



kNOw SEPSIS, it's all about TIME!
Sepsis in the emergency department

Bachelor-na-bachelor
Intensieve zorgen en spoedgevallenzorg

Van der Wee Kim
Ver Elst Tina

Academiejaar 2019-2020

Campus Lier, Antwerpsestraat 99, BE-2500 Lier



kNOw SEPSIS, it's all about TIME!
Sepsis in het emergency department

Bachelor-na-bachelor
Intensieve zorgen en spoedgevallenzorg

Van der Wee Kim
Ver Elst Tina

Academiejaar 2019-2020

Campus Lier, Antwerpsestraat 99, BE-2500 Lier

Voorwoord

Beste lezer,

Deze bachelorproef is geschreven als kers op de taart van onze opleiding bachelor na bachelor in de intensieve zorgen en spoedgevallenzorg aan de Thomas More Hogeschool te Lier. Dit eindwerk is gegroeid uit een hart voor de spoedgevallenzorg en de interesse in sepsis. Van september 2019 tot mei 2020 werd er intensief gewerkt aan deze bachelorproef. Het was zeker niet gemakkelijk mede door stage, stageprojecten, in tijden van corona om op het werk ons 200% te geven, thuis de kinderen te begeleiden bij hun schoolwerk en dit eindwerk te realiseren. We mogen stellen dat dit een héél heftige periode was. Toch hebben we ons uiterste best gedaan om dit eindwerk tot een goed einde te brengen met een mooi en nuttig eindproduct. Met toch wel zekere trots mogen we jullie laten meeproeven van deze bachelorproef.

Dit eindresultaat was zeker niet het eindresultaat geweest zonder begeleiding en hulp van bepaalde personen. Als eerste willen we graag onze projectbegeleider bedanken. Als tweede willen we graag onze externe lezer bedanken. Beide hebben ze ons bijgestaan met de nodige kennis en tips. Als derde, maar zeker niet minder belangrijk, willen we onze partners en kinderen bedanken voor de onvoorwaardelijke steun die ze ons gegeven hebben.

Wij wensen u alvast veel leesplezier toe.

Samenvatting

Inleiding: Sepsis is een complexe aandoening die zich ontwikkelt als een ontregelde gastheerreactie op een infectie, en wordt geassocieerd met acute orgaanfunctie en een hoog risico op overlijden. Het syndroom heeft een dringende behandeling nodig en daarom is het bewustzijn van de aanwezige kenmerken van groot belang. Momenteel is de mortaliteit en morbiditeit nog steeds onacceptabel hoog. Wereldwijd wordt 1 op de 5 sterfgevallen in verband gebracht met sepsis. Het is dus een belangrijk volksgezondheidsprobleem met aanzienlijke economische gevolgen. De Wereldgezondheidsvergadering en de World Health Organization hebben in 2017 sepsis tot een wereldwijde gezondheidsprioriteit gemaakt en hebben een resolutie aangenomen om de preventie, de diagnose en het beheer van sepsis te verbeteren. Sepsis is een veel voorkomende presentatie op de spoedgevallendienst.

Probleemstelling: Aangezien sepsis wordt gedefinieerd als een ontregelde gastheerreactie op een infectie en orgaanfunctie veroorzaakt die niet kan worden gediagnosticeerd door oppervlakkige beoordeling, kan triage en het herkennen van sepsis op de spoedgevallendienst een uitdaging zijn. Bij patiënten die met sepsis opgenomen worden is de ernst van hun ziekte niet altijd direct duidelijk. Een levensbedreigende infectie kan gemakkelijk over het hoofd worden gezien. De spoedgevallendienst kan door het drukke karakter een extra uitdaging zijn voor vroegtijdige detectie van septische patiënten. Wat het ook moeilijk maakt, is dat er geen sluitende diagnostische methoden zijn om sepsis vast te stellen. Er is geen enkele methode die de diagnose sepsis precies kan aantonen. Er zijn screeningstools die gebruikt kunnen worden, maar deze geven eigenlijk alleen een vermoeden weer. Ondanks de grote vooruitgang in de medische wereld blijft sepsis nog steeds een grote uitdaging om te herkennen en te behandelen.

Doelstelling: Deze bachelorproef had als doel om op basis van een uitgebreide literatuurstudie als eerste een antwoord te vinden op onze vraagstellingen en als tweede om een website en poster te maken waarmee vele (spoed)verpleegkundigen bereikt kunnen worden. Uit verscheidene literatuur is gebleken dat met betere kennis van sepsis en bewustwording van de symptomen verpleegkundigen beter in staat zijn om tijdig in te grijpen. Door het algemeen ter beschikking te stellen van deze website en de poster op het internet kan dit een bijdrage leveren aan (spoed)verpleegkundigen die meer kennis willen opdoen omtrent sepsis. Dit met als uiteindelijke doel om informatie over sepsis aan verpleegkundige aan te reiken en hiermee het bewustzijn te verhogen met als resultaat dat verpleegkundigen sepsis sneller gaan identificeren en de behandeling sneller gestart kan worden.

Onderzoeksvraag: Hoe kunnen spoedverpleegkundige sepsis snel detecteren? Welke handelingen dienen er uitgevoerd te worden om sepsis tijdig te behandelen? Hoe dit implementeren in de praktijk?

Methodologie: De databanken waarin gezocht werd, zijn PubMed, Limo, Google Scholar, SpringerLink, Research Gate en Science Direct. De literatuur werd afgebakend tussen 2015– 2020. Er werd enkel gezocht naar artikels die als full-tekst beschikbaar zijn. Enkel Nederlands- en Engelstalige bronnen werden weerhouden.

Resultaten: Uit de literatuur bleek dat een goede kennis over sepsis, de symptomen en het verloop ervan bijdragen tot het sneller herkennen van sepsis. Educatie omtrent sepsis zal helpen om de bewustwording voor sepsis te verhogen. Verpleegkundigen dienen aangemoedigd te worden om 'think sepsis' wanneer er subtiele veranderingen optreden bij patiënten met een mogelijke infectie. In verschillende literatuur wordt dit omschreven als de sleutel tot vroegtijdige interventie. De triage op de spoedgevallendienst is het meest kritische moment in het herkennen van sepsis. De triageverpleegkundige kan een screeningstool als hulpmiddel gebruiken om sepsis vroegtijdig te detecteren. Op de spoedgevallenzorg is een screeningstool nodig met een hoge sensitiviteit om onderbehandeling te voorkomen. We concludeerden uit de literatuurstudie dat de SIRS-criteria nog steeds een nuttige tool is om een infectie te detecteren. Verder bleek uit de

literatuurstudie dat NEWS een goede, alternatieve screeningstool is voor sepsis. Aangezien er geen gouden standaard is om de diagnose van sepsis te stellen, zullen verpleegkundigen moeten vertrouwen op de hulpmiddelen die er zijn en moet er met een kritische blik en de nodige kennis omgegaan worden met patiënten om sepsis tijdig te herkennen. Tijdens de triage is het belangrijk om de vitale parameters correct te beoordelen. De ademhalingsfrequentie is een belangrijke parameter omdat deze een vroege predictor is van snelle achteruitgang bij patiënten en mag zeker niet vergeten worden. Koorts kan een risicofactor zijn voor sepsis, hoewel sommige studies aantoonde dat een groot deel van de patiënten met sepsis geen temperatuur hadden. De tympane thermometer bleek uit de literatuur nuttig voor de eerste screening op de spoedgevallendienst. Daarenboven is deze vorm comfortabel voor de patiënt, gebruiksvriendelijk en meet snel. Extreme waarden van bloeddruk zijn ook een reden tot klinische bezorgdheid. Bloeddruk moet echter geïnterpreteerd worden in de context van de eerdere bloeddruk van een persoon als deze bekend is. Tachycardie is een risicofactor voor ernstige infecties, sepsis, voor opname op de intensieve zorgenafdeling en voor sterfte. De eerste parameters in triage kunnen een vals veilig gevoel geven. Verpleegkundigen dienen er zich van bewust te zijn dat patiënten goed kunnen zijn bij triage maar zeer snel kunnen achteruit gaan in de box. Het is uiterst belangrijk parameters te blijven beoordelen! In een vroeg stadium is het vaak moeilijk om sepsis te herkennen, maar het kan zich wel snel ontwikkelen. Tijdens triage is het belangrijk om aandacht te hebben voor risicogroepen. Sepsis kan gepaard gaan met niet-specifieke symptomen en symptomen zonder koorts. De Global Sepsis Alliance en de Sepsis Alliance hebben een acroniem ontwikkeld dat kan helpen om de mogelijke symptomen gemakkelijker te onthouden:

Slurred speech or confusion: onduidelijke spraak of verwarring.

Extrême shivering or muscle pain/fever: extreme rillingen of spierpijn/koorts.

Passing no urine all day: anurie.

Severe breathlessness: kortademigheid.

It feels like you're going to die: het gevoel hebben van dood te gaan.

Skin mottled or discolored: gevlekte of verkleurde huid.

