to aid explanation about procedures to patient and awareness of objects/events in patients personal space, patient coached in use of mirror as communication tool for asking about what is happening to/ going on around them. (3) Patient coached in using the mirror to obtain visual feedback to support hand eye coordination and allow			C: 51.25 (32.94) 94 participants GRADE very low <u>Outcome measure-3</u> Defined as hospital mortality RR (99% CI) C: RR 0.96 (0.64-1.44) I: 64/354 C: 68/360 734 participants GRADE very low F: RR 0.72 (0.27-1.92) I: 9/49 C:14/55 104 participants GRADE very low K: RR 0.98 (0.66-1.43) I: 63/214 C:63/209 423 participants GRADE very low L: RR 0.32 (0.08-1.31) I: 4/60 C: 13/63 123 participants GRADE very low <u>Outcome measure-4</u>	
--	--	---	--	--	--	---	--

		80 hours or current hospitalisation > 7 days, unstable cervical spine, acute hip fracture, neuromuscular disease impairing weaning from ventilator,- do not intubate order, enrolled in another study or considered to be moribund. I: Delirium at admission, medical diagnosis of cognitive impairment or psychiatric disorders J: Admission after cardiac arrest, continuous MV > 2 weeks, moribund state, withdrawal of life support, profound neurological deficits or current enrolment in another trial K: Patients admitted after cardiac arrest or TBI, receiving NMB, enrolled in another trial, lack of commitment for maximal therapy. L: RASS score -4/-5 consistently, severe visual or auditory problems that make CAM-ICU assessment impossible, serious psychiatric or neurologic diagnosis, score < 23 on MMSE Korean version, admission	self-care. Patient coached in using visual feedback to understand body and limb positions, monitor limb trajectories, trunk control, posture and balance, and promote earlier mobilisation. O: Single intervention: ROM exercises were performed once a day until the patients were discharged. Passive assisted active or active ROM exercises were performed based on the patient's ability to respond to verbal commands. ROM exercises performed for 4 extremities in the supine position with 10 repetitions for approx. 30 mins, if unable to tolerate the exercise ceased and the intervention continued the next day.			Defined as cognitive function <u>Outcome measure-5</u> Defined as adverse events 739 participants (3 RCTS) GRADE very low <u>Outcome measure-6</u> Defined as quality of life 523 participants (2 RCT's) GRADE very low	
--	--	---	--	--	--	--	--

		to isolation ward for infection, death or discharge on day of admission, inability to complete CAM-ICU due to violent state with RASS +3/+4 M: Anticipated imminent patient death, medical contraindication to the interventions for example psychiatric auditory hallucinations or profound deafness, inability to speak either English or Spanish. N: inability to obtain consent, care pathway anticipating admission elsewhere than to ICU following surgery, severe visual impairment impeding ability to recognise self in mirror, physical or communication barriers likely to impede effective administration of study procedures, severe mental disability likely to impede assessment of delirium and history of psychiatric illness previously requiring hospitalisation. O: Age <65 years, amputated extremity,					
--	--	---	--	--	--	--	--

		invasive MV and procedures limiting mobility, RASS score of -4 / -5 (deep sedation and coma), advanced osteoporosis, terminal illness, known cognitive disorders, Increased intracranial pressure, Active gastrointestinal system bleeding, arrhythmia, active myocardial ischaemia. <i>15 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients</i> A: 26 randomised, 22 analysed per protocol. B: 15 randomized, 11 analysed. C: 734 randomized, 714 analysed per protocol D: 62 randomised, 61 analysed by ITT E: 136 recruited and analysed F: 104 recruited and analysed G: 140 recruited, 130 analysed; ITT analysis H: 300 randomised and included in primary analysis					
--	--	--	--	--	--	--	--

		I: 48 randomised and analysed J: 336 randomised, 335 analysed; ITT analysis K: 430 randomised, 423 analysed; ITT analysis L: 134 randomised, 123 analysed; analysis by ITT or per-protocol not reported M: 30 randomised and analysed N: 223 randomised and analysed O: 94 randomised and analysed <i>Age (mean, SD/IQR):</i> A: I: 63,4 (9.7). C: 36.8 (7.8) B: I: 56 C:59.2 C: I 66.3 (12.8) C: 64.4 (13.7) D: I: 68.1 (9.5) C: 68.3 (13.5) E: I: 57 (19-81) C: 62 (18-84) F: I: 54.4 (46-66) C: 57.7 (36-69) G: I: 68 (63-75.5) C: 71 (63-78.5) H: I: 55 (17) C: 58 (14) I: Not reported J: I: 60 (48-71) C: 64 (51-75) K: I: 57 (46-70)					
--	--	--	--	--	--	--	--

		C: 60 (49-70) L: I: 70.4 (13.8) C: 69 (12.4) M: I: 70.4 (13.8) C: 69 (12.4) N: I: 72.4 (4.8) C: 77 (4.9) O: I: 75 +/- 7.5 C: 72.6 +/- 68 <i>Apache II score (Mean, SD/IQR)</i> A: I: 7.6 (2.5) C: 8.8 (2.2) B: Not reported C: I: 22.7 (8.6) C: 22.4 (8.1) D: I: 14.4 (3.9) C: 16.4 (4.9) E: Not reported F: I: 20 (15.8-24) C: 19 (13.3-23) G: I: 10 (9-12) C: 11 (8-12) H: I: 76 (26) C: 75 (27) I: Not reported J: I: 26 (21-33) C: 26.5 (21-31) K: I: 24 (18-28) C: 23 (19-29) L: I: 13 (5.78) C: 14.9 (6.2) M: I: 13 (5.78) C: 14.9 (6.2) N: Not reported. O: Not reported					
--	--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline? Patients within the SR are randomized, should be comparable. <i>Concerns:</i> A: Control group is younger and higher apache II score. I: Age and apache score were not reported Different IC populations were included in the SR.					
--	--	--	--	--	--	--	--

APACHE: Acute Physiological And Chronic Health Evaluation; **BELA:** Basic everyday life activities; **BLT:** Bright Light Therapy; **CAM-ICU:** Confusion Assessment Method for the ICU; **ET:** Endotracheal tube; **GCS:** Glasgow Coma Scale; **HRQoL:** Health related quality of life; **ICP:** Intracranial pressure; **ICU:** Intensive Care Unit; **ITT,** Intention to Treat; **MMSE:** Mini-Mental State Examination, **MV;** Mechanical Ventilation; **RASS:** Richmond Agitation and Sedation Scale; **ROM:** Range of Movement; **SD:** Standard deviation; **TBI:** Traumatic brain injury

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Rosa, 2019	Type of study: RCT Setting and country: Cluster cross-over RCT involving family members, and clinicians from 36 adult ICUs with restricted visiting hours (<4,5 uur) in Brazilië. Funding and conflicts of interest: This study was funded by the Brazilian Ministry of Health through the Brazilian Unified Health System Institutional Development Program (PROADI-SUS).	<u>Inclusion criteria:</u> The trial enrolled medical-surgical adult ICUs with 6 or more beds and restricted visiting hours (<4.5 hours per day) at public and private non-profit hospitals in Brazil. ICUs not meeting the minimum structural or organizational requirements for the operation of ICUs in Brazil were excluded. Patients 18 years or older admitted to participating ICUs were consecutively included. <u>Exclusion criteria:</u> The exclusion criteria were coma (Richmond Agitation-Sedation Scale19 score ≤-4) lasting longer than 96 hours from initial screening assessment or presence of any of the following characteristics at screening assessment: delirium (positive Confusion Assessment	Describe intervention (treatment/procedure/test): Flexible visitation The flexible visitation model included both flexibility of ICU visiting hours and family education. One or 2 close family members were allowed to visit the patient for up to 12 hours per day. Only 1 relative was enrolled in the study. These family members had to attend at least 1 structured meeting in which they received education about the ICU environment, common procedures, multidisciplinary work, infection control, palliative care, and delirium. These structured meetings were conducted by trained clinicians using a face to-face format at least 3 times per week. Additionally, family members had access to an information brochure and website designed to help them understand the various processes and emotions associated with an ICU stay and improve cooperation without increasing ICU staff workload. Patients were also allowed to receive social visits at specific time intervals according to local rules. Social visits	Describe control (treatment/procedure/test): Restricted visitation In the restricted visitation model, visitors were allowed as before randomization, according to local hours (median, 1.5 hours/d (interquartile range {IQR}, 1.0 to 2.0); up to 4.5 hours/d). Visitors were not required to attend educational meetings.	<u>Length of follow-up:</u> Until hospital discharge or death, or for a maximum of 30 days. <u>Loss-to-follow-up:</u> All patients that were randomized completed the trial. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 6/837 (0.72%) Control: 3/848 (0.35%). <i>For delirium</i> In both groups, the % of incomplete outcome data is low. Reasons for incomplete outcome data are not reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Incidence of delirium: Intervention: 157/831 (18.9%) Control: 170/845 (20.1) RR: 0.91 (0.73-1.15). ICU length of stay Intervention (N=837): Median (IQR): 5.0 (3.0 – 8.0) Control (N=848): Median (IQR): 5.0 (3.0 – 8.0) Ventilator free days Intervention (N=837):	

		Method for the ICU (CAM-ICU) screening), 20 brain death, exclusive palliative care, inability to communicate, predicted ICU length of stay less than 48 hours, unlikely to survive longer than 24 hours, prisoner status unavailability of a family member to participate in ICU visits, and previous enrol-ment in the study. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 837 Control: 848 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> <i>I: 58.4 (18.3)</i> <i>C: 58.6 (18.2)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 53.5% M</i> <i>C: 52.1% M</i> Groups comparable at baseline? Yes, baseline characteristics of participants were well balanced.	were offered to friends or family members who did not qualify for flexible visitation.			Mean (SD): 5.9 (2.2) Control (N=848): Mean (SD): 6.0 (2.1) Hospital mortality Intervention: 124/837 (14.8) Control: 121/840 (14.4) <i>RR 1.01; 95% CI 0.77 – 1.32</i>	
--	--	---	---	--	--	--	--

Nydall, 2019	Type of study: Pilot RCT Setting and country: Stepped-wedge-cluster RCT, Germany Funding and conflicts of interest: Not reported.	<u>Inclusion criteria:</u> For ICU: adult patients, no protocol for early mobilization present, and a nurse-patient ratio of at least 1:3 in more than 80% of the shifts. Patients: 18 years or older, order for mobilization present. <u>Exclusion criteria:</u> For ICU: non-acute care settings were excluded. Patients: palliative state, not previously consented to their data being used for research, had already been included in a previous state, immobility order or if mobilization was not documented. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 120 Control: 152 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 74 (61-81)</i> <i>C: 70 (58-79)</i>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Mobilization protocol.	Describe control (treatment/procedure/test): Usual care.	<u>Length of follow-up:</u> Follow-up for 28 days after ICU admission or until discharge from ICU. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 2 N (%) Reasons (describe) – no primary outcome reported. Control: 0 N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data:</u> Data was complete for all patients with successful follow-up.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Adverse events</u> 15/152 control 5/120 intervention <i>In table S4, the complete list of adverse events is reported.</i> <u>Hospital free days during 28 day follow-up period</u> Control: 5 (0-10) Intervention: 0 (0-11) <u>ICU free days during 28 day follow-up period</u> Control: 21 (9-25) Intervention: 19 (5.5-24)	
--------------	--	--	--	--	--	--	--

		Sex: I: 54.1 % M C: 52.3 % M Groups comparable at baseline? Patients' Characteristics differed between individual ICUs (Table S2) but were generally comparable for intervention and control periods.				<u>Mechanically ventilated free days</u> 28 (20-28) control 26 (13-28) intervention <u>Delirium free days</u> 28 (26-28) control 28 (24.7-28) intervention	
Eghbali-Babadi, 2017	Type of study: RCT Setting and country: Cardiac surgery of ICU, Iran Funding and conflicts of interest: The Isfahan University of Medical Sciences funded the study. There are no conflicts of interest reported.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients who underwent open heart surgery in the ICU. Inclusion criteria were 18-70 years, availability of immediate family members, no history of addiction to drugs, alcohol, and cigarette smoking, no delirium, conscious level disorder and mental diseases before surgery, no history of blindness and deafness, elective open heart surgery, no family history for surgery, and no intubation with a tracheal tube. <u>Exclusion criteria:</u>	Describe intervention (treatment/procedure/test): The day after the surgery, one of the family members in the intervention group who had received education on the day before was allowed to visit the patient in the morning shift.	Describe control (treatment/procedure/test): Routine care	<u>Length of follow-up:</u> Patients were assessed for delirium twice a day for a total of three times, two times in the morning and one time in the evening, using the CAM-ICU scale. <u>Loss-to-follow-up:</u> None <u>Incomplete outcome data:</u> None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Incidence delirium Intervention: 4 (11,76%) Control: 8 (23.53%) <i>First time (next morning after surgery 10 AM)</i> Incidence delirium	

		In cases of patients' or their families' reluctance to continue participation, death or postsurgery complications, the patients were excluded from the study. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 34 Control: 34 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 55,11 (12.11)</i> <i>C: 54.12 (13.11)</i> <i>Sex</i> <i>I: 58,82% male</i> <i>C: 70.58% male</i> Groups comparable at baseline? Yes				Intervention: 4 (11,76%) Control: 11 (32.35%) <i>Second time (next evening after surgery 17 PM).</i> Intervention: 3 (8.83%) Control: 7 (26.58%) <i>Third time (two days after surgery 10 AM)</i>	
--	--	--	--	--	--	---	--

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.

5

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

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
Herling, 2018	No, pharmacological interventions were included as well.	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Bannon, 2019	Yes	Yes	Yes (Supplemental material)	Yes	Not applicable	Yes, a risk of bias table for the included studies (See below).	All studies included adult patients, paediatric trials were not identified. All studies included different IC populations.	Unclear, not reported.	Unclear, only reported for the SR itself.

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).

5

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.

10

Alvarez et al, 2013	Finotto et al, 2006	Girard et al, 2008	Giraud 2016	Karadas 2016	Mehta et al, 2012	Moon et al, 2015	Morris 2016	Munro 2017	Ono et al, 2011	Potharajaren 2018	Schweickert et al, 2009	Simons et al, 2016	Taguchi et al, 2007	Van Rompaey et al, 2012
+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	?	?	+	?	-	?	+	?	?	+	+	+	-	+
+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Other bias	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+

Source: Bannon (2009)

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

Research question: Wat is de optimale niet-medicamenteuze preventieve- en actieve behandeling van delier?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Rosa, 2019	The ICUs were consecutively randomized in a 1:1 ratio using computer-generated randomization with random block sizes of 2, 4, and 6 and stratified by number of ICU beds (≤ 10 or > 10).	Unlikely, performed by a statistician blinded to the cluster.	Likely, participants were not blinded.	Likely, the care providers were not blinded.	Likely, the outcome assessors were not blinded to study interventions.	Unlikely, the outcomes reported in the study protocol were all included in the RCT.	Unclear, the number of participants lost to follow-up are similar, but the reasons are not reported. Some imbalance in number and causes of participant exclusion and follow-up losses might have resulted in bias due to loss to follow-up because of possible recruitment bias.	Unlikely, the participants in the analysis are exactly those who were randomized into the trial.
Nydahl, 2019	Randomization was performed by an independent researcher using http://www	Unlikely, performed by an independent researcher.	Likely, participants were not blinded.	Likely, the care providers were not blinded.	Likely, the outcome assessors were not blinded to study interventions.	Unlikely, the outcomes reported in the study protocol were all	Unlikely, the percentage loss to follow-up is very low in both groups.	Unlikely, all patients allocated to the groups were analysed.