Temperature: hoger of lager dan normaal

Infection: tekenen of symptomen van een infectie

Mental decline: verward, slaperig, moeilijk te wekken

Extrêmement ill: "Ik heb het gevoel dat ik ga sterven", ernstige pijn of ongemak

Besteed bijzondere aandacht aan de zorgen die de patiënt en de familie of verzorgers uiten, zoals een verandering van het gebruikelijk gedrag. Wees extra voorzichtig als mensen geen goede geschiedenis kunnen geven, zoals mensen met een andere taal of met communicatieproblemen. De meest voorkomende oorzaak van sepsis is een pneumonie. Longauscultatie kan een meerwaarde zijn om een pneumonie vroegtijdig te detecteren. Van zodra een patiënt positief wordt getrieerd op sepsis zal deze patiënt gemonitord worden en zullen er verscheidene onderzoeken gebeuren om sepsis te kunnen diagnosticeren en te onderscheiden van andere aandoeningen. Zo wordt de orgaanfunctie (bv. nier- en leverfunctie), oxygenatie en het zuur-base evenwicht onderzocht aan de hand van een bloedname, hemoculturen en het lactaatgehalte binnen het uur na aankomst. Het is bewezen dat dit geassocieerd wordt met een betere outcome. Diagnose op basis van culturen verloopt langzamer dan een diagnose die gesteld wordt aan de hand van biomarkers, zoals C-reefief eiwit en procalcitonine. Biomarkers alleen zijn niet voldoende voor een diagnose maar vormen wel een goede aanvulling op een klinische beoordeling van andere laboratoriumgegevens. Bijkomend wordt er ook een electrocardiogram, een urine- en sputumstaal afgenomen. Deze onderzoeken dienen zo snel mogelijk uitgevoerd te worden. De verschillende organen worden ook onderzocht. Complicaties moeten opgespoord worden en de infectiehaard moet bepaald worden, dit kan aan de hand van beeldvorming (röntgenstralen, CT-scans of echografieën). Sepsis kan ernstige gevolgen hebben. Verder wetenschappelijk onderzoek is nodig om betere diagnostiechnieken te verkrijgen. Septische shock, multi-orgaanfalen, acute respiratory distress syndrome, diffuse intravasale stolling, acute nierinsufficiëntie en cardiomyopathie zijn complicaties die kunnen optreden. Daarboven hebben veel sepsis overlevenden gevolgen van sepsis gedurende de rest van hun leven. De eerste prioriteit bij de behandeling is het starten van

antibiotica therapie en het lokaliseren van de oorzaak van de infectie. Dit kan aan de hand van kliniek, beeldvorming, een uitgebreid bloedonderzoek inclusief hemoculturen en afname van andere relevante culturen. De antibioticatherapie moet zo snel mogelijk gestart worden, bij voorkeur nadat de hemoculturen en andere staalnamen gebeurd zijn. Er wordt gestart met een breed spectrum antibioticum maar zodra de resultaten van de genomen kweken bekend zijn, zal de antibioticatherapie aangepast worden. Verder is het belangrijk om zo snel mogelijk de infectiehaard onder controle te brengen of te verwijderen. Vroege en optimale hemodynamische resuscitatie is cruciaal. Zowel te weinig als te veel vochtresuscitatie kan leiden tot een ongunstige uitkomst voor de patiënt. Evaluatie van de volumestatus en respons van de patiënt is de hoeksteen voor het beheer van sepsis op de spoedgevallendienst. Bedside echografie lijkt uit de literatuur de beste parameter om vochtresuscitatie op de spoedgevallendienst te begeleiden. Deze methode maakt een meer gedetailleerde beoordeling van de oorzaken van hemodynamische problemen mogelijk. Toch maken we hier de bedenking of dit wel overal mogelijk is. Er dient immers een echotoestel beschikbaar te zijn, echografie vergt de nodige tijd en opgeleid personeel. Dit is geen evidentie om dit als standaard te gebuiken, maar kan bij risicopatiënten op overvulling wel een meerwaarde bieden bijvoorbeeld bij cardiaal belaste patiënten. Lactaat daarentegen is makkelijk en niet invasief te meten, wat ons beter haalbaar lijkt op een spoedgevallendienst. Hercontrole dient dit binnen de twee tot vier uren na de initiële lactaatcontrole worden gedaan. Capillaire refill, urine-output en mottling score zijn nuttige bijkomende observaties die kunnen opgevolgd worden. Eén van de belangrijkste principes om te begrijpen in het beheer van deze complexe patiënten is de noodzaak voor een gedetailleerde eerste beoordeling en een voortdurende herevaluatie van de respons van de behandeling. Er dient gestreefd te worden naar een mean arterial pressure van 65 mmHg. Wanneer deze MAP niet bereikt kan worden, wordt geadviseerd om noradrenaline als eerste keuze vasoactief middel te gebruiken. Er lopen momenteel nog steeds onderzoeken naar vroege klinische interventie met behulp van ontstekingsremmende en immunostimulerende middelen bij sepsis. Er is echter nog steeds verder onderzoek nodig.

De Surviving Sepsis Campaign ontwikkelde de "1-uur bundel" met de expliciete intentie om onmiddellijk te starten met resuscitatie en behandeling, zoals een bloedname voor het meten van lactaat en hemoculturen, toediening van vloeistoffen en antibiotica, en in het geval van levensbedreigende hypotensie, initiatie van vasopressortherapie, moeten onmiddellijk gestart worden. In verschillende literatuur wordt beschreven dat er door het toepassen van de bundel, er een verlaagde mortaliteit werd waargenomen. Toch is er ook literatuur die bedenkingen hieromtrent hebben. Een andere bedenking is dat er ook bepaalde patiëntengroepen niet worden besproken in de bundel ondanks dat deze net vatbaar zijn voor sepsis, bijvoorbeeld brandwonden patiënten en immuungecompromiteerde patiënten. Verder is er ook nog geen onderzoek verricht naar de werking van deze bundel binnen deze groepen en moeten er ook criteria opgemaakt worden die rekening houden met de leeftijdsafhankelijke variaties in de normale fysiologische bereiken en in de pathofysiologische reacties. Het is dan ook aangeraden dat hier nog verder onderzoek naar gedaan wordt. Er is verder onderzoek nodig in de zoektocht naar verbeterde diagnostische technieken die geïndividualiseerde managementstrategieën kunnen vergemakkelijken en naar een farmacologisch middel dat het ziekteproces kan wijzigen, wordt voortgezet. Intussen biedt verbeterde basiszorg, gedreven door onderwijs en kwaliteitsverbeteringsprogramma's, de beste hoop op verbetering van de resultaten. Ziekenhuizen en zorginstellingen dienen programma's te implementeren die de herkenning en behandeling van sepsis bevorderen.

Conclusie: Er is nog veel onderzoek nodig om sepsiszorg te optimaliseren. In de literatuur wordt beschreven dat ziekenhuizen best een sepsisscreening toepassen bij elke patiënt met een vermoedelijke infectie. Ook een sepsisprotocol draagt bij tot goede sepsiszorg. Een sepsisteam kan een meerwaarde zijn in het ziekenhuis om alles goed op te volgen en om mogelijke problemen aan te pakken. Uiteraard draagt de goede kennis en kritische blik van elke (spoed)verpleegkundige bij tot goede sepsiszorg. Een overkoepelende Belgische en/of Europese organisatie kan een meerwaarde zijn. Belgisch cijfermateriaal van sepsis dient in de toekomst correct opgevolgd te worden om de problematiek in kaart te brengen

en de verdere evolutie ervan te volgen. Om de opgedane kennis uit de bachelorproef te delen met andere (spoed)verpleegkundigen werd gekozen een informatieve website en een poster te maken. Op de website worden volgende aspecten besproken: sepsis, oorzaken, risicofactoren, symptomen, screeningstools, complicaties, preventie, behandeling en triage. Er kan een "test je kennis" gedaan worden en er is een referentielijst voorzien van de literatuur die gebruikt werd. Op de poster staat een korte beschrijving van sepsis, de risicofactoren, de handelingen die dienen te gebeuren en het acroniem "TIME" dat verwijst naar de symptomen. De zandloper verwijst naar het belang van tijd. Onderaan de poster kan de link van de website terug gevonden worden. Omgekeerd kan de poster op de website gedownload worden.

Door het algemeen ter beschikking stellen van de poster en de website op het internet kan dit een bijdrage leveren aan alle (spoed)verpleegkundigen die graag meer kennis willen opdoen over sepsis. Dit met als uiteindelijke doel dat (spoed)verpleegkundigen meer awareness hebben voor sepsis zodat sepsis vroegtijdig herkend wordt en er vroeg kan gestart worden met de behandeling. De literatuur geeft aan dat door een snelle start van de behandeling de mortaliteit, de morbiditeit, de tijd van de ziekenhuisopname en de ziekenhuiskosten die ermee gepaard gaan verminderd. In het "gouden uur" na het ontstaan van sepsis, kan een beginnende infectie zich ontwikkelen tot een massale septische shock met multi-orgaanfalen. Tijd is dus cruciaal!
kNOw SEPSIS! It's al about TIME!

Inhoud

Voorwoord	5
Samenvatting	6
Lijst van gebruikte afkortingen en symbolen	12
Inleiding	13
1 Probleemstelling	15
1.1 Begripsdefiniëring	15
1.1.1 SIRS	15
1.1.2 Sepsis	15
1.1.3 Severe Sepsis.....	17
1.1.4 Septische shock.....	18
1.1.5 Vitale parameters	19
1.2 Sepsis	19
1.2.1 Incidentie en prevalentie.....	21
1.2.2 Gevolgen	24
1.2.3 Uitdagingen.....	25
1.3 Verpleegkundige relevantie	25
2 Methodologie	27
3 Resultaten	28
3.1 Detectie van sepsis	28
3.1.1 Pathofysiologie	28
3.1.2 Oorzaken	30
3.1.3 Risicofactoren.....	34
3.1.4 Symptomen	35
3.1.5 Diagnose	38
3.1.6 Screeningstools	42
3.1.7 Complicaties.....	46
3.1.8 Klinische restverschijnselen.....	48
3.1.9 Preventie	49
3.1.10 Triage.....	50
3.1.11 Literatuur versus dagelijkse praktijk	52
3.2 Welke handelingen uitvoeren om sepsis te behandelen	54
3.2.1 Behandeling	54
3.2.2 Zorgbundels.....	59
3.2.3 Toekomst?	64
3.2.4 Hindernissen in de praktijk.....	66
3.3 Ontwikkelen en implementeren van informatieve website en poster	67
3.3.1 Ontwerp toelichten.....	67
3.3.2 Implementatieplan	69
Discussie	73
Besluit	76
Literatuurlijst	81
Bijlagen	85
Bijlage 1 Bundle Elements With Strength of Recommendations and Under-Pinning Quality of Evidence	85

Bijlage 2 NICE sepsis guidance.....86

Lijst van gebruikte afkortingen en symbolen

ADL	Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AVPU	Alert, Verbal, Pain, Unresponsive
CRP	C-Reactief Eiwit
CVD	Centraal Veneuze Druk
DAMP	Danger Associated Molecular Pattern (gevaar-geassocieerde moleculaire patronen)
DIS	Diffuse Intravasale Stolling
E. coli	Escherichia Coli
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
GCS	Glasgow Comaschaal
HAT	Hydrocortisone - ascorbinezuur (vitamine C) - thiamine
HIV	Humaan Immuundeficiëntievirus
IC	Intensive Care
Kg	Kilogram
LASI	Latijns-Amerikaanse Sepsis instituut
MAP	Mean Arterial Pressure
mcg	Microgram
mmHg	Millimeter kwikdruk
mmol	Millimol
mm ³	Kubieke millimeter
PAMP	Pattern recognition receptor (pathogeengeassocieerde moleculaire patronen)
PCT	Procalcitonine
PPV	Variatie in polsdruk
PRR	Pattern Recognition Receptor (Patroonherkende receptoren)
qSOFA	quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure
RCT	Randomized Controlled Trial
S. aureus	Staphylococcus aureus
SBD	Systolische Bloeddruk
SCCM	Society of Critical Medicine
ScvO ₂	Centraal Veneuze Zuurstofverzadiging
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndroom (systemische ontstekingsreactie)
SOFA	Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SVV	Variatie in slagvolume
SVR	Systemische vaatweerstand