	.randomizer.org.					included in the RCT.		
Eghbali-Babadi, 2017	Patients were allocated to two groups based on random numbers table.	Unlikely, allocation via random numbers table.	Likely, participants were not blinded.	Likely, care providers were not blinded.	Unlikely, the outcome assessors were blinded.	Unlikely, the methods section mentions incidence of delirium and this is the only outcome measure reported.	Unlikely, all patients allocated to the groups had a complete follow-up.	Unlikely, all patients allocated to the groups were analysed.

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 process 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
Al-Quadheeb, 2014	Geen aanvullende studies ten opzichte van Bannon 2019
Collinsworth, 2016	Geen aanvullende studies ten opzichte van Bannon 2019
Garcia Guerra, 2019	Geen aanvullende studies ten opzichte van Bannon 2019
Garry, 2016	Voldoet niet aan de PICO – geen control groep met usual care
Giraud, 2016	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Hipp, 2012	Geen systematic review
Hu, 2015	Voldoet niet aan PICO – primaire uitkomstmaat is slaapverbetering
Hunter, 2014	Geen aanvullende studies ten opzichte van Bannon 2019
Kang, 2018	Geen aanvullende studies ten opzichte van Bannon 2019
Karadas, 2016	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Litton, 2016	Geen aanvullende studies ten opzichte van Bannon 2019
Mehta, 2012	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Munro, 2017	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Oldham, 2016	Geen systematic review
Potharajaroen, 2018	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Schweickert, 2009	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Simons, 2016	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Troglia, 2015	Voldoet niet aan PICO – gaat specifiek over de implementatie
Van Rompaey, 2012	Geïnccludeerd in de SR van Bannon 2019.
Winkelman, 2018	Voldoet niet aan de PICO – verkeerde uitkomstmaat

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 critical care or critically ill* or critical ill*).ti. (185863)	298
1989 – augustus 2019	2 (exp Delirium/ or (deliri* or (acute adj2 (confusion\$ or 'brain syndrome' or 'brain failure' or 'psycho-organic syndrome' or 'organic psychosyndrome')) or (terminal\$ adj restless\$) or (toxic adj confus\$)).ti,ab,kw.) not (*psychoses, alcoholic/ or *alcohol withdrawal delirium/ or *substance withdrawal syndrome/) (15771)	
	3 exp Noise/ or exp Exercise Therapy/ or exp Physical Therapy Modalities/ or exp Occupational Therapy/ or exp Lightning/ or exp Orientation/ or exp Cognitive Behavioral Therapy/ or exp Phototherapy/ or exp Music Therapy/ or exp Exercise/ or exp Education/ or exp Mindfulness/ or earplug*.ti,ab,kw. or noise.ti,ab,kw. or eye mask*.ti,ab,kw. or visual.ti,ab,kw. or orient*.ti,ab,kw. or auditory.ti,ab,kw. or spatial.ti,ab,kw. or echolocation.ti,ab,kw. or light*.ti,ab,kw. or phototherap*.ti,ab,kw. or heliotherap*.ti,ab,kw. or music.ti,ab,kw. or physiotherapy.ti,ab,kw. or exercise.ti,ab,kw. or education*.ti,ab,kw. or training.ti,ab,kw. or ergotherapy.ti,ab,kw. or mobilization.ti,ab,kw. or mobilisation.ti,ab,kw. or non-pharmacological.ti,ab,kw. or non-medical.ti,ab,kw. or mindful*.ti,ab,kw. or multi-component.ti,ab,kw. or ((color or physical or cognitive or occupational) adj3 therap*).ti,ab,kw. (3366672)	
	4 1 and 2 and 3 (459)	
	5 limit 4 to (english language and yr="1989 -Current") (421)	
	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/)) (407656)	
	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/) (1886441)	
	8 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) (3241192)	
	9 5 and 6 (38)	

	10 (5 and 7) not 9 (88) 11 (5 and 8) not 9 not 10 (91) 12 9 or 10 or 11 (217) = 217	
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp/mj OR 'intensive care unit'/exp/mj OR 'critically ill patient'/exp/mj OR sepsis:ti OR sepsis:ti OR septic*:ti OR icu*:ti OR 'intensive care':ti OR 'critical care':ti OR 'critically ill*':ti OR 'critical ill*':ti) AND ((('delirium'/exp OR ((acute NEAR/2 (confusion* OR 'brain syndrome' OR 'brain failure' OR 'psycho-organic syndrome' OR 'organic psychosyndrome'))):ab,ti) OR deliri*:ab,ti OR ((toxic NEAR/1 confus*):ab,ti) OR ((terminal* NEAR/1 restless*):ab,ti)) NOT ('alcohol psychosis'/exp/mj OR 'delirium tremens'/exp/mj OR 'withdrawal syndrome'/exp/mj)) AND ('noise'/exp OR 'eye mask'/exp OR 'physiotherapy'/exp OR 'occupational therapy'/exp OR 'lightning'/exp OR 'orientation'/exp OR 'cognitive therapy'/exp OR 'phototherapy'/exp OR 'music therapy'/exp OR 'exercise'/exp OR 'education'/exp OR 'mobilization'/exp OR 'mindfulness'/exp OR earplug*:ti,ab OR noise:ti,ab OR 'eye mask*':ti,ab OR visual:ti,ab OR orient*:ti,ab OR auditory:ti,ab OR spatial:ti,ab OR echolocation:ti,ab OR light*:ti,ab OR phototherap*:ti,ab OR heliotherap*:ti,ab OR music:ti,ab OR physiotherapy:ti,ab OR exercise:ti,ab OR education*:ti,ab OR training:ti,ab OR ergotherapy:ti,ab OR mobilization:ti,ab OR mobilisation:ti,ab OR 'non-pharmacological':ti,ab OR 'non-medical':ti,ab OR mindful*:ti,ab OR 'multi-component':ti,ab OR (((color OR physical OR cognitive OR occupational) NEAR/3 therap*):ti,ab)) AND (english)/lim AND (1989-2019)/py NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <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 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) = 37 <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 = 140 <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) = 54 = 231	

Module 10. Transfusiebeleid

Voor deze module wordt verwezen naar de richtlijn bloedtransfusiebeleid, module transfusiebeleid bij de niet acuut bloedende patiënt>transfusiebeleid voor ic-patiënten:

- 5 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/transfusiebeleid_bij_de_niet_acuut_bloedende_patiënt/transfusiebeleid_voor_ic-patienten.html?query=sepsis%2520bloedvergiftiging#tab-content-starting-question

In deze module is sepsis specifiek als subgroep beschreven.

10

Module 11 Mobilisatie

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe dienen patiënten met sepsis te worden gemobiliseerd?

5 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wanneer is het veilig voor patiënten met sepsis om te starten met (vroeg) mobilisatie en activatie?
 2. Wat zijn de meest effectieve interventies met de daarbij behorende FITT-criteria (frequentie, intensiteit, therapie, tijd) voor mobiliseren en training van patiënten met sepsis?
- 10

Inleiding

We zien dat patiënten met sepsis te maken hebben met een versneld verlies van spiermassa (perifeer en ademspieren/ diafragma) en conditie, wat leidt tot verlengde beademingsduur bij beademde patiënten en beperkingen in het fysiek functioneren. Vroegtijdige mobilisatie en activatie voor ernstig zieke patiënten wordt aanbevolen ter preventie van fysieke achteruitgang. Het moment om veilig te starten met mobilisatie en activatie is echter niet beschreven voor patiënten met sepsis. Om beperkingen van het fysiek functioneren te minimaliseren dient men idealiter een optimale trainingsprikkel aan. Hierbij dient de trainingsbelasting voldoende te zijn, maar dient tegelijkertijd de oefensessie veilig te zijn en moet fysiologische overbelasting worden vermeden. Kennis over veilige en effectieve training bij patiënten met sepsis ontbreekt nog.

15

20

Zoeken en selecteren

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

25

Deelvraag 1: Timing

Wat zijn de ongunstige effecten van vroeg starten met mobilisatie/training van volwassen patiënten met sepsis ten opzichte van laat starten of standaardzorg?

30

P: volwassen patiënten met sepsis;

I: vroege start van mobilisatie en activatie (passieve oefentherapie/actieve oefentherapie);

C: late start of standaardzorg;

O: mortaliteit en bijwerkingen.

35

Deelvraag 2: Type interventie

Wat zijn de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van mobilisatie en activatie.

40

P: volwassen patiënten met sepsis;

I: mobilisatie/passieve therapie/actieve therapie;

C: vergelijking van interventies onder I;

O: functionaliteit/activiteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, bijwerkingen, duur van beademing (bij beademde patiënten) en spierkracht.

45

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte bijwerkingen en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten voor deelvraag 1. Voor deelvraag 2 achtte de werkgroep functionaliteit/activiteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; intensive-

careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, bijwerkingen, duur van beademing en spierkracht werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- 5 • Functionaliteit/activiteit: (*Johns Hopkins highest level of mobility score* (JH-HLM), 6-minute walk test (6MWT) en de *Morton Mobility Index* (DEMMI)).
- Spierkracht: *Medical Research Council* (MRC) *sum score* en *hand-held dynamometer* (HHD).

10 De overige uitkomstmaten werden niet a priori door de werkgroep gedefinieerd; hiervoor werden de in de literatuur gebruikte definities gehanteerd. De werkgroep volgde de in de literatuur gebruikte definities van vroege en late start van behandeling.

15 Binnen de literatuur worden de termen “mobilisatie”, “activatie” en “revalidatie” vaak door elkaar heen gebruikt. Om eenduidigheid te creëren hebben we onderstaande definities overgenomen:

20 Binnen de literatuur over de intensive care (IC) wordt met de term mobilisatie vaak het proces van verplaatsen uit bed verstaan. Internationale definities ten aanzien van de verschillende vormen van mobilisatie worden beschreven in de “ICU Activity Codes and Definitions” (2012). In onderstaande tabel worden de activiteiten beschreven bij de verschillende vormen van mobilisatie bij IC-patiënten.

Tabel 11.1 De verschillende mobilisatie vormen bij IC-patiënten.

Vorm	Definitie
Mobiliseren in bed (zithouding)	Verticalisatie in 70 tot 90° met bed in stoelhouding
Mobiliseren op de rand van het bed	Zitten op rand van bed (mag met ondersteuning)
Mobiliseren in de stoel zonder te staan	Transfer bed-stoel (zonder te staan) met behulp van tillift, slide of tillen
Mobiliseren in stoel via stand met behulp van opstahulp	Transfer bed-stoel via stand (in staat om gewicht te dragen op beide benen) met behulp van opstahulp en ondersteuning van 1 tot 2 personen
Mobiliseren in stoel via stand	Transfer bed-stoel via stand (in staat om te stappen of te schuiven) al dan niet met gebruik van loophulpmiddel en ondersteuning van 1 tot 2 personen
Lopen	Lopen (minimaal 4 stappen; 2 met elke voet) al dan niet met loophulpmiddel en begeleiding

25 Onder activatie verstaan we:

- Passieve fysiotherapeutische interventies:
 - Passieve oefentherapie van de extremiteiten.
 - Passief fietsen.
 - Neuromusculaire elektrostimulatie (NMES).
- 30 • Actieve fysiotherapeutische interventies
 - Actieve oefentherapie van de extremiteiten.
 - Actief fietsen.
 - Staan.

35 Onder revalidatie verstaan we “herstel na een ongeval of medische ziekte of ingreep”. Het revalidatieproces kan zowel meerdere lichamelijke als psychische aspecten omvatten.

40 De werkgroep definieerde de standaardgrens voor de dichotome uitkomstmaat mortaliteit van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil ($RR < 0,97$ of $> 1,03$). Voor de uitkomstmaat bijwerkingen werd de incidentie van een bijwerking in meer dan 5% van de

patiënten in de interventiegroep als klinisch relevant gedefinieerd. Voor verblijfsduur op de IC en duur van beademing werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen. Voor continue uitkomstmaten werd een verschil van 10% als klinisch relevant gedefinieerd.

5

Zoeken en selecteren (Methode)

Omdat er nauwelijks literatuur beschikbaar is over het vroeg starten met mobilisatie of activatie bij sepsis en een groot deel van de patiënten met sepsis wordt opgenomen en behandeld op een IC hebben wij de literatuuranalyse uitgebreid naar de populatie patiënten op de IC. In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 2 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar relevante Engelstalige literatuur over vroege mobilisatie bij patiënten met sepsis of patiënten op de IC gepubliceerd vanaf 1989. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 603 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of vergelijkend (gerandomiseerd) onderzoek waarin de 1) vergelijking wordt gemaakt tussen het vroeg starten met mobilisatie van patiënten met sepsis vergeleken met een late start of standaardzorg waarin de uitkomstmaten bijwerkingen of mortaliteit worden gerapporteerd; of 2) vergelijking wordt gemaakt tussen verschillende typen van vroege mobilisatie van patiënten met sepsis waarin de uitkomstmaten functionaliteit/activiteit, verkorting IC/opnameduur, bijwerkingen, duur van beademing of spierkracht worden gerapporteerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 12 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

25

Resultaten

Omdat relevante literatuur werd gevonden over patiënten met sepsis is ervoor gekozen om alleen deze literatuur uit te werken in de literatuursamenvatting en dit niet uit te bereiden tot IC-patiënten. In totaal zijn vier RCT's opgenomen in de literatuuranalyse. Twee van deze RCT's zijn opgenomen onder deelvraag 1: timing. Vanwege het ontbreken van studies die de vergelijking maakte tussen vroeg en laat starten met mobilisatie, werden alleen studies geïnccludeerd die de vergelijking maakten tussen vroeg starten met mobilisatie versus standaardzorg. De twee overige RCT's zijn opgenomen onder deelvraag 2: type interventie. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

35

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1: Timing

De RCT van **Ahn (2018)** vergeleek vroege mobilisatie en activatie met standaard zorg op het functioneel herstel bij volwassen patiënten met ernstige sepsis. Volwassen patiënten (> 20 jaar) die de spoedeisende hulp bezochten met ernstige sepsis (bewezen of vermoedelijke infectie met twee of meer criteria voor systemische inflammatie en daarbij orgaan falen of hypotensie werden gerandomiseerd voor het starten met vroege mobilisatie en activatie of standaard zorg. Exclusiecriteria waren: zwangerschap, infectie van het centrale zenuwstelsel, onderliggende cognitieve of functionele beperkingen waardoor patiënten niet zelfstandig zijn, verwacht overlijden binnen 24 uur, contra-indicatie voor mobilisatie en activatie en risico voor het verslechteren van de conditie door mobilisatie en activatie. In totaal ontvingen 21 patiënten de interventie vroege mobilisatie en activatie en 19 patiënten standaardzorg. De interventie bestond uit één tot tweemaal daagse mobilisatie of activatie door middel van gerichte oefeningen (passieve en actieve oefentherapie gericht op het

50

verbeteren van de beweeglijkheid van de gewrichten, NMES, zitten, staan, lopen en andere vormen van mobilisatie afhankelijk van de conditie van de patiënt) voor ten minste 1 uur samen met een fysiotherapeut vanaf het moment van randomiseren tot aan ontslag uit het ziekenhuis. De controlegroep ontving standaard zorg (passieve en actieve oefentherapie op bed gericht op het verbeteren van de beweeglijkheid van de gewrichten en zitten in bed). De follow-up bedroeg van 6 maanden. Deze studie heeft een laag risico op bias.