Inleiding

Sepsis wordt beschouwd als een belangrijk wereldwijd gezondheidsprobleem (Coopersmith et al., 2018; Rhodes et al., 2017; Rudd et al., 2020). Het is een vaak voorkomend en potentieel levensbedreigende reactie op een infectie en een medische urgentie (Levy, Evans, & Rhodes, 2018; Rhodes et al., 2017; Smyth et al., 2019; Walters, 2018). In België zijn geen exacte cijfers bekend over de incidentie van sepsis (Hanrath & Hamel, 2017). Het Universitair Ziekenhuis Antwerpen meldt dat er jaarlijks 300 tot 400 patiënten met sepsis zich aanmelden op de dienst spoedgevallen (UZA, 2018). Het is een belangrijke oorzaak van kritieke ziekte en ziekenhuissterfte (Garbero et al., 2019; Makic & Bridges, 2018; Salomao et al., 2019). Uit een recente studie is gebleken dat er wereldwijd 48,9 miljoen mensen met sepsis in 2017 waren met een mortaliteit van 11 miljoen. Uit de studie kan geconcludeerd worden dat 1 op de 5 sterfgevallen wereldwijd in verband kan worden gebracht met sepsis. (Rudd et al., 2020) De morbiditeit en mortaliteit van deze aandoening is dus onacceptabel hoog.

Vroege herkenning en behandeling zijn essentieel voor de overleving van patiënten met sepsis (Brink et al., 2019; Coopersmith et al., 2018; Kempker et al., 2018; Levy et al., 2018; Makic & Bridges, 2018; Rhodes et al., 2017; Rudd et al., 2018; Rudd et al., 2020; Singer et al., 2016; Smyth et al., 2019; van der Woude et al., 2018; Walters et al., 2018). Buiten de mortaliteit en de morbiditeit die vermindert, wordt ook het voordeel van een verminderde verblijfsduur in het ziekenhuis en de daarbij horende ziekenhuiskosten vastgesteld (Coopersmith et al., 2018; van der Woude et al., 2018; Walters, 2018).

Sepsis is een veel voorkomende presentatie op de spoedgevallendienst (Garbero et al., 2019; Hanrath & Hamel, 2017b; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Het identificeren van sepsis op de spoedgevallendienst kan een uitdaging zijn door de complexiteit en de klinische heterogeniteit (Garbero et al., 2019; Singer et al., 2016). Bij patiënten die met sepsis opgenomen worden is de ernst van hun ziekte niet altijd direct duidelijk. Een levensbedreigende infectie kan gemakkelijk over het hoofd worden gezien. (Brink et al., 2019) De spoedgevallendienst kan door het drukke karakter een extra uitdaging zijn voor vroegtijdige detectie van septische patiënten (Garbero et al., 2019). Wat het ook moeilijk maakt, is dat er geen sluitende diagnostische methoden zijn om sepsis vast te stellen. Er is geen enkele methode die de diagnose sepsis precies kan aantonen. De screeningstools, die later besproken worden, geven eigenlijk alleen een vermoeden aan. (Hanrath & Hamel, 2017; Rudd et al., 2018)

Ondanks de grote vooruitgang in de medische wereld blijft sepsis nog steeds een grote uitdaging om te herkennen en te behandelen (Hotchkiss et al., 2017; Rudd et al., 2018). Het opleiden van spoedverpleegkundigen met betrekking tot sepsis en het verloop ervan is van vitaal belang om het bewustzijn over sepsis te vergroten. Door het werk van triage- en spoedgevallenverpleegkundigen kunnen veel levens worden gered met vroegtijdige interventie en behandeling. (Walters, 2018)

De centrale vragen van dit afstudeerproject zijn: 'Hoe kan een spoedverpleegkundige sepsis snel detecteren?', 'Welke handelingen dienen er te gebeuren om sepsis tijdig te behandelen?' en 'Hoe kan dit best in de praktijk geïmplementeerd worden?'. Er werd gekozen om de literatuurstudie af te bakenen naar volwassenen op de spoedgevallendienst. We zijn er ons van bewust dat kinderen een grote populatie is die geconfronteerd wordt met sepsis, doch door tijdsgebrek voor een degelijke literatuurstudie rond kinderen en sepsis hebben we ons beperkt tot de populatie van volwassenen. Om een antwoord te vinden op de vraagstellingen werd wetenschappelijke informatie opgezocht op de volgende databanken: PubMed, Limo, Google Scholar, SpringerLink, Research Gate en Science Direct.

In het hoofdstuk 3.1 wordt detectie van sepsis besproken. Er wordt uitgebreide informatie beschreven van de pathofysiologie tot belangrijke aandachtspunten voor in de triage. Verder wordt er met een kritische blik een vergelijking gemaakt tussen de literatuur en

de dagelijkse praktijk.

In het hoofdstuk 3.2 wordt de behandeling van sepsis en de zorgbundels weergegeven. Er wordt een kort stuk geschreven over toekomstige behandelingen en er wordt met een kritisch blik een vergelijking gemaakt tussen de literatuur en hindernissen in de praktijk.

In het hoofdstuk 3.3 wordt de ontwikkeling en het implementeren van de website en de poster besproken. Het idee en uitwerking van de poster en website wordt uitgewerkt. Een implementatieplan wordt opgesteld aan de hand van de PDSA-cycle.

Tot slot willen wij met dit eindproduct vele (spoed)verpleegkundigen bereiken om kennis over sepsis te delen en om sepsis meer onder de aandacht te brengen.

1 Probleemstelling

1.1 Begripsdefiniëring

1.1.1 SIRS

De eerste definitie van sepsis werd in 1992 door Bone ontwikkeld als leidraad voor onderzoek en praktijk. Hierbij werd een brede definitie van sepsis en het concept van systemisch inflammatoire respons syndroom (SIRS) geformuleerd. (van der Woude et al., 2018) SIRS wordt gekenmerkt door een cluster van symptomen die worden veroorzaakt door een inflammatoire respons die al dan niet het gevolg is van een infectieus proces (Makic & Bridges, 2018). Deze cluster van symptomen omvat:

- Temperatuur $< 36^{\circ}\text{C}$ of $> 38^{\circ}\text{C}$
- Hartslag $> 90/\text{minuut}$
- Ademhalingsfrequentie $> 20/\text{minuut}$ of $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Witte bloedcellen $< 4.000 \text{ mm}^3$ of $> 12.000 \text{ mm}^3$

(Hanrath & Hamel, 2017b; Hotchkiss et al., 2017; Makic & Bridges, 2018; Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; van der Woude et al., 2018; Walters, 2018; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

In aanwezigheid van een infectie en ten minste twee klinische symptomen van SIRS werd de systemische respons geïdentificeerd als sepsis (Garbero, Simoes, Martins, Cruz, & von Zuben, 2019; Hanrath & Hamel, 2017b; Makic & Bridges, 2018). Deze definitie is meer dan twee decennia lang grotendeels onveranderd gebleven (Garbero et al., 2019). Op een internationale Sepsis conferentie in 2001 werd geconcludeerd dat de SIRS-criteria niet specifiek genoeg waren om systemische ontstekingen als gevolg van een infectie te diagnosticeren. Vanwege de hoge gevoeligheid bij het voorspellen van systemische ontstekingen werden de SIRS-criteria echter gehandhaafd. Als gevolg van de toenemende kritiek op de lage specificiteit van de SIRS-criteria was een actualisering van de sepsis-definitie en -criteria nodig.

De Sepsis-3-taskforce werd in 2014 bijeengeroepen door de Society of Critical Medicine (SCCM) en de European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Deze introduceerde nieuwe definities voor sepsis en septische shock op basis van de vooruitgang in de wetenschap. Een belangrijke wijziging in de nieuwe definities was de eis dat sepsis door een infectie zou worden veroorzaakt. Dit pathologische inzicht verwijdt SIRS uit de definitie van sepsis, omdat verscheidene andere aandoeningen dan infectie SIRS kunnen veroorzaken. (Brink et al., 2019; Makic & Bridges, 2018) Het gebruik van twee of meer SIRS-criteria om sepsis te identificeren, werd door de taskforce unaniem als nutteloos beschouwd. Veranderingen in de temperatuur, het aantal witte bloedcellen en de hartslag weerspiegelen ontsteking, de reactie van de gastheer op "gevaar" in de vorm van een infectie of andere oorzaken. De SIRS-criteria duiden niet noodzakelijk op een ontregelde, levensbedreigende reactie. SIRS-criteria zijn aanwezig bij veel patiënten, waaronder diegenen die nooit een infectie ontwikkelen en nooit negatieve resultaten hebben. Bovendien vertoonde een aantal patiënten met infectie en nieuw orgaanfalen niet het vereiste minimum van twee SIRS-criteria om te voldoen aan de definitie van sepsis. (Singer et al., 2016) In 2016 publiceerde een internationale sepsis-taskforce een nieuwe internationale consensus voor de definitie van sepsis en septisch shock (Garbero et al., 2019; van der Woude et al., 2018).

1.1.2 Sepsis

Zoals door de Surviving Sepsis Campaign (SSC) gedefinieerd, is "sepsis de levensbedreigende orgaanfunctie die wordt veroorzaakt door de reactie van het gastlichaam op de aanwezigheid van een infectie" (Coopersmith et al., 2018; Rhodes et al., 2017; Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; Walters, 2018). SSC wordt verder besproken onder 3.2.2.