De RCT van **Kayambu (2015)** vergeleek het effect van vroege mobilisatie en activatie door middel van fysiotherapie ten opzichte van standaard zorg bij volwassen patiënten met sepsis. Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) opgenomen op de IC met mechanische ventilatie voor ≥ 48 uur met een diagnose sepsis, ernstige sepsis of septische shock. Exclusiecriteria waren: hoofdwonden, brandwonden, letsel aan de wervelkolom, meerdere botbreuken in de onderste ledematen, patiënten met septische shock die niet op de maximale behandeling reageerden, stervend of verwacht overlijden binnen 48 uur. In totaal ontvingen 26 patiënten de interventie vroege mobilisatie en activatie door middel van fysiotherapie en 24 patiënten standaard zorg. De interventie bedroeg een één tot tweemaal daags individueel mobilisatie en activatie programma van 30 minuten voorgeschreven door een IC onderzoeksfysiotherapeut. Dit programma kon bestaan uit NMES, passieve en actieve oefentherapie gericht op het verbeteren van de beweeglijkheid van de gewrichten, zitten, transfers in en uit bed, lopen en andere vormen van mobilisatie afhankelijk van de conditie van de patiënt. De therapie werd gestart binnen 48 uur na sepsis diagnose en duurde tot aan het ontslag van de IC. De controlegroep ontving standaard zorg (fysiotherapie van een IC fysiotherapeut). De totale follow-up duur was 90 dagen. Deze studie heeft een laag risico op bias.

Deelvraag 2: Type interventie

De RCT van **Hickmann (2018)** vergeleek het effect van twee soorten vroege fysiotherapie bij volwassen patiënten met sepsis. Volwassen patiënten met een septische shock werden geïncubeerd binnen 72 uur na IC-opname. Exclusiecriteria waren: pre-existerende cognitieve beperkingen, ondervoeding of cachexie, niet zelfstandig kunnen lopen, beenamputatie, botbreuken, het krijgen van chemotherapie, chronische corticosteroïde behandeling, cardiorespiratoir arrest, verwachte IC-opname van minder dan 7 dagen, stopzetten van de therapie en dreigend overlijden. In totaal werden 19 patiënten geïncubeerd, 9 in de interventiegroep en 10 in de controlegroep. De interventie bestond uit tweemaal daagse fysiotherapie bestaande uit passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten en passief of actief fietsen in stoel of bed gedurende zeven dagen. De controlegroep ontving eens per dag passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten. De fysiotherapie werd in beide gevallen gestart in de eerste 72 uur na diagnose van septische shock. De follow-up bedroeg 28 dagen. Aan het einde van de follow-up was 100% konden alle patiënten uit de interventiegroep (100%) en het merendeel van de patiënten uit de controlegroep (83%) verplaatst worden naar en stoel en lopen onder begeleiding van een fysiotherapeut. Deze studie heeft een hoog risico op bias, vanwege de subjectieve uitkomstmaten, een onbekende randomisatieprocedure, het ontbreken van blinding van de patiënten en zorgverleners, en vanwege een verschil in startmoment van de eerste mobilisatie sessie.

De RCT van **Shen (2017)** vergeleek het effect van elektrospier stimulatie op de quadriceps en biceps spieren ten opzichte van actieve of passieve oefentherapie van de extremiteiten bij volwassen patiënten met ernstige sepsis en acuut falen van de ademhaling. Volwassen patiënten (20-90 jaar) opgenomen met ernstige sepsis waarbij mechanische ventilatie (> 72 uur) werd toegepast werden geïncubeerd. Exclusiecriteria waren: huidafwijking of infectie

rondom de dijen, acuut myocardinfarct in de eerste week, levensbedreigende hartritmestoornissen, zwangerschap, verwacht overlijden binnen een maand, ernstige encefalopathie met coma zonder spontane ademhaling, ongecontroleerde epilepsie, patiënt was volledig bij bewustzijn en in staat om actieve oefeningen te voltooien, infectieziekte (tuberculose of griep), ademhalingsstoornissen waarbij neuromusculaire blokkers gegeven werden en patiënten aan de hart-long machine. In totaal ontvingen 18 patiënten met sepsis de interventie elektrospier stimulatie en 7 patiënten met sepsis actieve of passieve oefentherapie van de extremiteiten zonder elektrostimulatie (controlegroep). De follow-up duur was tot aan ontslag uit het ziekenhuis. Deze studie heeft een hoog risico op bias, vanwege de subjectieve uitkomstmaten, een onbekende randomisatieprocedure en het ontbreken van blinding van patiënten, zorgverleners en uitkomstbeoordelaars.

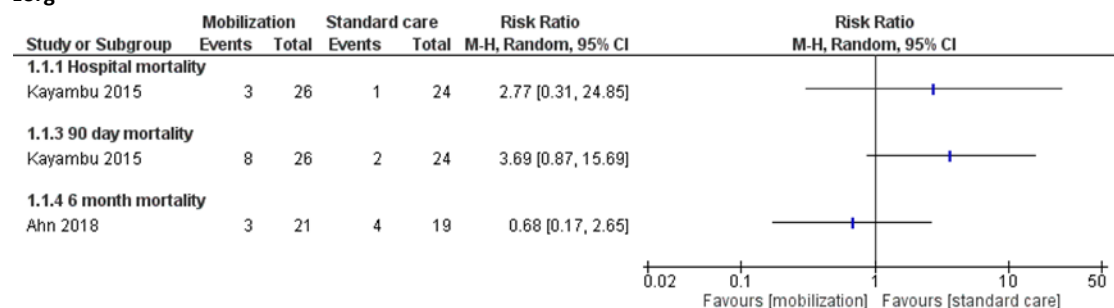
Resultaten

Deelvraag 1: Timing

Mortaliteit

In beide RCT's werd de uitkomstmaat mortaliteit beschreven (Ahn, 2018; Kayambu, 2015). In figuur 11.2 zijn de resultaten (relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) van deze twee studies weergegeven. De follow-up periode van de uitkomstmaat mortaliteit was verschillend binnen deze twee RCT's en daarom zijn de resultaten van deze studies niet gepooled. Gedurende de studie van Kayambu (2015) overleden 3 van de 26 patiënten in de interventiegroep (11,5%), ten opzichte van 1 van de 24 patiënten (4,2%) uit de controlegroep (RR 2,77; 95% BI 0,31 tot 24,85) tijdens opname in het ziekenhuis. Ook na 90 dagen was het risico op overlijden nog steeds hoger in de interventiegroep (RR 3,69; 95% BI 0,87 tot 15,69). Beide gerapporteerde verschillen zijn klinisch relevant in het voordeel van de controlegroep. Gedurende de studie van Ahn (2018) overleden 3 van de 21 patiënten uit de interventiegroep (14,3%), ten opzichte van 4 van de 19 patiënten uit de controlegroep (21,1%) (RR 0,68; 95% BI 0,17 tot 2,65) na maximale follow-up van 6 maanden. Het gerapporteerde verschil is klinisch relevant in het voordeel van de interventie.

Figuur 11.2 Mortaliteit bij patiënten met sepsis met interventie vroege mobilisatie ten opzichte van standaard zorg



CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarom op hoog. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). Daarnaast is de bewijskracht met nog twee niveaus verlaagd vanwege de overschrijding van het betrouwbaarheidsinterval met de grenzen voor klinische besluitvorming en vanwege het zeer gering aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht van de literatuur komt hiermee uit op zeer laag.

Bijwerkingen

In de RCT van **Kayambu (2015)** werd in geen enkele patiënt in de interventiegroep een bijwerking gerapporteerd tijdens de oefensessies. Er is dus geen toename in RR bij vroege fysiotherapie ten opzichte van standaard zorg. In de RCT van **Ahn (2018)** werd de uitkomstmaat bijwerkingen niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerde trial en start daarom op hoog. De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd vanwege het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op laag.

Deelvraag 2: Type interventie

Functionaliteit/activiteit

De uitkomstmaat functionaliteit/activiteit werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionaliteit/activiteit is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

Intensive-careverblijfsduur

In de RCT van **Hickmann (2018)** bedroeg de mediane IC-verblijfsduur 6,7 dagen (interkwartielrange (IQR) 4,8 tot 21,0 dagen) in de interventiegroep, ten opzichte van 7,3 (IQR 6,8 tot 15,3 dagen) dagen in de controlegroep. Dit betekent dat patiënten die de interventie manuele mobilisatie met fietstherapie ontvingen 0,6 dagen korter opgenomen liggen op de IC ten opzichte van patiënten die alleen passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten ontvingen. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IC-verblijfsduur is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) omdat blinding van patiënten en zorgverleners ontbrak. Daarnaast is er met twee niveaus verlaagd vanwege een zeer gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

Ziekenhuisverblijfsduur

De uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekenhuisverblijfsduur is niet te beoordelen, omdat dit niet is beschreven.

Bijwerkingen

In beide RCT's werden bijwerkingen in de interventiegroep beschreven (**Hickmann, 2018; Shen, 2017**). In de RCT van **Hickmann (2018)** werd tijdens één van de 69 sessies (1,4%) een 'safety event' gerapporteerd, namelijk een reversibele hypotensie. Dit komt overeen met een bijwerking in 1 van de 9 patiënten (11,1%) in de interventiegroep waarbij actieve en passieve oefentherapie met fietstherapie in of uit bed werd toegepast. In de controlegroep waarbij alleen passieve en actieve oefentherapie op bed werd toegepast werden geen 'safety events' gerapporteerd. Dit betekent dat er een klinisch relevant verhoogd risico is op

bijwerkingen bij toepassing van de interventie groep. In de RCT van **Shen (2017)** werden in geen van de patiënten in de interventiegroep schade aan de huid, hartritmestoornissen of andere bijwerkingen gerapporteerd. Daarnaast werden er geen bijwerkingen in de controlegroep gerapporteerd.

5

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) omdat blinding van patiënten en zorgverleners ontbrak, verschillende therapieën met elkaar worden vergeleken en daarnaast was het startmoment voor vroege mobilisatie verschillend voor de interventie en controlegroep in de studie van **Hickmann (2018)**. Daarnaast is er met twee niveaus verlaagd vanwege een zeer gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

10

15 *Duur van beademing (bij beademde patiënten)*

In de RCT van **Hickmann (2018)** bedroeg de mediane duur van beademing 5,5 dagen (interkwartielrange (IQR) 1,8 tot 16,9 dagen) in de interventiegroep, ten opzichte van 4,7 (IQR 1,9 tot 10,8 dagen) dagen in de controlegroep. Dit betekent dat patiënten die de interventie ontvingen 0,8 dagen langer mechanisch werden beademd ten opzichte van patiënten die alleen manuele mobilisatie ontvingen. Het gerapporteerde verschil is niet klinisch relevant.

20

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van beademing is gebaseerd op RCT's en start daarom op hoog. Er is afgewaardeerd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) omdat het startmoment voor vroege mobilisatie verschillend voor de interventie en controlegroep. Daarnaast is er met twee niveaus verlaagd vanwege een zeer gering aantal patiënten/events (imprecisie). De bewijskracht komt hiermee uit op zeer laag.

25

30 *Spierkracht*

In de studie van **Hickmann (2018)** werd de spierkracht gemeten door een geblindeerde fysiotherapeut door middel van een 'MRC-score' op dag 1 en dag 7. Dit was echter maar gelukt in vijf patiënten (3 uit de controlegroep en 2 uit de interventiegroep) omdat patiënten niet bij bewustzijn waren, hier niet aan mee wilden werken of omdat er geen geblindeerde fysiotherapeut beschikbaar was. Omdat dit te weinig samples zijn om een goede vergelijking te maken, rapporteerde de studie geen verschillen tussen de patiënten waarbij de interventie werd toegepast ten opzichte van de controlegroep.

35

In de studie van **Shen (2017)** werd de spierkracht gemeten door middel van de 'handgrip dynamometer'. Echter 17 van de 25 patiënten waren niet in staat om deze test uit te voeren in verband met te weinig kracht, mate van sedatie en/of onvoldoende coöperatief waren. Acht patiënten hebben de test wel uitgevoerd, echter er werd geen vergelijking gemaakt tussen patiënten waarbij de interventie elektro spier stimulatie werd toegepast ten opzichte van patiënten waarbij actieve of passieve oefen therapie zonder elektrostimulatie werd toegepast (controlegroep).

40

45

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'spierkracht' is niet te beoordelen, omdat dit onvoldoende is beschreven.

50

Conclusies

Deelvraag 1: Timing

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de mortaliteit toeneemt bij het toepassen van vroege mobilisatie ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met sepsis. <i>Bronnen: (Ahn, 2018; Kayambu, 2015)</i>
------------------------	--

Laag GRADE	Mogelijk is er geen verhoogd risico op bijwerkingen bij het toepassen van vroege mobilisatie ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met sepsis. <i>Bron: (Kayambu, 2015)</i>
-------------------	--

5 Deelvraag 2: Type interventie

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de functionaliteit/activiteit werd gerapporteerd bij patiënten met sepsis was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
----------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de intensive-careverblijfsduur afneemt bij het toepassen van passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in of uit bed ten opzichte van alleen passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten op bed bij patiënten met sepsis. <i>Bron: (Hickmann, 2018)</i>
------------------------	--

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de ziekenhuisverblijfsduur werd gerapporteerd bij patiënten met sepsis was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
----------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het aantal bijwerkingen toeneemt bij het toepassen van passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in en uit bed ten opzichte van alleen passieve en actieve oefentherapie en bij het toepassen van elektrospierstimulatie van quadriceps en biceps ten opzichte van actieve/passieve oefentherapie bij patiënten met sepsis. <i>Bron: (Hickmann, 2018; Shen, 2017)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de duur van de beademing afneemt bij het toepassen van passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in of uit bed ten opzichte van alleen passieve en actieve oefentherapie van de extremiteiten op bed bij patiënten met sepsis. <i>Bron: (Hickmann, 2018)</i>
------------------------	--

10

- GRADE	Vanwege het ontbreken van kwantitatieve gegevens over spierkracht bij patiënten met sepsis was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
----------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

Het vroeg starten met mobilisatie en/of activatie van patiënten met sepsis kan mogelijk fysieke achteruitgang voorkomen. Echter wanneer en hoe patiënten met sepsis

15

gemobiliseerd dienen te worden was tot op heden nog onbekend. Er is een literatuuronderzoek verricht naar: 1) de ongunstige effecten van vroeg starten met mobilisatie en activatie ten opzichte van laat starten of standaard zorg bij volwassen patiënten met sepsis; en 2) de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van mobilisatie en activatie bij volwassen patiënten met sepsis.

Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk of vroege mobilisatie het risico op mortaliteit verhoogt bij volwassen patiënten met sepsis ten opzichte van standaard zorg. De twee studies zijn inconsistent wat betreft de risico's op mortaliteit en daarom is het niet mogelijk hier een conclusie uit te trekken. Daarnaast is de bewijskracht voor deze uitkomstmaat zeer laag omdat de studie gebaseerd is op een zeer gering aantal patiënten. Hier ligt een kennislacune. In IC-patiënten zijn de voor- en nadelen van mobilisatie en/ of activatie beter bekend. In een systematische review van 14 RCT's is beschreven dat actieve mobilisatie en revalidatie op de IC geen impact hebben op mortaliteit bij IC-patiënten, wanneer veiligheid consensus richtlijnen en teambenadering gevolgd worden (Tipping, 2017). Hierbij worden mobilisatie en activatie beschreven als vormen van actieve handelingen. Dit kunnen actieve interventies zijn die in bed uitgevoerd kunnen worden: actieve oefentherapie op bed, actief fietsen op bed, transfers van lig naar zit in bed, zitten op rand van bed; maar ook alle actieve interventies uit het bed: transfer van bed naar stoel, sta-transfertraining, statafel, en lopen. Al deze handelingen worden uitgevoerd door een lid van het IC team en vinden daadwerkelijk op de IC plaats. Studies gericht op passieve therapie zoals passief oefenen op bed, passief fietsen en elektrostimulatie en studies die in een langdurig beademingscentrum of revalidatie setting plaatsvonden werden niet meegenomen in de systematische review (Tipping, 2017).