De sepsis-taskforce gaf sepsis de nieuwe definitie (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Sepsis is geen specifieke ziekte, maar eerder een syndroom dat een nog onbekende pathobiologie omvat. Op dit moment kan het geïdentificeerd worden door klinische tekenen en symptomen bij een patiënt met een vermoedelijke infectie. Omdat er geen gouden standaard diagnostische test bestaat, zocht de taskforce naar definities en ondersteunende klinische criteria die duidelijk waren en voldeden aan meerder bruikbaarheids- en validiteitsdomeinen. De taskforce heeft getracht sepsis te onderscheiden van een ongecompliceerde infectie en de definities van sepsis en septische shock bij te werken om in overeenstemming te zijn met een betere begrip van de pathologie. (Singer et al., 2016) In februari 2016 heeft de derde internationale consensusdefinitie voor Sepsis (Sepsis-3) de Sepsis-2-definitie uit 2001 vervangen (Brink et al., 2019). De definitie van sepsis -3 is gericht op het begrip dat sepsis een veelzijdige reactie van de patiënt is op infecties en resulteert in orgaanfunctie. Sepsis wordt gedefinieerd als een levensbedreigende orgaanfunctie veroorzaakt door een ontregelde reactie van de gastheer op een infectie. (Brink et al., 2019; Hotchkiss et al., 2017; Rhodes et al., 2017; Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016) Deze nieuwe definitie benadrukt het primaat van de niet-homeostatische gastheerreactie op een infectie, de potentiële dodelijkheid die aanzienlijk hoger ligt dan een eenvoudige infectie, en de noodzaak van een dringende erkenning. (Singer et al., 2016)

De nieuwe definitie richt zich op orgaanfunctie en hypoperfusie in aanwezigheid van een infectie, in plaats van op ontsteking (specifiek SIRS) (Brink et al., 2019; Hotchkiss et al., 2017; Singer et al., 2016). Sepsis-3 beveelt aan om gebruik te maken van de sequentiële (sepsis-gerelateerde) score voor de beoordeling van orgaanfalen (SOFA) voor het beoordelen van orgaanfuncties om patiënten met sepsis te identificeren (Makic & Bridges, 2018). De SOFA en de snelle SOFA (qSOFA) zijn scoringsystemen die kliniekgegevens gebruiken als surrogaat voor orgaanfunctie, deze worden verder besproken onder 3.1.6 (Coopersmith et al., 2018). Zo wordt sepsis nu gedefinieerd als de aanwezigheid van een infectie in combinatie met een acute verandering in de SOFA-score van twee punten of meer (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018, Garbero et al., 2019; Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; van der Woude et al., 2018; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019).

De score van Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), die deel uitmaakte van de definitie in Sepsis-1 en -2, is verlaten (Brink et al., 2019; Makic & Bridges, 2018; Garbero et al., 2019). De nieuwe sepsis-3-definitie is echter niet zonder controverse. Er is discussie over de vraag of de nieuwe definitie kan falen in vroege herkenning en vertraagde resuscitatie van sepsispatiënten. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Ook kwamen verschillende opmerkingen met betrekking tot operationele aspecten zoals het ontbreken van lactaat als bewijs van hypoperfusie om sepsis vast te stellen terwijl een verhoogd lactaat vereist is om septische shock vast te stellen. Dit bracht de kwestie van de lage gevoeligheid van de nieuwe criteria voor de erkenning van patiënten met een hoog risico met zich mee, waardoor interventies in landen of regio's waar het sterftcijfer al onaanvaardbaar is, kunnen worden vertraagd. (Salomao et al., 2019) Niet alle medische genootschappen ondersteunen de nieuwe definitie (Brink et al., 2019). Simpson, een educator van sepsis en kwaliteitsverbetering, werkt met zijn team meer dan een decennium lang in kleine en middelgrote ziekenhuizen in eigen staat en in andere landen aan het herkennen en behandelen van sepsis in al zijn vormen. Simpson geeft aan dat aannemen van een meer restrictieve definitie vereist is. De interventie in deze zeer tijdsafhankelijke aandoening kan met de huidige definitie vertragen met extra risico's voor de patiënten. Ook wordt voorgesteld om een conferentie te organiseren met een bredere basis van verschillende artsen, met name artsen in de frontlinie van het herkennen van sepsis, zoals ziekenhuisartsen en artsen van de spoedgevallendienst, om te streven naar een betere consensus. (Kalantari & Rezaie, 2019; Simpson, 2016)

De Surviving Sepsis Campaign (SSC) en andere verenigingen zoals het Latijns-Amerikaanse Sepsis instituut (LASI) hebben de conceptuele vooruitgang van sepsis-3 erkend, maar de relevantie van SIRS als screeningscriteria en elke orgaanfunctie voor

het vaststellen van sepsis, inclusief lactaatspiegels, als parameter voor metabolische disfunctie tijdens sepsis en septische shock erkend. (Salomao et al., 2019)

Artsen in de Verenigde staten hebben drie opties waaruit gekozen kan worden bij het definiëren van patiënten met een sepsis-spectrale ziekte: de Sepsis-2 definitie, de Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) definities of de Sepsis-3 definities. (Kalantari & Rezaie, 2019) Elk daarvan is opgenomen in tabel 1. De task force benadrukt dat de SIRS-criteria nog steeds nuttig kunnen zijn voor identificatie van een infectie (Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). SIRS-criteria gebruiken om patiënten met een infectie te identificeren in plaats van een patiënt met sepsis te labelen kan helpen om een meer kritische klinische evaluatie van de patiënt te eisen, waardoor overdiagnose en mogelijke overbelasting bij laboratoriumonderzoeken en therapeutische interventies wordt vermeden. (Salomao et al., 2019) Niet-specifieke SIRS-criteria zoals pyrexie of neutrofilie zullen blijven bijdragen bij de algemene diagnose van een infectie. Deze bevindingen vormen een aanvulling op de kenmerken van specifieke infecties (bijvoorbeeld uitslag, dysurie) die de aandacht richten op de waarschijnlijke anatomische bron en het infecterende organisme. (Singer et al., 2016)

Tabel 1 Verschillende definities voor sepsis-spectrale ziekten (Kalantari & Rezaie, 2019)

	Sepsis 2. ^{02,3}	CMS ⁴	Sepsis-3. ⁰⁵	2016 VCA-richtsnoeren ⁶
SIRS	Temperatuur > 38°C of < 36°C Hartslag > 90 bpm Ademhalingssnelheid > 20 of PaCO ₂ < 32 mmHg Aantal witte bloedcellen > 12.000/cu mm, < 4.000/cu mm of > 10% banden	Geen verandering	Geëlimineerd. qSOFA geïntroduceerd Ademhalingsfrequentie > 22 Veranderde mentale status Systolische bloeddruk < 90 mmHg	Geen SIRS. Geen QSOFA.
Sepsis	Infectie en twee of meer SIRS	Geen verandering	Infectie en twee QSOFA-criteria	Infectie en einde orgaan disfunctie. Er worden geen klinische criteria aangeboden.
Ernstige sepsis	Sepsis en einde orgaan disfunctie gedefinieerd als: • Sepsis-geïnduceerde hypotensie • Lactaat boven de bovengrens van het normale laboratorium • Urineopbrengst < 0,5 ml/kg/uur x 2 uur • PaO ₂ /FIO ₂ < 250 in afwezigheid van een longontsteking • PaO ₂ /FIO ₂ < 200 in aanwezigheid van longontsteking • Creatinine > 2,0 mg/dL • Bilirubine > 2 mg/dL • Aantal bloedplaatjes < 100.000/uL • INR > 1,5	Sepsis en einde orgaan disfunctie. Lactaat > 2	Geëlimineerd	Geëlimineerd
Septische shock	Sepsis en een SBP < 90 mmHg of een vermindering van 40 mm Hg ten opzichte van de basislijn of bewijs van lage perfusie na voldoende vloeistofbolus.	Initieel lactaat > 4 of SBP < 90 mm Hg na 30 mL/kg vloeistofbolus	SBP < 90 mmHg EN lactaat > 2 na voldoende vloeistofreanimatie	Subset van sepsis met circulaire en cellulaire/metabolische disfunctie geassocieerd met een hoger risico op sterfte. Geen klinische criteria aangeboden

SIRS, systemisch ontstekingsreactiesyndroom; CMS, Centra voor Gezondheidszorg voor bejaarden en de Diensten van Medicaid; SCC, Overlevende Sepsiscampagne; bpm, slagen per minuut; cu mm, kubieke millimeter; qSOFA, snelle sequentiële beoordeling van orgaanfalen; ml/kg/uur, milliliter per kilogram per uur; PaO₂, gedeeltelijke zuurstofdruk; FIO₂, fractie geïnspireerde zuurstof; INR, internationale genormaliseerde verhouding; mg/dL, milligram per deciliter; MAP, gemiddelde arteriële druk; SBP, systolische bloeddruk.

*Alle lactaatspiegels in millimol per liter waarden.

1.1.3 Severe Sepsis

Severe sepsis kenmerkt zich door sepsis geïnduceerde hypotensie/hypoperfusie met een systolische bloeddruk (SBD) onder 90 mmHg, een mean arterial pressure (MAP) onder de 70 mmHg of een daling van de SBD van 40 mmHg in vergelijking met de basiswaarde, een serum lactaat boven 2 mmol/liter en tekens van orgaan disfunctie zijnde acute oligurie,... (Makic & Bridges, 2018) De term severe sepsis wordt volgens sepsis -3 niet langer aanbevolen omdat het moeilijk klinisch te identificeren is en niet helpt bij het begeleiden van klinische behandelinterventies (Makic & Bridges, 2018; Salomao et al., 2019; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019).

1.1.4 Septische shock

Septische shock moet volgens Sepsis-3 beschreven worden als een subgroep van sepsis waarbij bijzondere circulatie-, cellulaire en metabole afwijkingen gepaard gaan met een groter risico op sterfte dan bij sepsis alleen (Coopersmith et al., 2018; Rello, Valenzuela-Sanchez, Ruiz-Rodriguez, & Moyano, 2017; Rhodes et al., 2017; Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016). Patiënten met septische shock kunnen klinisch worden geïdentificeerd door een vasopressor vereiste om een gemiddelde arteriële druk van 65 mmHg of meer en een serumlactaatgehalte van meer dan 2 mmol/liter te handhaven ondanks adequate vochtresuscitatie (Hotchkiss et al., 2017; Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). In de vorige definitie van de task force van 2001 werd septische shock omschreven als "een toestand van acuut falen van de bloedsomloop". De task force gaf de voorkeur om een bredere visie om septische shock te onderscheiden van cardiovasculaire disfunctie alleen en om het belang van cellulaire afwijkingen te erkennen. De task force was het er over eens dat de septische shock een ernstigere ziekte moet weerspiegelen met een veel grotere kans op overlijden dan sepsis alleen. (Singer et al., 2016)

De task force beoordeelde afspraken omtrent de beschrijvende termen "hypotensie", "behoefte aan vasopressortherapie", "verhoogd lactaat" en "adequate vloeistofresuscitatie" voor opname in de nieuwe klinische criteria. Dit proces was iteratief en werd geïnformeerd door het raadplegen van databanken. Hypotensie dient worden aangeduid als een gemiddelde arteriële druk van minder dan 65 mmHg. Deze beslissing werd genomen omdat deze het vaakste werd opgenomen in datasets die zijn afgeleid van patiënten met sepsis. De systolische bloeddruk werd gebruikt als een qSOFA-criterium omdat deze het meest werd geregistreerd in de datasets van het elektronische medisch dossier. Een meerderheid van de werkgroep was het er mee eens dat een verhoogd lactaatgehalte een weerspiegeling is van cellulaire disfunctie. De task force erkent echter dat meerdere factoren zoals onvoldoende zuurstoftoediening in het weefsel, verminderde aërobe ademhaling, versnelde aërobe glycolyse en verminderde leverklaring ook een rol spelen. Hyperlactatemie is echter een redelijke indicator voor de ernst van de ziekte en een hogere mortaliteit te voorspellen. (Singer et al., 2016) Hoewel er een duidelijke reden was waarom klinische criteria voor septische shock hypotensie, vasopressoren en een verhoogd lactaat vereisen, door significant hogere mortaliteit dan één van deze op zichzelf, blijven vele in de gemeenschap geloven dat shock gedefinieerd moet worden als hypotensie/vasopressors OF verhoogd lactaat in plaats van EN. Bovendien kunnen veel locaties in de wereld geen lactaat meten, wat leidt tot de vraag hoe septische shock aan het bed te identificeren als een clinicus geen lactaat kan meten. (Coopersmith et al., 2018) Criteria voor "adequate vloeistofresuscitatie" of "behoefte aan vasopressortherapie" konden niet expliciet worden gespecificeerd omdat deze sterk afhankelijk zijn van de gebruiker en afhankelijk zijn van variabele bewakingsmodaliteiten en hemodynamische doelen voor de behandeling. (Coopersmith et al., 2018; Singer et al., 2016)

Vier jaar na publicatie van de SSC 2012-richtlijnen publiceerde Sepsis-3 zijn nieuwe, verfijnde definities. In tabel 2 worden de verschillen weergegeven.

Tabel 2 Verschil van de SSC definities en de Sepsis-3 definities (Makic & Bridges, 2018)

Terminology	SSC Definitions ^{9,13}	Sepsis-3 Definitions ¹
SIRS	The presence of at least two of the following clinical criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Temperature, < 36°C or > 38.3°C • Heart rate, > 90 bpm • Respiratory rate, > 20 bpm, or PaCO₂, < 32 mmHg • WBC count, < 4,000 mm³ or > 12,000 mm³ 	Not part of the definition
Sepsis	The presence of at least two SIRS criteria and known or suspected infection	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated patient response to infection. • In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to infection causes injury to itself and its organs.
Severe Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-induced hypotension • SBP, < 90 mmHg • MAP, < 70 mmHg, or an SBP reduction of 40 mmHg from baseline • Serum lactate, > 2 mmol/L • Signs of organ dysfunction (acute oliguria, for example) 	Not part of the definition
Septic Shock	Sepsis-induced hypotension that persists despite adequate fluid resuscitation and requires vasopressors to support perfusion	Septic shock is seen in patients with sepsis who develop underlying circulatory and metabolic abnormalities resulting in hypotension that require vasopressors to maintain a MAP of ≥ 65 mmHg and having a serum lactate level of ≥ 2 mmol/L despite adequate volume resuscitation, resulting in a higher risk of mortality.

1.1.5 Vitale parameters

In dit werk wordt vaak gesproken over afwijkende paramaters. Om dit beter te duiden wordt hieronder in de tabel de normaalwaarden van de vitale functies weergegeven.

Tabel 3 Normaalwaarden (Charbek, 2018; Singer et al., 2016)

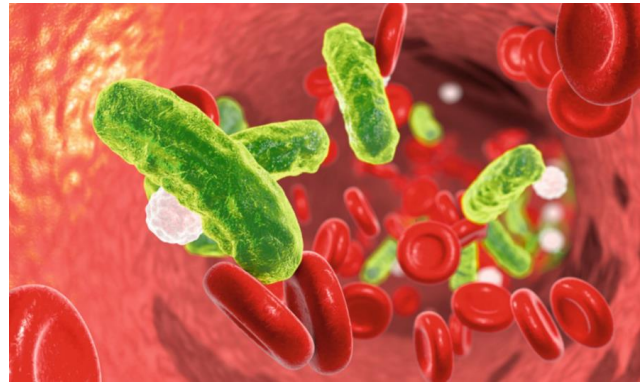
Hartritme	60-100 bpm
Ademhalingsfrequentie	16-20 bpm
Bloeddruk	120/80 mmHg
Temperatuur	36,6°C – 37°C

1.2 Sepsis

De term sepsis komt van het Griekse *sZcZ*, wat rotting betekent. Het werd door Hippocrates gekarakteriseerd als een gevaarlijk, geurig, biologisch verval van het lichaam. Decennia lang werd sepsis beschouwd als een systemische verspreiding van een infectie die leidde tot systemische klinische gebeurtenissen waarbij meerdere organen en systemen werden aangetast. Septikemie en bloedvergiftiging waren de termen om deze aandoening te definiëren. Het inzicht in dat systemische manifestaties van infectie kunnen optreden via ontstekingsmediatoren zonder de noodzaak van verspreiding van micro-organismen heeft geleid tot het modern concept van sepsis. (Salomao et al., 2019)

Volgens een consensusbijeenkomst gepubliceerd in 1992 en bekrachtigd in 2003 werd sepsis gedefinieerd als het systemische ontstekingsreactiesyndroom (SIRS) veroorzaakt door een infectie. De vooruitgang in het begrijpen van de pathogene mechanismen van sepsis, de erkenning van de ontstekingsreacties en de anti-inflammatoire reacties die worden geactiveerd bij het begin van de infectie, de betrokkenheid van andere mechanismen in cellulaire en organische disfuncties, het falen van interventiestrategieën gericht op de ontstekingsreactie, evenals de zorg dat het concept zeer gevoelig is was maar een gebrek aan specificiteit vertoonde, hebben geleid tot de herziening in 2016 van het concept sepsis. Zoals eerder beschreven wordt sepsis gedefinieerd als levensbedreigende orgaan-disfunctie veroorzaakt door een ontregelde reactie van de gastheer op infectie en septische shock wordt beschreven als een subgroep van sepsis waarbij bijzondere circulatie-, cellulaire en metabole afwijkingen gepaard gaan met een groter risico op sterfte dan bij sepsis alleen. (Salomao et al., 2019)

Sepsis, als een manifestatie van verschillende endemische en epidemische ziekten, heeft een diepgaande invloed gehad op de geschiedenis van de mensheid. Één van de meest gekende is de pestepidemie, die in septikemische vorm één derde van de Europese bevolking in de 14^{de} eeuw heeft gedecimeerd. (Salomao et al., 2019) Vandaag de dag is sepsis nog steeds een belangrijke oorzaak van morbiditeit en sterfte wereldwijd (Garbero et al., 2019; Rudd et al., 2020; Salomao et al., 2019).



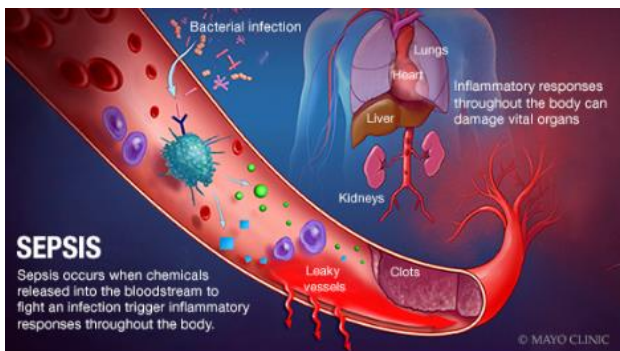
Figuur 1 Sepsis (Hanrath & Hamel, 2017b)

Sepsis, een syndroom van fysiologische, pathologische en biochemische afwijkingen dat veroorzaakt wordt door een infectie (Singer et al., 2016). Deze infectie kan bijvoorbeeld in de longen, buik, hersenen, urinewegen, nieren of huid zijn. Zelfs een eenvoudig wondje aan de voet, een keelinfectie, het gebruik van een intravenueuze katheter of tracheale tube kan tot sepsis leiden. Vooral bij patiënten met onderliggende pathologie zoals oncologiepatiënten, hartpatiënten, long- en diabetespatiënten, neonaten en ouderen hebben een verhoogd risico. Door een verminderde afweer verspreiden ziektekiemen zich over het hele lichaam. Het is niet zozeer de infectie die de ziekte zo ernstig maakt, maar de heftige reactie van het immuunsysteem. Bij een niet of te laat herkende sepsis blijft de immunrespons 'aanstaan'. De bloeddruk daalt, de bloeddorstrooming stagneert en uiteindelijk ontstaat er schade aan de bloedvaten en organen. Dit kan zich uiten door hypoxie, hypotensie (of een daling van de systolische bloeddruk met meer dan 40 mmHg) of uitingen van hypoperfusie zoals lactaatacidose, oligurie, verwardheid of een veranderd bewustzijn. (Hanrath & Hamel, 2017)

Het is een syndroom dat wordt gevormd door pathogene factoren en gastheerfactoren (bijvoorbeeld ras, geslacht en andere genetische determinanten, leeftijd, comorbiditeiten, omgeving) met kenmerken die in de loop van de tijd evolueren. Wat sepsis onderscheidt van infectie is een afwijkende of ontregelde gastheerreactie en de aanwezigheid van orgaanfunctie. Sepsis-geïnduceerde orgaanfunctie kan occult zijn, daarom moet de aanwezigheid ervan worden overwogen bij elke patiënt die een infectie vertoont. Omgekeerd kan een onherkenbare infectie de oorzaak zijn van een nieuwe orgaanuitval. Elke onverklaarbare orgaanfunctie zou mogelijks de oorzaak kunnen zijn van een onderliggende infectie. (Singer et al., 2016)