Op basis van de geselecteerde literatuur lijkt er geen risico te zijn op het ontstaan van bijwerkingen gerelateerd aan het vroeg starten met mobilisatie bij patiënten met sepsis. In een gerandomiseerde pilotstudie werden geen bijwerkingen gerapporteerd. De bewijskracht van de literatuur is echter laag omdat de studie is gebaseerd op een zeer gering aantal patiënten. Dit wil zeggen dat het mogelijk is dat er op basis van vervolgonderzoek andere conclusies getrokken kunnen worden. Bij IC-patiënten zijn de nadelen van het vroegtijdig starten met mobilisatie en activatie beter bekend. In de systematische review van Tipping (2017) werd beschreven dat het aantal bijwerkingen bij actieve mobilisatie en activatie verhoogd is. Bijwerkingen die optraden waren bijvoorbeeld desaturatie < 80%, verlaagde hartfrequentie, hypo-of hypertensie en het verwijderen van tube of belangrijke lijnen. Van studies met passieve vormen van interventies is bekend dat deze een laag aantal ongewenste bijwerkingen hebben (Maheswaran, 2020). Echter ook bij deze interventies zijn wel bijwerkingen gevonden, maar deze zijn meer gericht op dislocatie van lijnen en tube (Fossat, 2018). Voor de behandeling van IC-patiënten is het wenselijk om eventuele bijwerkingen te beperken, vandaar dat het wenselijk is om deze patiënten te laten starten met vroege mobilisatie en activatie, wanneer zij voldoen aan de specifieke veiligheidsvoorwaarden (Tabel 11.3) (Sommers, 2015). Deze specifieke veiligheidsvoorwaarden gelden als (relatieve) contra-indicaties voor het mobiliseren uit bed en actieve fysiotherapie van een IC-patiënt. Voor het mobiliseren uit bed en het activeren van een patiënt die voldoet aan een van de criteria dient vooraf overleg plaats te vinden met de IC-verpleegkundige en/of intensivist. Deze veiligheidscriteria zijn op basis van consensus van 14 Nederlandse ziekenhuizen opgesteld en middels post-HBO scholing geïmplementeerd in de Nederlandse ziekenhuizen. Voor een sepsispatiënt op de verpleegafdeling wordt ervan uit gegaan dat deze hemodynamisch stabiel is en dat er in principe geen reden is om niet te mobiliseren, tenzij de behandelend arts aangeeft dat het niet mag.

Tabel 11.3 Relatieve contra-indicaties voor het mobiliseren uit bed en actieve fysiotherapie bij een IC-patiënt

Hartslag	- Recent myocard ischemie - Hartfrequentie < 40 en > 130
Bloeddruk	Map < 60 mmHg en > 110 mmHg
Saturatie	≤ 90%
Beademingsparameters	- FiO₂ ≥ 0.6 (60%) - PEEP ≥ 10cm H₂O
Ademhalingsfrequentie	> 40 p/min
Bewustzijnsniveau van patiënt	RASS-score: -4, -5, 3, 4
Dosis inotropica	- Dopamine ≥ 10 µg/kg/min - Nor/adrenaline ≥ 01 µg/kg/min
Temperatuur	≥ 38,5 graden Celsius ≤ 36 graden Celsius
Overige	- Klinische blik - Zweten - Afwijkende gelaatskleur - Pijn - Vermoeidheid - Chirurgische contra-indicaties (onder andere instabiele fracturen, botlap, open buik/thorax) - Aanwezigheid van lijnen die mobilisatie onveilig maken, zoals intra-aortale ballonpomp, impella, niet-geschroefde pace makerdraad in vena femoralis - Neurologisch instabiel: ICP ≥ 20 cmH₂O

Bron: Sommers (2015)

Vanwege het ontbreken van literatuur die de cruciale uitkomstmaat functionaliteit/activiteit rapporteert kon er geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het type interventie dat voor betere resultaten zorgt voor patiënten met sepsis. In één RCT werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de IC-opnameduur bij patiënten waarbij passieve en actieve oefentherapie in combinatie met passief of actief fietsen in of uit bed werd toegepast, ten opzichte van patiënten waarbij alleen passieve en actieve oefentherapie op bed werd toegepast. Echter de bewijskracht van de literatuur is zeer laag omdat het gebaseerd is op een studie met een hoog risico op bias en omdat de studie gebaseerd is op een zeer gering aantal patiënten. Ook hier ligt dus een kennislacune. Bij IC-patiënten zijn de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van mobilisatie en activatie niet eenduidig beschreven. Hierdoor is er geen eenduidige conclusies te trekken ten aanzien van de meest effectieve interventie en de daarbij behorende FITT-criteria (Eggman, 2018; Machado, 2017; Mc William, 2018; Medrinal, 2018; Reid, 2018; Wright, 2017). Wel zien we in afzonderlijke studies dat vroege mobilisatie en activatie positieve effecten hebben om de fysieke uitkomsten van IC-patiënten te verbeteren (Castro- Avila, 2015; Reid, 2018) en de ligduur te verkorten (Needham, 2010). Echter door de verschillen in dagelijkse zorg, het gebruik van verschillende FITT-criteria en het gebruik van verschillende inclusiecriteria blijven de totale conclusies moeilijk te trekken (Hodgson, 2016). Uitgaande van de enorme impact van sepsis, inactiviteit en bedrust op het musculoskeletale systeem, inclusief diafragma zwakte binnen 24 uur en extreem spiermassa verlies binnen 1 week (Friedrich, 2015; Parry, 2015; Puthuchear, 2013; Puthuchear, 2018), is het van belang om vroegtijdige mobilisatie en activatie te starten om deze negatieve effecten te beperken. Om overbelasting te voorkomen en veiligheid te waarborgen is het van belang dat bij iedere behandeling de veiligheidscriteria in acht genomen worden (tabel 11.3). Tevens wordt er aanbevolen om het aantal herhalingen van de oefeningen, de duur van de behandeling en de daarbij behorende intensiteit te noteren en tevens de mate van vermoeidheid indien mogelijk, middels de Borg

score (Balady, 2010) uit te vragen. Op deze wijze kan de mate van belasting vastgesteld worden en overbelasting worden voorkomen (Sommers, 2015).

- 5 De totale bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten van beide deelvragen is zeer laag. Er is meer onderzoek nodig bij patiënten met sepsis, om uitsluitel te krijgen wanneer en hoe patiënten met sepsis gemobiliseerd en geactiveerd dienen te worden. Echter uitgaande van de negatieve effecten van sepsis, inactiviteit en bedrust en verkorting van de ligduur door
- 10 tijdige mobilisatie bij IC-patiënten, wordt er aanbevolen dat het starten van de mobilisatie en revalidatie zo vroegtijdig mogelijk dient plaats te vinden. Op het gebied van de juiste interventie met de daarbij behorende optimale FITT criteria kunnen we geen specifieke aanbeveling geven, deze vragen dienen nog verder onderzocht te worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

- 15 Vroege mobilisatie en activatie zijn veelbelovende interventies om de negatieve gevolgen van inactiviteit, bedrust en de ernstige ziekte op het fysiek functioneren te beperken, waardoor de fysieke uitkomsten ((adem)-spierzwakte, verminderde longcapaciteit, inspanningstolerantie en ADL (algemene dagelijkse levensverrichtingen) zelfstandigheid) bij ontslag uit het ziekenhuis geoptimaliseerd kunnen worden. Ondanks de hoge mate van inspanning die de laag belastbare en ernstig zieke patiënten dienen te ondergaan bij de
- 20 mobilisatie en activatie, wordt deze toch door patiënten als waardevol ervaren bij het opstellen van de korte termijn doelen en het doorlopen van de verschillende mijlpalen (Corner, 2019). Door het geven van vroegtijdige informatie over het revalidatieproces, met de daarbij behorende mijlpalen, geeft dit inzicht voor de patiënt waardoor het verwachtingspatroon richting ontslag en behalen van mijlpalen aangepast kan worden.
- 25 Patiënten ervaren de mobilisatie/ activatie als hoopvol. Het geeft hun structuur in de dag, de intrinsieke motivatie wordt aangesproken en met het verbeteren van de functionaliteit zien ze ook weer het vertrouwen in eigen lichaam en de eigen regie terug keren wat tevredenheid van de behandeling bewerkstelligt.

30 Kosten (middelenbeslag)

- Het vroegtijdig starten van mobilisatie en activatie zorgt voor een toename in aantal Fte's (met name fysiotherapie), wat extra financiële kosten met zich meebrengt. Deze kosten winnen zich echter niet altijd direct terug op het moment dat de interventie plaatsvindt, maar kunnen bij IC-patiënten wel voor ligduurverkorting in het ziekenhuis en een verbeterde
- 35 fysiek functioneren bij sepsis- en IC-patiënten bij ontslag zorgen (Ahn, 2018; Kayambu, 2015; Needham, 2010). Bij IC-patiënten zijn de lange-termijn-effecten en zorgverbruik beschreven (van Beusekom, 2019a; van Beusekom, 2019b; Haines, 2018; van der Schaaf). Echter, interventie studies gericht op kostenreductie voor de lange termijn zijn tot op heden nog niet gepubliceerd. Het op te zetten REACH netwerk: "Rehabilitation After Critical Illness and
- 40 Hospital discharge" binnen de ZonMw subsidierende Juiste Zorg op de Juiste Plek heeft naast het ontwikkelen van een optimaal revalidatieprogramma, ook kostenreductie als een primaire uitkomstfactor benoemd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 45 Vanwege het ontbreken van studies bij patiënten met sepsis ten aanzien van de implementatie van vroege mobilisatie en activatie kan er alleen informatie gegeven worden vanuit de subgroep IC-patiënten. Bij IC-patiënten is vroeg mobilisatie en activatie haalbaar, wanneer veiligheid, consensus richtlijnen en teambenadering gevolgd worden (Reid, 2018). Belemmerende factoren voor implementatie van vroeg mobilisatie en activatie zijn onder
- 50 andere sedatie, hemodynamische instabiliteit, onvoldoende kennis van veiligheidscriteria, aanwezigheid van beademing en onvoldoende personeel (Capell, 2018; Nydahl, 2014; Team

study investigators, 2015; Wahab, 2016). In Nederland vindt de implementatie plaats binnen de post HBO scholing voor fysiotherapeuten op de IC. 80% van de ziekenhuizen gebruiken de beschreven veiligheidscriteria voor het bepalen van het startmoment van mobilisatie en activatie en 71% is in staat is om de dagelijkse zorg te leveren, waarbij het tekort aan personeel hierin de grootste rol speelt.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

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

- 10 Vroegtijdige mobilisatie en activatie voor ernstig zieke patiënten wordt aanbevolen ter preventie van fysieke achteruitgang. Bij IC-patiënten is beschreven dat vroege mobilisatie en activatie op de IC geen impact heeft op mortaliteit bij IC-patiënten, wanneer veiligheid, consensusrichtlijnen en teambenadering gevolgd worden. Het is van belang om eventuele bijwerkingen van vroege mobilisatie en activatie te voorkomen of te beperken.

15

Streef ernaar bij patiënten met sepsis op een intensive care zo vroeg mogelijk te beginnen met mobilisatie en activatie, met inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.

Start bij patiënten met sepsis op een verpleegafdeling zo vroeg mogelijk met mobilisatie en activatie, tenzij anders aangegeven door de behandelend arts.

Aanbeveling-2

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

- 20 Om het fysiek functioneren van patiënten met sepsis te verbeteren dient een optimale trainingsprikkel aangeboden te worden. Aangezien we hier te maken hebben met een laag belastbare en soms medisch instabiele patiënten groep is het van belang dat de trainingsprikkel bereikt dient te worden, maar dat er tegelijkertijd ook rekening wordt gehouden met de veiligheid van de interventie en dient de fysiologische overbelasting vermeden te worden. Bij IC-patiënten wordt er aanbevolen om zo snel mogelijk, afhankelijk van de hemodynamische stabiliteit en belastbaarheid van de patiënt te starten met mobilisatie en activatie. Passieve interventies kunnen al zeer vroeg in het proces plaatsvinden, waarbij zo snel mogelijk overgegaan dient te worden naar actievere vormen van mobilisatie en activatie, met inachtneming van de veiligheidscriteria en de mate van ervaren inspanning van de patiënt.
- 25
- 30

Streef bij patiënten met sepsis naar de meest actieve vorm van mobilisatie en activatie om een optimale trainingsprikkel te geven, met inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.

Literatuur

- 35 Ahn, J. Y., Song, J. E., Ann, H. W., Jeon, Y., Ahn, M. Y., Jung, I. Y., Kim, M. H., Jeong, W., Jeong, S. J., Ku, N. S., Kim, J. M., Na, S., Cho, S. R., & Choi, J. Y. (2018). Effects of Early Exercise Rehabilitation on Functional Recovery in Patients with Severe Sepsis. *Yonsei medical journal*, 59(7), 843–851. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.7.843>.
- 40 Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R. V., American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, & Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research (2010). *Clinician's Guide to cardiopulmonary*

- exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191–225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- 5 Capell, E. L., Tipping, C. J., & Hodgson, C. L. (2019). Barriers to implementing expert safety recommendations for early mobilisation in intensive care unit during mechanical ventilation: A prospective observational study. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, 32(3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.05.005>.
- 10 Castro-Avila, A. C., Serón, P., Fan, E., Gaete, M., & Mickan, S. (2015). Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 10(7), e0130722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130722>.
- 15 Corner, E. J., Murray, E. J., & Brett, S. J. (2019). Qualitative, grounded theory exploration of patients' experience of early mobilisation, rehabilitation and recovery after critical illness. *BMJ open*, 9(2), e026348. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026348>.
- Eggmann, S., Verra, M. L., Luder, G., Takala, J., & Jakob, S. M. (2018). Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *PloS one*, 13(11), e0207428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207428>.
- 20 Haines, K. J., Berney, S., Warrillow, S., & Denehy, L. (2018). Long-term recovery following critical illness in an Australian cohort. *Journal of intensive care*, 6, 8. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0276-x>.
- 25 Hickmann, C. E., Castanares-Zapatero, D., Deldicque, L., Van den Bergh, P., Caty, G., Robert, A., Roeseler, J., Francaux, M., & Laterre, P. F. (2018). Impact of Very Early Physical Therapy During Septic Shock on Skeletal Muscle: A Randomized Controlled Trial. *Critical care medicine*, 46(9), 1436–1443. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003263>.
- 30 Hodgson, C. L., Iwashyna, T. J., & Schweickert, W. D. (2016). All That Work and No Gain: What Should We Do to Restore Physical Function in Our Survivors?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(10), 1071–1072. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2497ED>.
- ICU Activity Codes and Definitions (2012). Available from: www.mobilization-network.org.
- 35 Kayambu, G., Boots, R., & Paratz, J. (2015). Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 41(5), 865–874. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3763-8>.
- Machado, A., Pires-Neto, R. C., Carvalho, M., Soares, J. C., Cardoso, D. M., & Albuquerque, I. M. (2017). Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 43(2), 134–139. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000170>.
- 40 Maheswaran, J., Fromowitz, J., & Goldfarb, M. (2020). Early Mobilization Interventions in the Intensive Care Unit: Ongoing and Unpublished Randomized Trials. *Critical care research and practice*, 2020, 3281394. <https://doi.org/10.1155/2020/3281394>.
- 45 McWilliams, D., Jones, C., Atkins, G., Hodson, J., Whitehouse, T., Veenith, T., Reeves, E., Cooper, L., & Snellson, C. (2018). Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial. *Journal of critical care*, 44, 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.001>.
- 50