Sepsis is een veelvoorkomend probleem in de gezondheidszorg dat elk jaar miljoenen mensen treft (Coopersmith et al., 2018; Garbero et al., 2019; Rhodes et al., 2017; Rudd et al., 2020). Het is een vaak voorkomende, potentieel levensbedreigende reactie op een infectie en een medische urgentie (Levy, Evans, & Rhodes, 2018; Rhodes et al., 2017; Smyth et al., 2019; Walters, 2018). Hoewel er een richtlijn bestaat, is de sterfte wereldwijd nog steeds hoog (Rudd et al., 2020; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Sepsis is een belangrijke oorzaak van kritieke ziekte en ziekenhuissterfte (Makic & Bridges, 2018). Tijdens sepsis slaagt het immuunsysteem er niet in de immunrespons op binnendringende pathogene onder controle te krijgen, er treedt zowel hyperinflammatie als immuunsuppressie op (Wiersinga W.J. et al., 2017). Sepsis is een complexe aandoening die zich ontwikkelt als een ontregelde gastheerreactie op een infectie, en wordt geassocieerd met acute orgaanfunctie en een hoog risico op overlijden. Het syndroom heeft een dringende behandeling nodig en daarom is het bewustzijn van de aanwezige kenmerken van groot belang (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018). Het kan leiden tot shock, multi-orgaanfalen en de dood. Vooral als het niet tijdig herkend en behandeld wordt. Het is een ernstige medische aandoening. (van der Woude et al., 2018)

Het is ook een systemische aandoening die alle organen van het lichaam kan aantasten waarschijnlijk ten gevolge van het vrijkomen van cytokinen en andere mediators in de circulatie. De symptomen van deze aandoening variëren en zijn afhankelijk van de aangetaste orgaan-systemen. Bij sepsis overheersen zes typen orgaan-disfunctie: neurologisch (veranderde mentale status), pulmonaal (met hypoxemie), cardiovasculair (shock), nieren (oligurie en/of verhoogde creatinineconcentratie), hematologisch (verminderd aantal bloedplaatjes) en lever (hyperbilirubinemie). (Hotchkiss et al., 2017)



Figuur 2 Sepsis (Mayo clinic, 2018)

1.2.1 Incidentie en prevalentie

De incidentie van sepsis is hoog en de aandoening blijft wereldwijd één van de belangrijkste doodsoorzaken (Ceconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018 ; Garbero et al., 2019). De hoge mortaliteit wordt geassocieerd met de progressieve aard van sepsis (Walters, 2018). In The Lancet werden recent resultaten gepubliceerd van een grootschalig onderzoek naar de incidentie van sepsis en sterfte als gevolg van sepsis. Deze studie is de meest uitgebreide klinische studie over sepsis tot nu toe. In deze studie werden gegevens uit 195 landen gebruikt. Uit de studie is gebleken dat er 48,9 miljoen mensen met sepsis in 2017 waren met een mortaliteit van 11 miljoen. (Rudd et al., 2020) Voorafgaand aan deze analyse was de meest recente wereldwijde schatting 19,4 miljoen mensen met sepsis en 5,3 miljoen aan sepsis gerelateerde sterfgevallen gebaseerd op gegevens van in het ziekenhuis opgenomen volwassenen in zeven landen met een hoog inkomen (Smyth et al., 2019). De recente schattingen zijn minstens het dubbele van deze cijfers, waarschijnlijk omdat deze studie ook gegevens uit lage- en middeninkomenslanden omvat waar de sepsis-incidentie en -sterfte aanzienlijk hoger zijn en waarvoor de gegevens voorheen onderschat waren (Rudd et al., 2018).



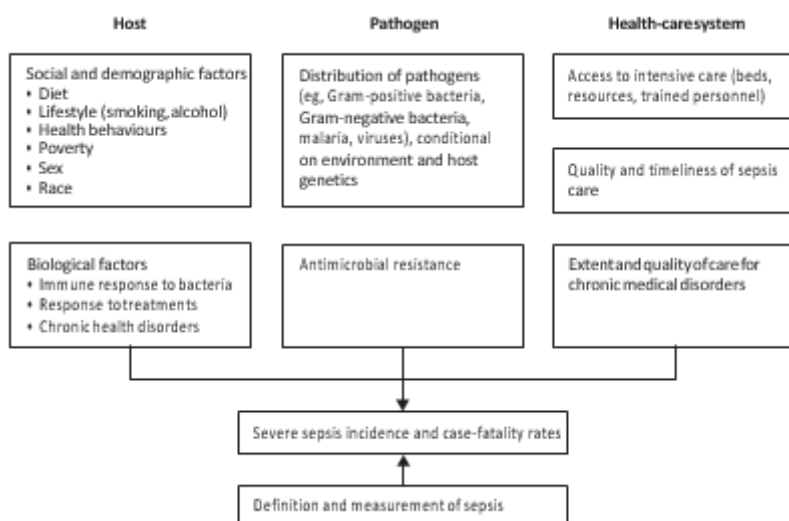
Figuur 3 Sepsis geassocieerd met 1 op de 5 sterfgevallen wereldwijd, het dubbel van voorafgaande schattingen. Kinderen en arme regio's het hardst getroffen. (Global Sepsis Alliance, 2020)

Uit de recente studie kan geconcludeerd worden dat 1 op de 5 sterfgevallen wereldwijd in verband kan worden gebracht met sepsis. Het bleek dat ongeveer 85% van de sepsisgevallen zich voordeden in landen met een laag of gemiddeld inkomen (Rudd et al., 2020). In een omgeving met weinig middelen dragen armoede, politieke corruptie, ongelijkheid op gezondheidsgebied en ondermaatse en weinig veerkrachtige volksgezondheids- en acute gezondheidszorgstelsels fundamenteel bij aan de last van sepsis. Zo verhogen armoede gerelateerde omstandigheden zoals slechte preventieve gezondheidszorg, beperkte vaccinatiegraad, slechte voeding, slechte leefomstandigheden zoals luchtvervuiling binnenshuis, het delen van bedden, onvoldoende ventilatie en sanitaire voorzieningen en blootstelling aan milieu- en diervectoren het risico op een acute infectie. (Rudd et al., 2018)

Deze factoren worden nog verergerd door de ongelijke financiering van de gezondheidsstelsels, de vertragingen bij het identificeren en bereiken van de juiste zorg en de ontoereikende systemen om zorginfecties te voorkomen. Onvoldoende gezondheidspersoneel en lacunes in de kennis van de zorgverleners kunnen een snelle

identificatie en behandeling van patiënten met sepsis in de weg staan. Veel landen beschikken niet over voldoende gezondheidszorgfaciliteiten om te zorgen voor de bevolking die ze bedienen, met overvolle medische afdelingen of lange afstanden tussen de huizen van de patiënten en het dichtstbijzijnde gezondheidscentrum. De beschikbare voorzieningen zijn soms in slechte staat, met onvoldoende sanitaire voorzieningen, stroomvoorziening of verlichting om een veilige patiëntenzorg mogelijk te maken. Dit kan de nodige zorgen met zich meebrengen en bijdragen tot de verspreiding van de door de gezondheidszorg opgelopen infecties. (Rudd et al., 2018)

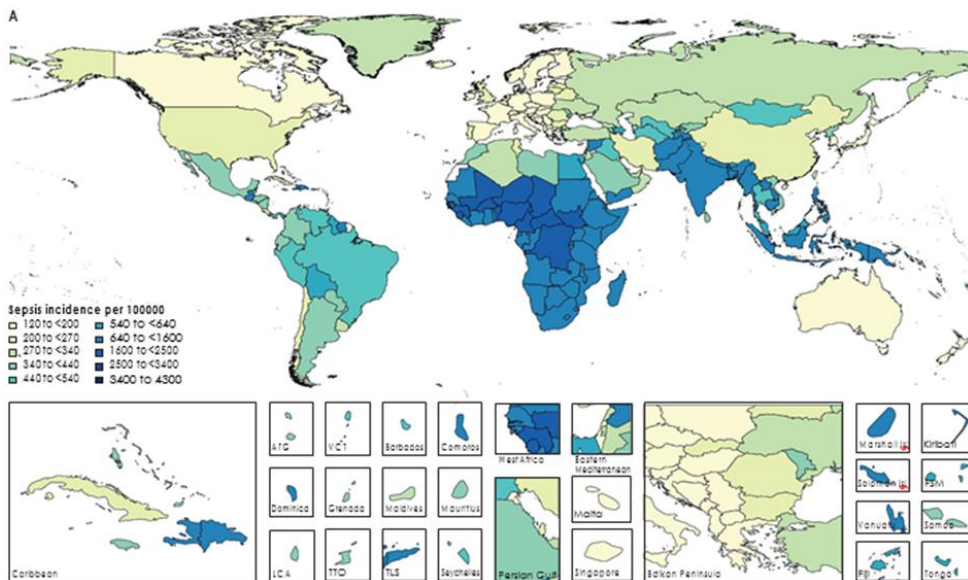
De capaciteit voor een tijdige chirurgische ingreep om infecties uit te roeien kan beperkt zijn door een combinatie van niet-zelfaanpassende faciliteiten, essentiële medicijnen, voorraden en personeel. Veel ziekenhuizen beschikken niet over de nodige middelen om de huidige richtlijnen voor sepsisbeheer uit te voeren. Gebrek aan intraveneuze vloeistoffen, aanvullende zuurstof, eenvoudige positieve druk luchtwegsystemen en basisbewakingsapparatuur zoals pulsoxymeters is gebruikelijk in lage inkomstenlanden. In veel omgevingen met weinig middelen zijn kritische antimicrobiële stoffen mogelijk niet beschikbaar als gevolg van medicatietekorten, kosten of lokale import- en reguleringssystemen. Veel gezondheidssystemen zijn niet in staat om acute complicaties van sepsis adequaat aan te pakken. Een voorbeeld hiervan is dat vele ziekenhuizen in lage-inkomenslanden niet in staat zijn om acute dialyse te bieden aan meer dan 30% van de sepsispatiënten die acuut nierfalen ontwikkelen. Dit gebrek aan middelen voor het beheer van levensbedreigende acute complicaties van sepsis verhoogt vrijwel zeker aanzienlijk de sepsisgerelateerde sterfte in een omgeving met weinig middelen, zelfs wanneer de onderliggende infectie behandelbaar is. (Rudd et al., 2018)



Figuur 4 Factoren die de incidentie en de mortaliteit van sepsis bepalen (Cohen, J., Vincent, J. L., Adhikari, N. K., Machado, F. R., Angus, D. C., Calandra, T., Jaton, K., Giulieri, S., Delaloye, J., Opal, S., Tracey, K., van der Poll, T., & Pelfrene, E., 2015).