- Medrinal, C., Combret, Y., Prieur, G., Robledo Quesada, A., Bonnevie, T., Gravier, F. E., Dupuis Lozeron, E., Frenoy, E., Contal, O., & Lamia, B. (2018). Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. *Critical care (London, England)*, 22(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2030-0>.
- 5 Needham, D. M., Korupolu, R., Zanni, J. M., Pradhan, P., Colantuoni, E., Palmer, J. B., Brower, R. G., & Fan, E. (2010). Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(4), 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.002>.
- 10 Nydahl, P., Ruhl, A. P., Bartoszek, G., Dubb, R., Filipovic, S., Flohr, H. J., Kaltwasser, A., Mende, H., Rothaug, O., Schuchhardt, D., Schwabbauer, N., & Needham, D. M. (2014). Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Critical care medicine*, 42(5), 1178–1186. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000149>.
- 15 Parry, S. M., & Puthuchery, Z. A. (2015). The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extreme physiology & medicine*, 4, 16. <https://doi.org/10.1186/s13728-015-0036-7>.
- Puthuchery, Z. A., Astin, R., Mcphail, M., Saeed, S., Pasha, Y., Bear, D. E., Constantin, D., Velloso, C., Manning, S., Calvert, L., Singer, M., Batterham, R. L., Gomez-Romero, M., Holmes, E., Steiner, M. C., Atherton, P. J., Greenhaff, P., Edwards, L. M., Smith, K., Harridge, S. D., ... Montgomery, H. E. (2018). Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*, 73(10), 926–935. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211073>.
- 20 Puthuchery, Z. A., Rawal, J., McPhail, M., Connolly, B., Ratnayake, G., Chan, P., Hopkinson, N. S., Phadke, R., Dew, T., Sidhu, P. S., Velloso, C., Seymour, J., Agley, C. C., Selby, A., Limb, M., Edwards, L. M., Smith, K., Rowlerson, A., Rennie, M. J., Moxham, J., ... Montgomery, H. E. (2013). Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*, 310(15), 1591–1600. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>.
- 25 van der Schaaf, M., Dettling, D. S., Beelen, A., Lucas, C., Dongelmans, D. A., & Nollet, F. (2008). Poor functional status immediately after discharge from an intensive care unit. *Disability and rehabilitation*, 30(23), 1812–1818. <https://doi.org/10.1080/09638280701673559>.
- 30 Shen, S. Y., Lee, C. H., Lin, R. L., & Cheng, K. H. (2017). Electric Muscle Stimulation for Weaning from Mechanical Ventilation in Elder Patients with Severe Sepsis and Acute Respiratory Failure—A Pilot Study. *International Journal of Gerontology*, 11(1), 41-45.
- 35 Sommers, J., Engelbert, R. H., Dettling-Ihnenfeldt, D., Gosselink, R., Spronk, P. E., Nollet, F., & van der Schaaf, M. (2015). Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clinical rehabilitation*, 29(11), 1051–1063. <https://doi.org/10.1177/0269215514567156>.
- 40 TEAM Study Investigators, Hodgson, C., Bellomo, R., Berney, S., Bailey, M., Buhr, H., Denehy, L., Harrold, M., Higgins, A., Presneill, J., Saxena, M., Skinner, E., Young, P., & Webb, S. (2015). Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Critical care (London, England)*, 19(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0765-4>.
- 45 Tipping, C. J., Harrold, M., Holland, A., Romero, L., Nisbet, T., & Hodgson, C. L. (2017). The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive care medicine*, 43(2), 171–183. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4612-0>.
- 50 van Beusekom, I., Bakhshi-Raiez, F., van der Schaaf, M., Busschers, W. B., de Keizer, N. F., & Dongelmans, D. A. (2019a). ICU Survivors Have a Substantial Higher Risk of Developing

- New Chronic Conditions Compared to a Population-Based Control Group. *Critical care medicine*, 47(3), 324–330. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003576>.
- van Beusekom, I., Bakhshi-Raiez, F., de Keizer, N. F., van der Schaaf, M., Termorshuizen, F., & Dongelmans, D. A. (2019b). Dutch ICU survivors have more consultations with general practitioners before and after ICU admission compared to a matched control group from the general population. *PloS one*, 14(5), e0217225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217225>.
- Wahab, R., Yip, N. H., Chandra, S., Nguyen, M., Pavlovich, K. H., Benson, T., Vilotijevic, D., Rodier, D. M., Patel, K. R., Rychcik, P., Perez-Mir, E., Boyle, S. M., Berlin, D., Needham, D. M., & Brodie, D. (2016). The implementation of an early rehabilitation program is associated with reduced length of stay: A multi-ICU study. *Journal of the Intensive Care Society*, 17(1), 2–11. <https://doi.org/10.1177/1751143715605118>.
- Wright, S. E., Thomas, K., Watson, G., Baker, C., Bryant, A., Chadwick, T. J., Shen, J., Wood, R., Wilkinson, J., Mansfield, L., Stafford, V., Wade, C., Furneal, J., Henderson, A., Hugill, K., Howard, P., Roy, A., Bonner, S., & Baudouin, S. (2018). Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax*, 73(3), 213–221. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209858>.

Bijlagen bij module 11

Evidencetabellen

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

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy - otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Ahn, 2018	Type of study: RCT Setting and country: Single centre, Korea Funding and conflicts of interest: The authors have no financial conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients who visited the hospital via the emergency department due to severe sepsis between January 2013 and May 2014 were screened for enrollment. Participants over the age of 20 years who met the criteria for severe sepsis (proven or suspected infection with two or more criteria of systemic inflammatory response syndrome plus organ dysfunction or	Describe intervention (treatment/procedure/test): Standard treatment plus exercise rehabilitation (intervention group). Patients in the intervention group underwent one to two times of daily targeted exercise rehabilitation for at least 1 hour by physiotherapist, from the day after randomization to the date of discharge.	Describe control (treatment/procedure/test): Standard treatment	<u>Length of follow-up:</u> Until discharge + 6-months follow-up. <i>Median length exercise in the intervention group was 8 days.</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) = 1 Reasons (describe): not described Control: N (%) = 2 Reasons (describe): not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Adverse events Not reported. Mortality All-cause 6-month mortality rate was slightly higher in the control group than in the intervention group (21.1% versus 14.3%, p=0.574). N=3 (14.3%) intervention N=4 (21.1%) control	The primary outcome of interest was the functional disability of participants 6 months after enrollment. Secondary outcome measures were 1) functional disabilities of participants at the time of discharge from hospital and 2) amount of recovery in physical function at every assessment point from baseline.

		hypotension) were eligible. <u>Exclusion criteria:</u> Pregnancy, central nervous system infection as the focus of sepsis, underlying cognitive or functional deficits causing dependent daily living at baseline, not expected to survive for an additional 24 hours, having any condition contra-indicated to exercise rehabilitation, and at risk of worsening condition by exercise rehabilitation. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 21 Control: 19 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> <i>I: 77.0 (69.5-78.5)</i>			<u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) = 2 Reasons (describe): 2 died Control: N (%) = 4 Reasons (describe): 3 died, 1 withdraw		
--	--	---	--	--	--	--	--

		<i>C: 70.0 (66.0-77.0)</i> <i>Sex:</i> <i>I: 38.1% M</i> <i>C: 47.4% M</i> <i>BMI:</i> <i>I: 22.1 (19.3-24.6)</i> <i>C: 23.4 (20.2-26.6)</i> Groups comparable at baseline? There were no significant differences between the two groups with respect to demographic factors, comorbidities, septic focus, and severity of illness. Charlson comorbidity score was higher in the control group than the intervention group (6.0 versus 4.0, p=0.007).					
Kayambu, 2015	Type of study: Double-blinded Pilot RCT Setting and country: single center, Australia	<u>Inclusion criteria:</u> Participants C18 years who remained mechanically ventilated C48 h and diagnosed	Describe intervention (treatment/procedure/test): Participants in the intervention arm underwent individualised early targeted physical rehabilitation	Describe control (treatment/procedure/test): Participants in the standard care group received standard ICU care which	<u>Length of follow-up:</u> 90 days (for mortality). <u>Loss-to-follow-up:</u>	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Adverse events No session of exercise resulted in an adverse event.	A sample size of 35 per group (total 70) was calculated with an effect size of 0.7 and 90 % power with a

	Funding and conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.	with sepsis (≥ 2 criteria of a systemic inflammatory response plus proven or strongly suspected infection), severe sepsis (sepsis plus organ failure), or septic shock (severe sepsis with hypotension not responding to fluid management) were enrolled. <u>Exclusion criteria:</u> Patients with head injuries, burns, spinal injuries, or multiple fractured lower limbs and those with septic shock who were unresponsive to maximal treatment, moribund or had an expected mortality within 48 h were excluded. <u>N total at baseline:</u>	program prescribed by the ICU research physio-therapist for 30 min, one to two times daily until discharge from the ICU within 48 h of the diagnosis of sepsis (ESM, Table S1). Physical rehabilitation strategies included electrical muscle stimulation (EMS), passive range of motion, active range of motion, sitting out of bed, transfers, ambulation and other mobilisation techniques as appropriate. Targeted muscle groups for EMS were vastus medialis, vastus lateralis, tibialis anterior and brachioradialis. A frequency of 40–45 Hz at 20–25 mA with pulse duration at 400 μs of 12 s on and 6 s off was used	included physical therapy strategies provided by the ICU physiotherapist.	There were no withdrawals during the conduct of the trial. All participants adhered and remained enrolled in the study for an average of 11.4 days. <u>Incomplete outcome data:</u> Eight patients were not suitable for assessment due to death in ICU ($n = 4$) and for the presence of delirium or reduced level of consciousness ($n = 4$). Not specified in which group.	Mortality (ICU) Interventie: 3/26 Control: 1/24 Mortality (90 days) Interventie: 8/26 Control: 2/24	type 1 error rate of 0.05 and 0.025 with Bonferroni adjustment.
--	--	---	---	--	--	---	--

		Intervention: 26 Control: 24 <u>Important prognostic factors</u>²: <i>age ± SD:</i> I: 62.5 (30-83) C: 65.5 (37-85) <i>Sex:</i> I: 18/26 M C: 14/24 M <i>BMI:</i> I: 27.9 (17.9-52.6) C: 28.1 (20.5-36.2) Groups comparable at baseline? There were no significant baseline differences between the groups.					
Hickmann, 2018	Type of study: RCT Setting and country: tertiary, mixed ICU, single center, Belgium. Funding and conflicts of	<u>Inclusion criteria:</u> Adults with septic shock were included within the 72 hours after ICU admission. <u>Exclusion criteria:</u> Exclusion criteria were preexisting cognitive	Describe intervention (treatment/procedure/test): The intervention group had twice daily sessions of both manual mobilization and 30-minute passive/active cycling therapy.	Describe control (treatment/procedure/test): The control group benefited from manual mobilization once a day.	<u>Length of follow-up:</u> Physiotherapy sessions started at the inclusion day, if inclusion occurred before 1.00 pm, otherwise the	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): ICU length of stay Interv.: 6.7 days (4.8-21.0) Control: 7.3 days (6.8-15.3) Adverse events.	Manual mobilization sessions were actively performed in 61% of control group and 59% of intervention group (p = 0.93) (Fig. 1).

	interest: Drs. Hickman and Laterre disclosed that, during study inclusions, the ICU received a lending from RECK-Technik GmbH & Co. (KG, 88422 Betzenweiler, Germany) of the motorized cycling device MOTomed Viva2 with MOTomed sam2 training analysis program (the company RECK-Technik GmbH & Co had no role in the study design, conduction of the study, analyses, and article preparation). The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.	abnormalities, malnutrition or cachexia, inability to walk independently, leg amputation, fractures, ongoing chemotherapy, long-term corticoid treatment, cardiorespiratory arrest, expected ICU stay less than 7 days, therapy withdrawal, imminent death, and consent refusal. Additionally, as skeletal muscle wasting is more pronounced during the first days of illness, patients with hospital stay greater than 5 days were not eligible. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 9 Control:10 <u>Important prognostic factors</u>²:			consecutive day. Follow-up during treatment 7 days, for mortality 28 days. <u>Loss-to-follow-up:</u> Day 1/ day 7 analyses were possible for 18 patients as one died before day 7 (intervention group).	In general, activities were well tolerated by the patients. Seven percent of the cycling sessions (5/69) were prematurely stopped, due to a request of the patients on three occasions, one agitation episode and one reversible hypotension. The latter was the sole safety event, representing 0.4% of total activities Muscle strength On account of the lack of consciousness/cooperation or unavailability of blinded evaluator, data from five patients have been collected at day 1 and day 7, three from the control group (mean at day 1: 54 ± 5 and day 7: 53 ± 3) and two from the intervention group (60, 58 (day 1) and 60, 59 (day 7)). Paucity of data did not allow any comparison between the two time points by groups.	Only for the intervention group, 69 continuous 30-minute cycling sessions were performed and actively achieved during 59% of sessions by seven of nine patients with a mean power of 3 ± 2 Watts.
--	--	---	--	--	---	--	---

		<i>age ± SD:</i> I: 59 +/-19 C: 57 +/- 20 <i>Sex:</i> I: 56% M C: 60% M <i>BMI:</i> I: 29 +/-7 C: 27 +/-5 Groups comparable at baseline? Yes.					
Shen, 2017	Type of study: Pilot RCT Setting and country: Single center, Taiwan Funding and conflicts of interest: I certify that all my affiliations with or financial involvement in, within the past 5 years and foreseeable future, any organization or entity with a financial interest in or financial	<u>Inclusion criteria:</u> Adult patients (20e90 years-old) admitted with mechanical ventilator were daily screened and recorded as eligible If they fulfilled criteria of sepsis according to definition of 1992 American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine15. The randomization was performed when the eligible patients required mechanical	Describe intervention (treatment/procedure/test): Electric muscle stimulation (Intervention group, arm biceps or thigh quadriceps)	Describe control (treatment/procedure/test): Passive arm biceps or thigh quadriceps limb mobilization (Control group)	<u>Length of follow-up:</u> Not reported. Hospital discharge is most likely. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) = 6 Reasons (describe): 2 patients (11.1%) died and 4 patients (22.2%) refused further muscle stimulation. Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Adverse events Adverse effects of EMS were closely monitored during the muscle stimulation sessions, and neither skin damage nor arrhythmia was observed. Muscle strength We used handgrip dynamometer to assess the change of muscle power during the study. But 17/25 (68%) of participants were too weak, stupor or reluctant to cooperate the handgrip strength test. Eight participants could perform	The primary end-point was duration of mechanical ventilation. Successful weaning was defined as spontaneous breath without inspiratory pressure support more than 6 hours. The second outcomes were mortality after randomization and hand grip strength measured by digital handgrip

	conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript are completely disclosed (e.g., employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, royalties)	ventilation longer than 72 hours (defined as need of inspiratory mechanical support in ventilator setting). <u>Exclusion criteria:</u> The exclusion criteria were following: 1. Skin defect or infection around the thighs 2. Acute myocardial infarction within one week 3. Life-threatening cardiac arrhythmia 4. Pregnancy 5. Dying patient with life expectancy shorter than one month. 6. Severe encephalopathy with coma and no spontaneous breath drive 7. Uncontrolled seizure 8. Patient is fully awake and has adequate muscle power to			N (%) =1 Reasons (describe): expired before the ventilator weaning.	the test, and 2-5 kg hand strength were measured. The handgrip result was much lower than normal reference (20-33 Kg for population older than 70 years-old). Ventilator dependence The mean duration of ventilator dependence was 6 (IQR 6-15) days in control group and 6.5(IQR 5-10) days in EMS group (P = 0.85).	dynamometer every three day after randomization
--	--	--	--	--	--	---	--

		cooperate active limb exercise 9. Air-born contagious diseases. eg. Tuberculosis and Influenza virus infection 10. Moderate to severe adult respiratory distress syndrome with requirement of neuromuscular blocker. 11. Patients with Extracorporeal Membrane Oxygenation <u>N total at baseline:</u> Intervention: 17 Control:8 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> I: 59 +/-19 C: 57 +/- 20 <i>Sex:</i> I: 56% M C: 60% M <i>BMI:</i>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		I: 29 +/-7 C: 27 +/-5 Groups comparable at baseline? Yes					
--	--	--	--	--	--	--	--

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 table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Ahn, 2018	Computer-generated randomization was performed using concealed allocation (1:1 ratio).	Unlikely	Unlikely, participants could not be blinded for allocation as placebo was not possible. However, hard outcome measures, so bias is unlikely.	Unlikely, the researchers providing standard care were blinded.	Unlikely, outcome assessors were blinded.	Unlikely, the outcomes reported in the methods are reported in the results section.	Likely, because of a small sample size.	Unlikely, data analysed according to intention-to-treat principle.
Kayambu, 2015	Enrolled participants were randomised into an intervention and standard care arm by computer generated randomisation http://www.randomization.com , using concealed allocation	Unlikely.	Unlikely, participants were blinded to group allocation.	Unlikely, the researchers providing standard care were blinded.	Unlikely, outcome assessors were blinded.	Unlikely, the outcomes reported in the protocol are reported in the results section.	Likely, because of a small sample size.	Unlikely, data analysed according to intention-to-treat
Hickmann, 2018	Not reported.	Unknown	Likely, participants could not be blinded for allocation as placebo was not possible.	Likely, care providers were not blinded.	Unlikely, blinded physician performed electrophysiologic tests, blinded physiotherapist	Unlikely, the outcomes reported in the methods are reported in the results section.	Likely, The first mobilization session was performed 46 ± 25 hours after ICU admission in the control group	Unlikely, data analysed according to intention-to-treat principle.

					measures muscle strength.		and 28 ± 9 hours in intervention group (p = 0.05).	
Shen, 2017	Not reported	Unknown	Likely, participants could not be blinded for allocation as placebo was not possible.	Likely, care providers were not blinded.	Likely, outcome assessors were not blinded.	Unlikely, the outcomes reported in the methods section are reported in the results section.	Likely, because of a small sample size.	Unlikely, data analysed according to intention-to-treat principle.

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 process 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
Chao, 2014	Voldoet niet aan de PICO: training na ziekenhuisontslag
Govindan, 2015	Geen systematisch review
Parry, 2012	Protocol voor een RCT
Parry, 2014	Not randomised
Symeonidou, 2019	Populatie voldoet niet aan PICO
Segers, 2014	Populatie voldoet niet aan PICO (geen sepsis)
Yang, 2016	Interventie (electro-acupunctuur) niet relevant voor Nederlandse zorg
Stefanou, 2016	Geen uitkomstmaten uit PICO beschreven
Schmidt, 2016	Interventie voldoet niet aan PICO
Hickmann, 2014	Populatie voldoet niet aan PICO (geen sepsis)
Poulsen, 2011	Geen uitkomstmaten uit PICO beschreven
Wollersheim, 2019	Populatie voldoet niet aan PICO (geen sepsis)

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp *SEPSIS/ or (Sepsis or sepsis or septic*).ti. or ((exp *Intensive Care Units/ or exp *Critical Illness/ or (icu* or intensive care or critical care or critically ill* or critical ill*).ti.) and (sepsis or sepsis or septic*).ti,ab,kw.) (103672)	603
1989 – augustus 2019	2 exp Rehabilitation/ or exp Physical Therapy Modalities/ or exp Exercise/ or (mobilisation or mobilization or ambulation or rehabilitation or revalidation or physical therap* or physiotherap* or physical activit* or cycling or walk* or myofunctional or exercis*).ti,ab,kw. or muscle*.ti. or muscula*.ti. or neuromusc*.ti. (1195848)	
	3 1 and 2 (1719)	
	4 limit 3 to (english language and yr="1989 -Current") (1315)	
	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/)) (406616)	
	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/)) (1883984)	
	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) (3236315)	
	8 4 and 5 (44)	
	9 4 and 6 (113)	
	10 9 not 8 (104)	
	11 4 and 7 (347)	
	12 11 not 8 not 10 (280)	
	13 8 or 10 or 12 (428)	
	= 428	
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp/mj OR sepsis:ti OR sepsis:ti OR septic*:ti OR (('critically ill patient'/exp/mj OR 'intensive care unit'/exp/mj OR icu*:ti OR 'intensive care':ti OR 'critical care':ti OR 'critically ill':ti OR 'critical ill':ti) AND (sepsis:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR septic*:ti,ab))) AND (('mobilization'/exp OR 'physiotherapy'/exp OR 'physical activity'/exp OR mobilisation:ti,ab OR mobilization:ti,ab OR ambulation:ti,ab OR 'rehabilitation'/exp OR rehabilitation:ti,ab OR revalidation:ti,ab OR 'physical therap*':ti,ab OR physiotherap*:ti,ab OR 'physical activit*':ti,ab OR cycling:ti,ab OR walk*:ti,ab OR	

	muscle*:ti OR myofunctional:ti,ab OR muscula*:ti OR neuromusc*:ti OR exercis*:ti,ab OR 'exercise'/exp) AND (1989-2019)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it <i>Gebruikte filters:</i> <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 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) = 26 <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 = 187 <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) = 152 = 365	
--	--	--

Module 12 Voeding

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de optimale toediening en timing van voeding in termen van energie- en eiwitinname?

Inleiding

- 10 Sepsis gaat vaak gepaard met een verminderde voedselinname, een verhoogde energiestofwisseling en toegenomen spieraafbraak (katabolisme). Bij patiënten met sepsis met meer dan 4 falende orgaansystemen kan in de eerste 10 dagen van opname op de intensive care (IC) een kwart van de spiermassa verloren gaan, dit is ongeveer 1 kg per dag. Er is onduidelijkheid over de rol die adequate voeding speelt in het behoud van spiermassa en in het beloop en herstel van sepsis. De belangrijkste actuele punten van discussie zijn de timing van het starten van (bij)voeding of voeding via infuus of maagsonde, en de optimale samenstelling van deze voeding (hoeveelheid calorieën en eiwitten per dag).
- 15 Hierbij wordt een breed spectrum van hypothesen bepleit, variërend van doelbewuste restrictie van calorieën en eiwitten in de eerste ziekte- of opname- en hersteldag tot het agressief matchen van het basale energieverbruik vanaf de eerste ziekte- of opname- en hersteldag. Ook is er veel onderzoek gedaan naar specifieke aminozuren, en de toevoeging van vitaminen en sporenelementen). Op dit moment wordt de voeding bij patiënten met sepsis met name gebaseerd op richtlijnen en literatuur gebaseerd op gegevens van een bredere IC-populatie ("critical illness") waarbij doorgaans ook niet-septische IC-patiënten zijn geïnceludeerd in de gebruikte studies.
- 20

Zoeken en selecteren

- 25 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van verhoogde energie- of eiwitinname ten opzichte van normale of verminderde energie- of eiwitinname bij patiënten met sepsis?
- 30 **P:** patiënten met sepsis of septische shock;
I: hoge energie-/eiwitinname;
C: lage/normale energie-/eiwitinname;
O: mortaliteit, intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur, kwaliteit van leven.

35 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en intensive-careverblijfsduur, ziekenhuisverblijfsduur en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

- De werkgroep definieerde de grens van 3% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor mortaliteit (gebaseerd op de SDD-trial van de Smet, 2009). Voor verblijfsduur op de IC werd 1 dag als klinisch relevant verschil gedefinieerd, voor ziekenhuisverblijfsduur 2 dagen. Een verschil van 10% werd als klinisch relevant gedefinieerd voor kwaliteit van leven.
- 45

Zoeken en selecteren (Methode)

- 50 In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 4 juni 2020 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 65 treffers op. Studies

werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies die twee of meer vormen van energie-/eiwitinname met elkaar vergeleken in een sepsispopulatie of met een subgroepanalyse van een sepsispopulatie. Er is niet uitgebreid naar een algemene IC-populatie gezocht omdat dit onderwerp in een andere richtlijn aan bod zal komen (richtlijn voeding op de IC, bij het schrijven van de huidige module nog in ontwikkeling). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

10 Resultaten

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden over energie- of eiwitinname in een sepsispopulatie of met een subgroepanalyse van een sepsispopulatie.

Samenvatting literatuur

15 Er zijn geen studies gevonden die aan de zoekvraag voldoen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht kon niet worden bepaald wegens het gebrek aan studies in een relevante populatie.

20

Conclusies

- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op mortaliteit bij patiënten met sepsis.
-------------------	--

- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op intensive-careverblijfsduur bij patiënten met sepsis.
-------------------	--

- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op ziekenhuisverblijfsduur bij patiënten met sepsis.
-------------------	--

- GRADE	Wegens het ontbreken van vergelijkende studies die energie-/eiwitinname interventies beschreven in een populatie van patiënten met sepsis, is het onduidelijk of verhoogde energie-/eiwitinname effect heeft op kwaliteit van leven bij patiënten met sepsis.
-------------------	--

25

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

Er is onduidelijkheid over de rol die adequate voeding speelt in het beloop en herstel van sepsis. Bij het literatuuronderzoek zijn geen studies gevonden in een sepsispopulatie die twee of meer vormen van energie-/eiwitinname met elkaar vergeleken.

30

Wel zijn er observationele onderzoeken die het onderwerp belichten. In een studie van Weijs (2014) werd gezien dat er bij algemene IC-patiënten (non-sepsis) een vrijwel lineair verband bestaat tussen hogere eiwitdosis variërend van 0,8 gr/kg lichaamsgewicht per dag tot meer dan 1,2 gr/kg lichaamsgewicht per dag gemeten op dag 4 van IC opname en de

35

- ziekenhuissterfte, waarbij een hogere intake geassocieerd is met een beter uitkomst. In de groep patiënten met sepsis in deze studie werd dit effect niet waargenomen. In de retrospectieve PROCASEPT-studie van De Koning (2019), waarbij gegevens van sepsis patiënten met die van non-sepsis patiënten werden vergeleken, werd gezien dat in de vroege fase (eerste 3 tot 4 dagen na IC-opname) een lagere of intermediaire eiwitdosis (0,8 tot 1,2 gr/kg lichaamsgewicht per dag) was geassocieerd met de laagste sterfte op 6-maanden. Echter in de tweede helft van de eerste IC-week was een lage eiwitintake juist geassocieerd met een hogere sterfte. Mogelijk heeft dit fenomeen te maken met timing van eiwitintake. Tenminste 2 studies suggereren een nadelig effect van zeer hoge eiwitintake in de eerste 3 dagen, een effect dat na 3 tot 5 dagen blijkt te verdwijnen (Casaer, 2013; Koekkoek, 2018). Hoewel speculatief, is het mogelijk dat dit effect bij de ernstige inflammatoire respons van sepsis (metabole stress), langer blijft bestaan, en daarom pas later een gunstig effect van eiwit op de uitkomst kan worden waargenomen.
- De energiebehoefte bij sepsis is lang verondersteld zeer hoog te zijn in de vroege fase en lager na de eerste dagen op de IC. Recentere literatuur ontkracht deze hypothese (Meneguetti, 2019). In recente richtlijnen wordt daarom aanbevolen de energiebehoefte regelmatig te bepalen op basis van het gemeten energieverbruik in rust (REE). Indirecte calorimetrie kan worden toegepast om een individueel calorisch doel voor een patiënt te bepalen. Alleen in de eerste 3 tot 4 dagen moet rekening worden gehouden met het feit dat voeding de endogene productie van energie door de katabole respons niet remt, zoals normaal gebruikelijk is. De energie uit voeding komt dus boven op de verhoogde endogene energieproductie (Fraipont, 2013). Als hier geen rekening mee gehouden wordt kan dit leiden tot overvoeding, wat geassocieerd is met een verhoogde kans op morbiditeit en mortaliteit.
- De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op bestaande richtlijnen voor de intensive care, zoals de Europese ESPEN richtlijn (Singer, 2018), de Nederlandse richtlijn Voeding op de IC (in ontwikkeling) en expert opinie. Samengevat wordt aanbevolen door ESPEN om orale voeding te verkiezen boven enterale voeding (sondevoeding), boven parenterale voeding. Voeding dient binnen 48 uur na opname te worden gestart. Er wordt geadviseerd om gedurende de eerste 3 tot 4 dagen een geleidelijk opbouw van de hoeveelheid calorieën en eiwitten te realiseren en de eerste 72 uur na start van de voeding niet meer dan 70% van het uiteindelijke energiedoel te dekken. Als het energiedoel niet behaald wordt met orale of enterale voeding dient op individuele basis tussen dag 3 en 7 na IC-opname (supplementele) parenterale voeding te worden overwogen. Het uiteindelijke eiwitdoel is minimaal 1,3 gram per kg lichaamsgewicht, het uiteindelijke caloriedoel is 100% van het basale energieverbruik wat geschat kan worden aan de hand van formules zoals Harris-Benedict of (bij voorkeur) gemeten met indirecte calorimetrie. In de recente ESPEN richtlijn wordt geen specifieke aanbeveling voor patiënten met sepsis gegeven.
- Over de behandeling van patiënten met sepsis op de verpleegafdeling (non-IC) is geen literatuur beschikbaar. Het is aannemelijk dat dezelfde pathofysiologische principes opgaan, maar dat de mate van katabole respons minder zal zijn. Recente literatuur toont aan dat het optimaliseren van voedingsinname van niet-chirurgische patiënten op verpleegafdelingen leidt tot een betere uitkomst. Op dag 30 hadden 232/1015 (23%) patiënten in de interventie groep, een intensief programma met medische voeding om de energie- en eiwitdoelen te behalen, een ongewenste klinische uitkomst versus 272/1031 (27%) in de controlegroep (gecorrigeerde odds ratio (OR) 0,79 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,64 tot 0,97; $p=0,023$). Op dag 30 waren 73/1015 (7%) van de patiënten in de interventiegroep overleden versus 100/1013 (10%) in de controlegroep (gecorrigeerde OR 0,65 (95% BI 0,47 tot 0,91;

- p=0.011). Er was geen verschil in bijwerkingen geassocieerd met voeding tussen de interventie- en de controlegroep met respectievelijk 162/1015 (16%) en 145/1013 (14%), gecorrigeerde OR 1,16 (95% BI 0,90 tot 1,51; p=0,26). Deze studie is niet specifiek bij patiënten met sepsis uitgevoerd, maar met 30% medische patiënten met een infectie vormden zij vermoedelijk wel een substantieel onderdeel van de onderzochte populatie (Schuetz, 2019). Aangezien ook afdelingspatiënten spiermassaverlies hebben en klachten die lijken op "ICU-acquired weakness", is het voor deze groep van afdelingspatiënten met sepsis van groot belang spiermassaverlies te voorkomen door het tijdig aanbieden van medische voeding. De werkgroep adviseert om gedurende de eerste 3 dagen geen specifieke voedingsinterventies te plegen (geen actieve bijvoeding, maar ook geen actieve restricties) maar om normaal voedsel ad libitum aan te bieden. Indien er na drie dagen nog geen of onvoldoende orale intake is, wordt geadviseerd om een diëtist te consulteren en om te starten met drinkvoeding, sondevoeding of parenterale voeding.
- 15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Voeding speelt een rol in de uitkomst van IC-patiënten. Het is aannemelijk dat dit ook voor patiënten met sepsis buiten de IC geldt. Indien mogelijk en veilig heeft orale toediening van vocht en voeding voordelen voor de ervaring van de patiënt.
- 20 Kosten (middelenbeslag)
Omdat literatuur over de optimale strategie bij sepsis ontbreekt kan geen uitspraak worden gedaan over sepsis specifieke voedingstherapie. De kosten zullen vergelijkbaar zijn met voedingstherapie voor andere IC-patiënten.
- 25 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De geadviseerde therapie sluit aan bij bestaande richtlijnen en reeds gangbare behandeling op de IC, daarom worden geen problemen verwacht op het gebied van aanvaardbaarheid en implementatie.
- 30 **Aanbeveling**
Aanbeveling-1
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
In de literatuur zijn geen studies gevonden die verschillende timing of vormen van energie-/eiwitinname met elkaar vergeleken in een sepsispopulatie. Voor patiënten met sepsis op de IC kunnen bestaande richtlijnen voor de intensive care worden gevolgd, zoals de Europese ESPEN richtlijn en de Nederlandse richtlijn Voeding op de IC.