Dit wordt vooral gezien in Afrika ten zuiden van de Sahara, de Zuid-Pacifische eilanden, en in Zuid-, Oost- en Zuidoost-Azië (Rudd et al., 2020). In Afrika ten zuiden van de Sahara bijvoorbeeld komt HIV-infectie vaker voor dan in de rest van de wereld en is het een belangrijke risicofactor voor sepsis. Slechte basishygiëne en primaire zorg voor HIV verhogen de kans op sepsis. Hoge percentages op antibioticaresistentie en een insufficiënt aanbod van essentiële geneesmiddelen, apparatuur en personeel zorgen samen voor een verslechtering van de klinische resultaten. (Cohen, J., et al., 2015)

Gegevens van 2017 toonden aan dat de incidentie van sepsis iets hoger was bij vrouwen dan bij mannen, en piekte in de vroege kinderjaren en opnieuw bij oudere volwassenen (Rudd et al., 2020). Ook van der Woude et al. (2018) beschreef in de literatuur dat de incidentie van sepsis gerelateerd is met de leeftijd, dit met een verhoogde incidentie bij zowel baby's (< 1 jaar) en ouderen (> 65 jaar).



Figuur 5 Sepsisincidentie per 100.000 inwoners in 2017 (Rudd et al., 2020)

De incidentie van sepsis is de laatste decennia toegenomen. Vermoedelijk door de betere herkenning en de vergrijzing van de bevolking en de daarbij horende comorbiditeiten (Garbero et al., 2019; Hotchkiss et al., 2017; van der Woude et al., 2018). Wiersinga W.J., van Zanten A.R.H, Kaasjager K.A. en van der Poll T. (2017) beschrijven dat de incidentie van sepsis stijgt onder meer door de vergrijzing, het toenemend gebruik van immunosuppressiva en antibioticaresistentie.

Vanwege de hoge prevalentie en mortaliteit moeten infectieziekten en sepsis snel worden geïdentificeerd op de spoedgevallendienst, zodat vroegtijdige interventies het resultaat kunnen verbeteren (van der Woude et al., 2018). De wereldgezondheidsvergadering dringt aan om de inspanningen te versterken om sepsis te identificeren, te documenteren, te voorkomen en te behandelen (Rudd et al., 2020).

Naar schatting zijn er jaarlijks 234.000 patiënten die sepsis ontwikkelen in het Verenigd Koninkrijk (Sepsistrust, s.a). Zowel in Nederland als in België zijn geen exacte cijfers bekend over de incidentie van sepsis. Naar schatting zijn er in Nederland 13.000 patiënten per jaar die sepsis krijgen. (Hanrath & Hamel, 2017) Van de geschatte 13.000 patiënten in Nederland zijn er naar schatting 3.500 die overlijden in het ziekenhuis (Wiersinga W.J., van Zanten A.R.H, Kaasjager K.A. en van der Poll T., 2017).

Het UZA (2018) meldt dat er jaarlijks 300 tot 400 patiënten met sepsis zich aanmelden op de dienst spoedgevallen. In 2018 vonden er in België 8,6 ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties plaats per 10.000 hospitalisatiedagen. Dit cijfer is weinig veranderd de afgelopen jaren en ook de bevindingen zijn vrij consistent. Zo blijkt dat ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties vaker voorkomen in universitaire ziekenhuizen. Ook op de afdeling intensieve zorgen komt het vaker voor dan op een andere afdeling. Zo kwamen ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties in 2018 meer dan drie maal vaker voor op de intensieve zorgen dan gemiddeld in het hele ziekenhuis. (Sciensano, s.a)

Tabel 4 Incidentie van ziekenhuis-geassocieerde bloedbaaninfecties, ziekenhuisbreed en op ICU-niveau, België 2013-2018 (Duysburgh, 2019)

Year	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Cumulative incidence per 1,000 admissions</i>						
mean – hospital-wide*	5.4	5.6	5.7	5.2	5.4	5.8
mean – ICU-level**	14.1	13.9	13.5	14.8	13.8	14.3
<i>Incidence density per 10,000 patient-days</i>						
mean – hospital-wide*	7.5	7.8	8.0	7.6	8.1	8.6
mean – ICU-level**	32.0	31.6	29.8	31.9	29.6	29.2

ICU, intensive care unit

Notes:

* Total hospital-associated BSI/total admissions or patient-days at hospital-level

** Total ICU-associated BSI/total admissions or patient-days at ICU-level

1.2.2 Gevolgen

Sepsis wordt beschouwd als een belangrijk wereldwijd gezondheidsprobleem (Coopersmith et al., 2018; Rhodes et al., 2017; Rudd et al., 2020). Het is een belangrijke oorzaak van kritieke ziekte en ziekenhuissterfte (Garbero et al., 2019; Makic & Bridges, 2018; Salomao et al., 2019). Sepsis blijft de meest voorkomende oorzaak van overlijden van patiënten in het ziekenhuis (Coopersmith et al., 2018; Wiersinga W.J., van Zanten A.R.H, Kaasjager K.A. en van der Poll T., 2017). Uit de recente studie die gepubliceerd werd in de The Lancet kan geconcludeerd worden dat 1 op de 5 sterfgevallen wereldwijd in verband kan worden gebracht met sepsis (Rudd et al., 2020). Sepsis is dus een belangrijk volksgezondheidsprobleem met aanzienlijke economische gevolgen. De Wereldgezondheidsvergadering en de World Health Organization hebben in 2017 sepsis tot een wereldwijde gezondheidsprioriteit gemaakt en hebben een resolutie aangenomen om de preventie, de diagnose en het beheer van sepsis te verbeteren. (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018; Kempker, Wang, & Martin, 2018)

De Global Sepsis Alliance beschrijft dat de mortaliteit tussen 15 en meer dan 50% varieert afhankelijk van het land. Dit wordt in de studie vanuit The Lancet bevestigde ook dat ongeveer 85% van de sepsisgevallen zich voordeed in landen met een laag of gemiddeld inkomen (Rudd et al., 2020). Sepsis is in de Verenigde Staten goed voor 10% van de opnames op de intensieve zorgen (Garbero et al., 2019). In de Verenigde Staten is sepsis de meest voorkomende oorzaak van mortaliteit in het ziekenhuis en kost het meer dan 24 miljard dollar per jaar. (Rudd et al., 2020).

In het Verenigd Koninkrijk wordt de mortaliteit geschat op 20%, wat overeenkomt met ongeveer 51.966 sterfgevallen per jaar. Jaarlijks zijn er 25.000 ziekenhuisopnames met sepsis bij kinderen. (Sepsistrust, s.a) In Nederland is sepsis de belangrijkste doodsoorzaak op de intensieve zorgen. Jaarlijks sterven er ongeveer 3.500 patiënten ten gevolge van sepsis. Er wordt geschat dat er jaarlijks 13.000 patiënten opgenomen worden met sepsis. (Hanrath & Hamel, 2017) In Nederland gaat sepsis gepaard met een mortaliteit van circa 20%. Hoe uitgebreider het orgaanfalen, des te groter het risico op overlijden (Wiersinga W.J. et al., 2017). Hoge sterftcijfers worden geassocieerd met sepsis vanwege het progressieve karakter ervan (Walters, 2018).

Overlevende patiënten dragen levenslang gevolgen van sepsis (Global Sepsis Alliance, s.a). Veel patiënten functioneren, jaren na een episode van sepsis, fysiek minder dan hun leeftijdsgenoten. Als een patiënt met sepsis een chronische ziekte heeft, verergert deze vaak na de septische episode (Wiersinga W.J., et al., 2017). Ongeveer 40% van de overlevenden van sepsis in het Verenigd Koninkrijk hebben één of meer cognitieve, psychologische of fysieke gevolgen (Sepsistrust, s.a). Patiënten die sepsis overleven hebben vaak langdurige klinische trajecten en vertonen zowel chronische immuunsuppressie als ontsteking, ook wel bekend als de aanhoudende ontsteking/immunosuppressie en katabolisme-syndroom (PICS). PICS-geassocieerde ontsteking wordt gekenmerkt door duidelijk verhoogde CRP, neutrofilie en het vrijkomen

van onvolgroeide myeloïde cellen. De etiologie achter deze persistente ontsteking is momenteel nog onbekend. (Hotchkiss et al., 2017) Tot zeker twee jaar na het ontslag uit het ziekenhuis hebben patiënten na het doormaken van sepsis een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden. Gemiddeld 39% van de patiënten overlijdt na een doorgemaakte sepsis binnen het jaar. (Hanrath & Hamel, 2017)

1.2.3 Uitdagingen

Sepsis is een veel voorkomende presentatie op de spoedgevallendienst en een veel voorkomende oorzaak van opname op de intensieve zorgen en overlijden (Garbero et al., 2019; Hanrath & Hamel, 2017; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Vanwege de hoge prevalentie en sterfte moeten sepsis en infectieziekten snel worden gedetecteerd op de spoedgevallendienst zodat vroegtijdige behandeling kan worden gestart (van der Woude et al., 2018).

Sepsis wordt vaak te weinig in een vroeg stadium gediagnosticeerd, wanneer het nog steeds potentieel omkeerbaar is (Hotchkiss et al., 2017). Het is geen duidelijk omschreven ziekte, maar eerder een niet-specifiek, klinisch syndroom dat ontstaat uit verschillende combinaties van ziekteverwekkers, gastheer- en orgaanfuncties (Hotchkiss et al., 2017; Kempker, Wang, & Martin, 2018). Bijvoorbeeld patiënten kunnen klachten hebben van een zeer onwel gevoel en hebben niet noodzakelijk een hoge temperatuur (Freitag, Constanti, O'Flynn, & Faust, 2016). Sepsis is moeilijk te herkennen omdat veel van de symptomen zoals koorts, tachypnoe en tachycardie ook bij andere ziektebeelden voorkomen bijvoorbeeld bij brandwonden, ernstige pijn of bij geneesmiddelenreacties (Hanrath & Hamel, 2017).