Gebruik algemeen gepubliceerde voedingsadviezen voor patiënten met sepsis op de IC met betrekking tot eiwitintake en caloriedoelen. De voorkeursroute van toediening is oraal, boven enteraal, boven parenteraal.

Literatuur

- 40 Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):247-55. doi: 10.1164/rccm.201206-0999OC. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23204255.
- 45 de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394.
- de Koning MLY, Koekkoek WACK, Kars JCNH, van Zanten ARH. Association of PROtein and CALoric Intake and Clinical Outcomes in Adult SEPTic and Non-Septic ICU Patients on

- Prolonged Mechanical Ventilation: The PROCASEPT Retrospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Mar;44(3):434-443. doi: 10.1002/jpen.1663. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31172544; PMCID: PMC7078979.
- 5 Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Nov;37(6):705-13. doi: 10.1177/0148607113505868. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24113283.
- 10 Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE, Kars JCNH, van Zanten ARH. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):883-890. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.012. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29486907.
- Meneguetti MG, de Araújo TR, Laus AM, Martins-Filho OA, Basile-Filho A, Auxiliadora-Martins M. Resting Energy Expenditure and Oxygen Consumption in Critically Ill Patients With versus Without Sepsis. *Am J Crit Care.* 2019 Mar;28(2):136-141. doi: 10.4037/ajcc2019168. PMID: 30824518.
- 15 Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, Kutz A, Tribolet P, Bregenzer T, Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Schmid S, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Benz C, Henzen C, Mattmann S, Thomann R, Brand C, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2019 Jun 8;393(10188):2312-2321. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31030981.
- 20 Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30348463.
- 25 Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2014 Dec 14;18(6):701. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z. PMID: 25499096; PMCID: PMC4279460.
- 30

Bijlagen bij module 12

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Chelkeba, 2017	Wrong population, no sepsis subgroup
Rugeles, 2013	Wrong population, no sepsis subgroup
Rugeles, 2016	Wrong population, no sepsis subgroup
Bendavid, 2019	Wrong population, no sepsis subgroup
Masters, 2008	Wrong population, no sepsis subgroup

5

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV11 Wat is de optimale toediening en timing van voeding in termen van macro- en micronutriënten?	
Database(s): Embase	Datum: 14-5-2020
Periode: 2000-	Talen:
Toelichting: Vanwege de grote aantallen de eerste 100 SR's gestuurd ter oriëntatie en verdere afbakening. Met vriendelijke groet, Ingeborg van Dusseldorp	

Zoekverantwoording

No.	Query	Results
#10	#6 AND #7 Observationeel	5328
#9	#5 AND #7 RCT	3544
#8	#4 AND #7 SR	493
#7	#3 AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	14048
#6	'major clinical study'/de 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 OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ati) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5241777
#5	('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	2340458
#4	('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)	473856
#3	#1 AND #2	34706

#2	'nutrition'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'feeding'/exp OR 'enteric feeding'/exp OR 'parenteral nutrition'/exp OR 'vitamin'/exp OR 'trace element'/exp OR 'macronutrient'/exp OR 'dietary intake'/exp OR 'protein'/exp OR 'carbohydrate'/exp OR 'high calorie diet'/exp OR 'arginine'/exp OR 'omega 3 fatty acid'/exp OR 'selenium'/exp OR 'ketone body'/exp OR 'antioxidant'/exp OR 'prokinetic agent'/exp OR 'oral nutritional supplement'/exp OR nutrition:ti,ab,kw OR 'enteral feed*':ti,ab,kw OR 'enteral nutrition':ti,ab,kw OR 'enteric feed*':ti,ab,kw OR 'intestinal feed*':ti,ab,kw OR 'intra gastric feed*':ti,ab,kw OR 'intra intestinal feed*':ti,ab,kw OR 'tube feed*':ti,ab,kw OR 'artificial feed*' OR 'artificial feed*':ti,ab,kw OR 'parenteral alimentation':ti,ab,kw OR 'parenteral feed*':ti,ab,kw OR 'parenteral fluid*':ti,ab,kw OR 'parenteral hyperalimentation':ti,ab,kw OR 'diet therap*':ti,ab,kw OR vitamin*:ti,ab,kw OR 'micronutrient*':ti,ab,kw OR 'trace element*':ti,ab,kw OR 'trace mineral*':ti,ab,kw OR 'macronutrient':ti,ab,kw OR 'dietary intake':ti,ab,kw OR protein*:ti,ab,kw OR 'carbohydrate':ti,ab,kw OR 'carbohydrates':ti,ab,kw OR 'carbon hydrate':ti,ab,kw OR 'saccharide':ti,ab,kw OR 'saccharides':ti,ab,kw OR 'sugars':ti,ab,kw OR 'low calorie diet':ti,ab,kw OR 'low calory diet':ti,ab,kw OR 'low energy diet':ti,ab,kw OR 'reducing diet*':ti,ab,kw OR 'low caloric diet*':ti,ab,kw OR 'hypocaloric diet*':ti,ab,kw OR 'permissive underfeed*':ti,ab,kw OR 'trophic feed*':ti,ab,kw OR 'hypercaloric diet*':ti,ab,kw OR 'high caloric diet*':ti,ab,kw OR 'arg':ti,ab,kw OR 'arginin':ti,ab,kw OR 'arginyl residue':ti,ab,kw OR 'argivene':ti,ab,kw OR 'bioargina':ti,ab,kw OR 'bilantin omega':ti,ab,kw OR 'conchol 36':ti,ab,kw OR 'eicosa e':ti,ab,kw OR 'eicosapen':ti,ab,kw OR 'epaisdin':ti,ab,kw OR 'epanova':ti,ab,kw OR 'n 3 fatty acid':ti,ab,kw OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab,kw OR 'omega 3':ti,ab,kw OR 'omega 3 carboxylic acid':ti,ab,kw OR 'omega 3 carboxylic acids':ti,ab,kw OR 'omega 3 fatty acid':ti,ab,kw OR 'omega 3 feingold':ti,ab,kw OR 'omega 3 plus':ti,ab,kw OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab,kw OR 'omega forte':ti,ab,kw OR 'omega-3-carboxylic acids':ti,ab,kw OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab,kw OR 'sakana':ti,ab,kw OR 'sanhelios omega 3':ti,ab,kw OR 'novamed selen':ti,ab,kw OR 'selenicum':ti,ab,kw OR 'selenium':ti,ab,kw OR 'acetone bod*':ti,ab,kw OR 'ketobod*':ti,ab,kw OR 'ketone bod*':ti,ab,kw OR antioxidant*:ti,ab,kw OR 'gastroprokinetic agent*':ti,ab,kw OR 'prokinetic agent*':ti,ab,kw OR 'stomach emptying accelerator*':ti,ab,kw OR 'oral nutritional supplement*':ti,ab,kw	7096893
#1	'sequential organ failure assessment score'/exp/mj OR 'systemic inflammatory response syndrome'/exp/mj OR sirs:ti,ab,kw OR septic:ti,ab,kw OR bacteremia:ti,ab,kw OR (((bacter* OR bacterial OR bacteriemic OR endotoxi* OR toxic) NEAR/2 shock):ti,ab,kw) OR 'sequential organ failure assessment score':ti,ab,kw OR 'systemic inflammatory response syndrome':ti,ab,kw OR sofa:ti,ab,kw OR ((blood NEAR/3 poisoning):ti,ab,kw)	189023

Module 13 Voorlichting langetermijngevolgen

Uitgangsvraag

- 5 Welke voorlichting moet worden gegeven aan patiënten over de gevolgen van sepsis op lange termijn?

Inleiding

- 10 Vanuit de literatuur is bekend dat patiënten met sepsis, op de lange termijn problemen op het gebied van psychisch, cognitief en fysiek functioneren kunnen ondervinden, onafhankelijk van of ze op de intensive care (IC) of op de verpleegafdeling hebben gelegen. Deze problemen lijken overeen te komen met het post intensive care syndroom (PICS), waarvan vroegdiagnostiek en tijdige informatievoorziening betreffende de langetermijngevolgen een rol kunnen spelen in het optimaliseren van het herstel (Prescott, 2018). Echter, de diagnose “sepsis” wordt niet altijd bij iedere patiënt met sepsis gesteld, 15 waardoor het niet duidelijk is welke voorlichting aan welke patiënten betreffende de langetermijngevolgen gegeven dient te worden.

Zoeken en selecteren

- 20 Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn opgesteld door de werkgroepleden en zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen gemaakt op basis van kennis uit de klinische praktijk, niet-systematisch gezochte literatuur en resultaten van de focusgroepsessie met patiënten die sepsis hebben gehad en hun naasten.

Overwegingen

- 25 De in de literatuur beschreven langetermijngevolgen bij patiënten met sepsis kenmerken zich door problemen op het gebied van fysiek functioneren op basis van verminderde spierkracht en beperkingen in het ADL functioneren (16,7%); op het gebied van cognitief functioneren is een gemiddelde tot ernstige cognitieve stoornissen (32%) zichtbaar en op 30 gebied van psychisch functioneren, vertoont 29% depressie en 44% een posttraumatische stressstoornis (Prescott, 2018). Vroegtijdige herkenning van de langetermijngevolgen is belangrijk voor herstel (Prescott, 2018). Door vroegtijdige herkenning kan de revalidatie al in het ziekenhuis starten en na ontslag indien noodzakelijk vervolgd worden. Vandaar dat het wenselijk zou zijn om al in een vroeg stadium van de reguliere zorg bij patiënten met sepsis 35 vroegdiagnostiek ten aanzien de langetermijngevolgen te laten plaatsvinden en tevens de patiënten tijdig te voorzien van voorlichting. Aangezien de langetermijngevolgen bij patiënten met sepsis overeen lijken te komen met de langetermijngevolgen van patiënten met PICS, lijkt het zinvol om ten aanzien van de vroegdiagnostiek en de informatievoorziening voor patiënten met sepsis, de adviezen van de richtlijn IC Nazorg 40 (tijdens schrijven van deze module nog in ontwikkeling) en de Leidraad Nazorg voor IC-patiënten met COVID-19 te volgen (<https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Leidraad%20Nazorg%20COVID-19.pdf>).
- 45 Echter, om de juiste vroegdiagnostiek, zorg en informatie te kunnen geven gedurende de ziekenhuisopname is het van belang dat ook iedere patiënt als sepsispatiënt gediagnostiseerd wordt. Het erkennen en diagnosticeren van sepsis op de verpleegafdelingen vindt nog niet altijd optimaal plaats, waardoor de diagnose sepsis niet wordt gesteld, met als gevolg dat niet alle patiënten de juiste zorg en informatie voor de 50 lange termijn ontvangen.

Informatievoorziening

Door de deelnemers van de focusgroep werd aangegeven dat zij het belangrijk vonden dat patiënten met sepsis reeds gedurende de ziekenhuisopname geïnformeerd worden over de mogelijke langetermijngevolgen. Gezien de vergrote kans op verminderd cognitief functioneren is het belangrijk de informatie te delen in aanwezigheid van de naaste van de patiënt. Tevens is het herhalen van deze informatie en het verwijzen naar beschikbare naslag wenselijk, aangezien het hersteltraject langdurig is en er een verschuiving ten aanzien van fysieke, mentale en cognitieve problemen in de tijd kan ontstaan. Middels het herhalen van de informatie kan er herkenning van de klachten ontstaan en biedt het tevens mogelijkheden voor het verwerkingsproces. Het is echter nog onzeker welke methode en timing van informatievoorziening het beste zijn voor de patiënt en zijn/haar naasten. Omdat het daarnaast een zeer heterogene patiëntenpopulatie betreft, is het ook onduidelijk voor wie welke specifieke informatie relevant is. Daaropvolgend is het niet duidelijk of betere informatie en eventuele aanvullende begeleiding/interventies de (voor patiënten relevante) uitkomsten verbeteren. Hier liggen meerdere kennislacunes.

Gedurende de ziekenhuisopname is het belangrijk dat de hoofdbehandelaar de patiënt informeert over zowel de infectie als de sepsis. De hoofdbehandelaar kan hierbij vroegtijdig verwijzen naar beschikbare naslag. Door te verwijzen naar beschikbare naslag kan de patiënt op eigen tempo en op elk moment terugvallen op de informatie.

Tevens is het van belang dat de hoofdbehandelaar ook de huisarts informeert over zowel de primaire aandoening als over de sepsis, zodat ook via deze weg eventuele signalen van de langetermijngevolgen van sepsis vroegtijdig herkend worden.

Beschikbare naslag:

- Thuisarts (<https://www.thuisarts.nl/sepsis/ik-heb-sepsis>).
- SepsisNet (<https://www.sepsisnet.nl/patienten>).
- FCIC (<https://fcic.nl>).
- IC Connect (<https://icconnect.nl/>).

Nazorgtraject

Bij patiënten met sepsis opgenomen op de IC kan er voor de zorg en uitvoering van het nazorgtraject verwezen worden naar de richtlijn IC-Nazorg (in ontwikkeling) en de Leidraad Nazorg voor IC-patiënten met COVID-19 (<https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Leidraad%20Nazorg%20COVID-19.pdf>). Hierbij zien we dat deze groep vaak tussen de 6 en 13 weken na ontslag van de IC wordt opgeroepen voor een screening ten aanzien van de mogelijke langetermijngevolgen.

Bij patiënten met sepsis zonder een IC-opname vindt deze nazorg niet plaats. Hierbij zou het wenselijk zijn dat de poortspecialist van de primaire aandoening, waarvoor de patiënt in het ziekenhuis was opgenomen, de patiënt bij ontslag informeert betreffende de oorspronkelijke aandoening en de doorgemaakte sepsis met de mogelijke langetermijngevolgen. Tevens is het wenselijk dat de poortspecialist de huisarts niet alleen van de oorspronkelijke aandoening op de hoogte brengt, maar ook van de doorgemaakte sepsis. Hierbij is het wenselijk de doorgemaakte sepsis specifiek te benoemen in de ontslagbrief, zodat de huisarts op de hoogte is van de sepsis, met het oog op vroegtijdige herkenning van mogelijke langetermijngevolgen.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

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

Er is een informatiebehoefte, blijkend uit patiëntenfocusgroep. Tijdige

- 5 informatievoorziening, het betrekken van de naasten en het verwijzen naar betrouwbare naslag kunnen wenselijk zijn voor de patiënt. Het is echter nog onzeker welke methode en timing van informatievoorziening het beste zijn voor de patiënt en zijn/haar naasten. In de overwegingen zijn betrouwbare websites genoemd die specifiek ontwikkeld zijn voor patiënten.

10

Verwijs de patiënt vroegtijdig naar betrouwbare informatie over de langetermijngevolgen van sepsis wanneer de patiënt daar behoefte aan heeft.

Aanbeveling-2

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

Voor vroegtijdige herkenning van mogelijke langetermijngevolgen is het van belang dat de huisarts op de hoogte is van de sepsis. Het is daarom belangrijk dat in de ontslagbrief specifiek wordt benoemd dat de patiënt sepsis heeft gehad.

15

Benoem in de ontslagbrief specifiek dat de patiënt sepsis heeft gehad.

Literatuur

- 20 Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75. PMID: 21946660.
- 25 Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. JAMA. 2018;319(1):62-75. doi:10.1001/jama.2017.17687.
- Prescott HC, Costa DK. Improving Long-Term Outcomes After Sepsis. Crit Care Clin. 2018 Jan;34(1):175-188. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.013. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29149939; PMCID: PMC5708876.
- 30

Module 14. Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

Uitgangsvraag

- 5 Wat zijn de randvoorwaarden voor het verlenen van de zorg voor patiënten met sepsis in het ziekenhuis?

Inleiding

De werkgroep heeft ervoor gekozen om geen volledige module over organisatie van zorg te ontwikkelen.

10

Een aantal modules binnen deze richtlijn gaan al over randvoorwaardelijke aspecten en er zijn andere bestaande documenten (in ontwikkeling) die deze aspecten beschrijven.

Samenvatting literatuur

- 15 Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, omdat de uitgangsvraag specifiek is voor de Nederlandse situatie en nauwelijks te onderzoeken is.

Overwegingen

- 20 Het organiseren van de zorg voor patiënten met (een verdenking op) sepsis wordt door de werkgroep als een verantwoordelijkheid van de zorginstellingen zelf gezien. Er zijn grote verschillen tussen instellingen en het is volgens de werkgroep ongewenst om hier landelijke aanbevelingen voor te maken. Het is echter wel van belang dat binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken over de processen en verantwoordelijkheden worden gemaakt.

- 25 Er zijn een aantal andere randvoorwaardelijke aspecten van de zorg voor patiënten met sepsis die in andere documenten of richtlijnmodules beschreven staan:

- Vroege herkenning: Leidraad vitaal bedreigde patiënt (NVIC) en https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/sepsis_fase_1/vroege_herkenning_van_dreigende_sepsis.html.
- 30 • Antimicrobiële therapie voor sepsis (SWAB): <https://swab.nl/nl/sepsis#:~:text=Sepsis%20%2F%202020,-Beschrijving%20richtlijn&text=Deze%20SWAB%20richtlijn%20richt%20zich,waarschijnlijke%20%2F%20vermoedelijke%20bron%20van%20infectie.>
- Nazorg: Richtlijn IC-nazorg (in ontwikkeling).
- 35 • Patiënteninformatie: thuisarts .

Aanbeveling

Leg vast in een lokaal protocol voor de verschillende aspecten van de sepsisrichtlijn wie waarvoor verantwoordelijk is en op welke afdeling dit zou moeten plaatsvinden.

Literatuur

- 40 -.

Bijlage 1 Lijst met gebruikte afkortingen

	6MWT	6-minute walk test
	ADL	Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen
	AKI	Acute Kidney Injury
5	AUC	Area under the curve
	BiPAP	Bilevel positive airway pressure
	CAP	Community Acquired Pneumonie
	COT	Conventional Oxygen Therapy
	CRP	C-reactief proteïne
10	CRRT	Continuous RRT, continue nierfunctievervangende therapie
	CVD	Centraal veneuze druk
	DEMMI	Morton Mobility Index
	DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
	ED	Emergency Department
15	EGDT	Early Goal Directed Therapy
	ELWI	Extravasculaire longwater index
	EWS	Early warning score
	FCIC	Family and patient Centered Intensive Care
	FiO ₂	Fractie van geïnspireerde zuurstof
20	FITT	Frequentie, Intensiteit, Therapie, Tijd
	GEDVI	Globale eind-diastolische volume index
	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
	HES	Hydroxyethyl Starch
25	HFNC	High-flow nasal cannulae
	HFNO	High-flow nasal canula oxygen
	HHD	Hand-Held Dynamometer
	IC	Intensive Care
	ICU	Intensive Care Unit
30	IHD	Intermitterende hemodialyse
	IL-6	Interleukine-6
	JH-HLM	Johns Hopkins highest level of mobility score
	LR+	Positive likelihood ratio
	LR-	Negative likelihood ratio
35	MAP	Gemiddelde arteriële bloeddruk
	MC	Medium Care
	MEWS	Modified Early Warning Score
	MMSE	Mini Mental Scale Assessment
	MRC	Medical Research Council
40	NE	Norepinephrine, noradrenaline
	NEWS	National Early Warning Score
	NIPPV	Non-invasive positive-pressure ventilation
	NIV	Niet-invasieve ventilatie
	NMA	Netwerk meta-analyse
45	NPV	Negative predictive value, negatief voorspellende waarde
	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
50	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
5	RASS	Richmond-Agitation Sedation Scale
	RCT	Randomized Controlled Trial
	RRT	Renal replacement therapy, nierfunctievervangende therapie
	ScvO ₂	Centraal veneuze zuurstofsaturatie
	SEH	SpoedEisende Hulp
10	SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
	SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
	SpO ₂	Perifere zuurstofsaturatie
	SROC	Summary Receiver Operating Characteristic
	SWAB	Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
15	TBW	Total Body Water

Bijlage 2 Bestaande bijlagen bij sepsis richtlijn (uit fase 1)

- [Verslag invitational conference.](#)
- [Patiënten focusgroep discussie.](#)
- 5 • [Parameters per scoringssysteem.](#)

Bijlage 3 Kennislacunes

Inleiding

5 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 hiervoor opgestelde zoekvragen 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.

15 **Dit zal worden toegevoegd aan de reeds gepubliceerde [kennislacunes](#) uit richtlijn sepsis fase 1**

Module 6.1 en 6.2

20 Er zijn geen gerandomiseerde klinische trials gedaan die antwoord geven op de zoekvraag binnen de sepsispopulatie. De meeste literatuur komt vanuit de cardiologie.

Module 7

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

25 Uit de huidige literatuur kan geen conclusie worden getrokken over de optimale antistolling bij nierfunctievervangende therapie (*renal replacement therapy*, RRT) bij patiënten met sepsis. Hiervoor is grootschalig onderzoek nodig. Het is echter niet waarschijnlijk dat bij een dergelijk onderzoek voldoende inclusie kan worden behaald.

Module 8.1

30 Het blijft onduidelijk of er een voorkeursmiddel is voor sedatie bij patiënten met sepsis. In het bijzonder voor de uitkomstmaat delier ligt hier een kennislacune.

Module 8.2

35 *Geen kennislacunes geformuleerd*

Module 9.1

Zijn er niet-medicamenteuze preventieve maatregelen om een delier te voorkomen bij volwassen patiënten met sepsis?

Module 9.2

40 Wat is de beste niet-medicamenteuze behandeling van een delier bij volwassen patiënten met sepsis?

45 Welke componenten moeten onderdeel zijn van een multi-componenten aanpak of interventiebundel in de niet-medicamenteuze behandeling van een delier bij patiënten met sepsis?

Module 10

50 *Geen kennislacunes geformuleerd*

Module 11

Wat zijn de (on)gunstige effecten van vroeg starten met mobilisatie/activatie van volwassen patiënten met sepsis ten opzichte van laat starten of standaardzorg?

- 5 Wat zijn de (on)gunstige effecten van mobilisatie, passieve therapie of actieve therapie ten opzichte van elkaar en ten opzichte van andere vormen van fysiotherapie/activatie?

Module 12

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verhoogde energie- of eiwitinname ten opzichte van

- 10 normale of verminderde energie- of eiwitinname bij patiënten met sepsis? Behalve observationele studies ontbreken specifieke studies bij patiënten met sepsis. Omdat uit observationele studies is gebleken dat de reactie op eiwit en energie-inname bij patiënten met sepsismogelijk anders is dan bij andere algemene IC-patiënten is dringend prospectief onderzoek noodzakelijk. Gezien de forse afname van spiermassa en de lange
- 15 termijnconsequenties daarvan (ICU-acquired weakness en invaliditeit) zijn de kansen aanzienlijk dat optimaliseren van de voedingstherapie bij sepsis lange termijnconsequenties en uitkomsten van de patiënten met sepsis kan verbeteren.

Module 13

- 20 Welke methode en timing van informatievoorziening zijn optimaal voor een patiënt met sepsis?

Module 14 Organisatie van zorg

Geen kennislacunes geformuleerd.

25

Bijlage 4 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn sepsis. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de werkgroep een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdsplan voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdsplan)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Module 6.1							
Start bij patiënten met sepsis met persisterende hypotensie na resuscitatie met kristalloïde vloeistof, noradrenaline als eerste keus vasopressor.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	-
Voeg niet standaard vasopressine of een vasopressine-analoog toe aan de behandeling.							
Overweeg bij patiënten met pulmonale hypertensie of rechterventrikel falen							

vasopressine (-analogen) eventueel in combinatie met noradrenaline.							
Module 6.2							
Er is geen voorkeursmiddel, behandel met dobutamine of een fosfodiësteraseremmer.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	-
Module 7.1							
Beschouw intermitterende hemodialyse en continue nierfunctievervangende therapie als complementaire behandelingen. Geef de voorkeur aan continue nierfunctievervangende therapie bij hemodynamisch instabiele patiënten. Overweeg intermitterende hemodialyse bij patiënten met een contra-indicatie voor systemische antistolling en waarbij continue nierfunctievervangende therapie met regionale citraat antistolling niet uitvoerbaar is.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 7.2							
Start niet direct met nierfunctievervangende therapie bij AKI, tenzij er sprake is van levensbedreigende overvulling, hyperkaliëmie of metabole acidose refractair voor conservatieve behandeling. Overweeg nierfunctievervangende therapie als ondanks optimalisatie van de circulatie en andere ondersteunende maatregelen AKI resulteert in metabole onregeling en/of ernstige diureticaresistente overvulling en spoedig herstel van AKI niet te verwachten is maar wel bijdraagt aan orgaanschade.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 7.3							

Streef bij continue venoveneuze hemodiafiltratie naar een gerealiseerde dosis (effluent) van 20-25 ml/kg/u.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 7.4							
Kies bij nierfunctievervangende therapie voor patiënten met sepsis op de intensive care bij voorkeur voor regionale antistolling met citraat, tenzij citraat niet adequaat gemetaboliseerd kan worden.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 8.1							
Overweeg dexmedetomidine indien een licht sedatieniveau wenselijk is.	< 1 jaar	Geen (patent is verlopen)	Kennis over risico op bradycardie bij gebruik dexmedetomidine.	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Overweeg benzodiazepinen en/of anesthetica voor een diep sedatieniveau..	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 8.2							
Overweeg dagelijks of een sedatie-interruptie mogelijk is bij patiënten die een diep sedatieniveau hebben om oversedatie te voorkomen. Streef naar een zo licht mogelijk sedatieniveau, liefst op basis van sedatiescore.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 9.1							
Start geen haloperidol om een delier te voorkomen bij patiënten op een intensive care met een sepsis. Wees terughoudend met het gebruik van benzodiazepines vanwege de associatie met delier en weeg hierbij de voor- en nadelen van het gebruik zorgvuldig af. Overweeg dexmedetomidine bij patiënten met een sepsis op een IC waarbij sedatie	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	

geïndiceerd is, om de kans op een delier te verminderen. Voor de medicamenteuze preventie van een delier buiten de IC verwijzen wij naar de richtlijn delier bij volwassenen.							
Start niet met een antipsychoticum, zoals haloperidol, risperidone, quetiapine, ziprasidone of rivastigmine om een delier te behandelen bij patiënten met een sepsis op een intensive care, tenzij er sprake is van een ernstige mate van onrust en/of psychotische verschijnselen zoals hallucinaties. Overweeg in dat geval het kortdurend gebruik van dexmedetomidine en/of een antipsychoticum. Voor de medicamenteuze behandeling van een delier buiten de IC verwijzen wij naar de richtlijn delier bij volwassenen.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 9.2							
Overweeg bij patiënten met sepsis alleen niet-medicamenteuze maatregelen ter preventie of behandeling van een delier, indien deze geen hoge kosten meebrengen en eenvoudig uit te voeren zijn.	< 1 jaar	Reductie van kosten	De gekozen interventie brengt minimale kosten met zich mee.	Geen.	Aanbeveling van de richtlijn overnemen in de lokale protocollen. Verspreiden richtlijn	NIV	-
Module 10							
Niet van toepassing							
Module 11.1							
Streef ernaar bij patiënten met sepsis op een intensive care zo vroeg mogelijk te beginnen met mobilisatie en activatie, met inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.	< 1 jaar	Geen	Inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.	Tekort aan personeel.	Aanbeveling van de richtlijn overnemen in de lokale protocollen.	NIV Professionals	

Start bij patiënten met sepsis op een verpleegafdeling zo vroeg mogelijk met mobilisatie en activatie, tenzij anders aangegeven door de behandelend arts.							
Module 11.2							
Streef bij patiënten met sepsis naar de meest actieve vorm van mobilisatie en activatie om een optimale trainingsprikkels te geven, met inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.	< 1 jaar	Geen	Inachtneming van de risico's voor de individuele patiënt.	Tekort aan personeel.	Aanbeveling van de richtlijn overnemen in de lokale protocollen.	NIV Professionals	
Module 12							
Gebruik algemeen gepubliceerde voedingsadviezen voor patiënten met sepsis op de intensive care met betrekking tot eiwitinname en caloriëdoelen. De voorkeursroute van toediening is oraal, boven enteraal, boven parenteraal.	< 1 jaar	geen	Kennis van voedingsadviezen of lokaal voedingsprotocol voor IC-patiënten	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 13							
Verwijs de patiënt vroegtijdig naar betrouwbare informatie over de langetermijngevolgen van sepsis wanneer de patiënt daar behoefte aan heeft.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiden richtlijn	NIV	
Benoem in de ontslagbrief specifiek dat de patiënt sepsis heeft gehad.	< 1 jaar	Geen	Vaststellen van sepsis.	Niet altijd mogelijk om sepsis vast te stellen.	Verspreiden richtlijn	NIV	
Module 14							
Leg vast in een lokaal protocol voor de verschillende aspecten van de sepsisrichtlijn wie waarvoor verantwoordelijk is en op welke afdeling dit zou moeten plaatsvinden.	<1 jaar	Geen	Geen	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.

5 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.