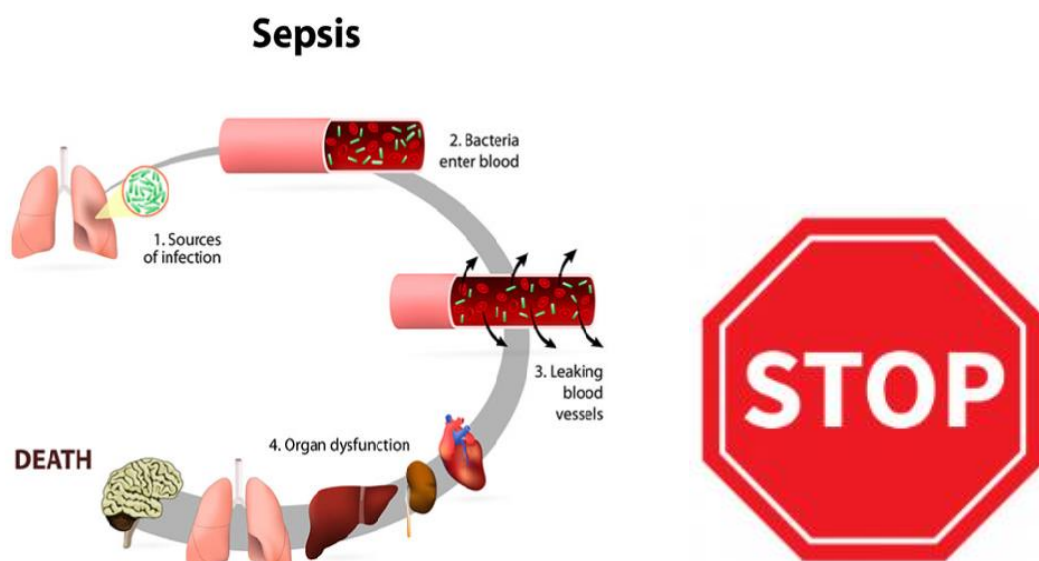
Het identificeren van sepsis op de spoedgevallendienst kan een uitdaging zijn door de complexiteit en de klinische heterogeniteit. (Garbero et al., 2019; Singer et al., 2016) De verschillende verschijningsvormen van sepsis maken de diagnose moeilijk, zelfs voor ervaren klinici (Hanrath & Hamel, 2017; Kempker, Wang, & Martin, 2018; Singer et al., 2016). Bij patiënten die met sepsis opgenomen worden is de ernst van hun ziekte niet altijd direct duidelijk. Een levensbedreigende infectie kan gemakkelijk over het hoofd worden gezien. (Brink et al., 2019) De spoedgevallendienst kan door het drukke karakter een extra uitdaging zijn voor vroegtijdige detectie van septische patiënten (Garbero et al., 2019). Aangezien sepsis wordt gedefinieerd als een ontregelde gastheerreactie op een infectie en orgaanfunctie veroorzaakt die niet kan worden gediagnosticeerd door oppervlakkige beoordeling, kan triage en het herkennen van sepsis op de spoedgevallendienst een uitdaging zijn. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

Wat het ook moeilijk maakt, is dat er geen sluitende diagnostische methoden zijn om sepsis vast te stellen. Er is geen enkele methode die de diagnose sepsis precies kan aantonen. De screeningstools, die later besproken worden, geven eigenlijk alleen een vermoeden aan. (Hanrath & Hamel, 2017; Rudd et al., 2018)

1.3 Verpleegkundige relevantie

Internationale richtlijnen voor sepsis pleiten ervoor dat de behandeling zo snel mogelijk wordt gestart (Smyth et al., 2019). Met betere kennis van de aandoening en bewustwording van de symptomen zijn verpleegkundigen beter in staat om tijdig in te grijpen en dat is belangrijk (Hanrath & Hamel, 2017). Vergelijkbaar met een beroerte of een myocardinfarct heeft sepsis zijn "gouden uur" waar de behandeling met antibiotica veel effectiever is om de mortaliteit te verminderen (Kempker et al., 2018; Rhodes et al., 2017). In dit "gouden uur" na het ontstaan van sepsis, kan een beginnende infectie zich ontwikkelen tot een massale septische shock met multi-orgaanfalen. In dit proces van infectie, sepsis tot septische shock daalt de overlevingskans. Daarnaast stijgt de sterftetekans met 7% per uur bij vertraging in de toediening van de adequate antibiotica. Als een sepsis te laat wordt herkend en behandeld, zal de kans op het ontwikkelen van multi-orgaanfalen toenemen. Het aantal organen met gestoorde functie is direct verbonden met een hogere mortaliteit, langere ligduur, meer complicaties en langere

beademingsduur. (Hanrath & Hamel, 2017) Vroege herkenning en behandeling zijn essentieel voor de overleving van patiënten met sepsis (Brink et al., 2019; Coopersmith et al., 2018; Kempker et al., 2018; Levy et al., 2018; Makic & Bridges, 2018; Rhodes et al., 2017; Rudd et al., 2018; Rudd et al., 2020; Singer et al., 2016; Smyth et al., 2019; van der Woude et al., 2018; Walters et al., 2018).



Figuur 6 De stadia van sepsis (Ryding S., 2018)

Buiten de mortaliteit die vermindert, wordt ook het voordeel van een verminderde verblijfsduur in het ziekenhuis, verminderde morbiditeit en verminderde kosten die verband houden met sepsis vastgesteld (Coopersmith et al., 2018; van der Woude et al., 2018; Walters, 2018).

Ondanks de grote vooruitgang in de medische wereld blijft sepsis nog steeds een grote uitdaging om te herkennen en te behandelen (Hotchkiss et al., 2017; Rudd et al., 2018). Het opleiden van spoedverpleegkundigen met betrekking tot sepsis en het verloop ervan is van vitaal belang om het bewustzijn over sepsis te vergroten. Dellinger et al. adviseerden om een onderwijsprogramma met betrekking tot sepsis, tekenen en symptomen, protocollen en behandeling op te nemen in de nieuwe aanwervingsoriëntatie voor spoedverpleegkundigen en adviseerde ook jaarlijkse competentiebeoordelingen om erkenning van sepsis, protocollen en behandeling op te nemen. Door het werk van triage- en spoedgevallenverpleegkundigen kunnen veel levens worden gered met vroegtijdige interventie en behandeling. (Walters, 2018)

Op basis van de eerder toegelichte probleemstelling wordt in deze bachelorproef verder toegespitst op volgende vraagstellingen:

- 1) Hoe als spoedverpleegkundige sepsis snel detecteren?
- 2) Welke handelingen dienen er uitgevoerd te worden om sepsis tijdig te behandelen?
- 3) Hoe in de praktijk implementeren?



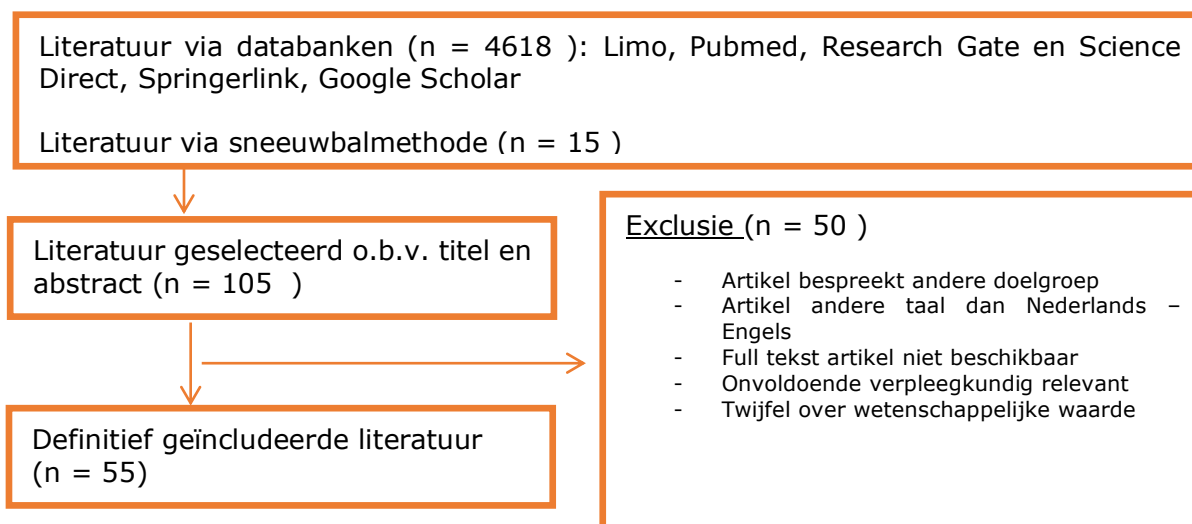
Figuur 7 Conceptueel model

2 Methodologie

Literatuur werd afgebakend tussen 2015– 2020. Er werd enkel gezocht naar artikels die als full-tekst beschikbaar zijn. Enkel Nederlands- en Engelstalige bronnen werden weerhouden. PubMed, Limo, Google Scholar, SpringerLink, Research Gate en Science Direct werden als databank geraadpleegd. De volgende zoektermen werden gebruikt: "sepsis", "emergency department", "screening tools", "septic shock", "nursing", "Vitamine C", "hydrocortisone", "thiamine", "Vitamin C", "sepsis six", "triage", "thermometer", "treatment", "vital signs" "respiratory rate", "tympanic membrane", "sepsis screening", "prevention", "longauscultatie pneumonie". De trefwoorden werden zowel afzonderlijk als in combinatie gebruikt. Er werd ook gebruik gemaakt van de sneeuwbal methode.

Email ter informatie omtrent sepsis en screening naar sepsis op de spoedgevallendienst werd verstuurd naar een stafmedewerker van de Surviving Sepsis Campaign. Hoofd van het sepsisteam uit het UZA werd geraadpleegd. Een bijscholing werd bijgewoond op 28 november 2019 waar het onderwerp sepsis werd besproken door een internist-intensivist-urgentist. Email omtrent cijfers sepsis in België werd verstuurd naar Vlaamse overheid agentschap zorg & gezondheid en het Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE).

Enkele expertisewebsites werden geraadpleegd onder andere de website van Surviving Sepsis Campaign (SCC), Global Sepsis Alliance, World sepsis day, Fanofem, Sciensano, World Health Organization, sepsistrust, NICE. Het tijdschrift Nursing december 2017 werd geraadpleegd omtrent een artikel over sepsis.



Figuur 8 Flowchart zoekstrategie

3 Resultaten

3.1 Detectie van sepsis

Zoals eerder aangehaald heeft sepsis een "gouden uur", in dit "gouden uur" kan een beginnende infectie zich ontwikkelen tot een massale septische shock met multi-organafalen. (Hanrath & Hamel, 2017) Verschillende literatuur bevestigt dat vroege herkenning en behandeling essentieel zijn voor de overleving van patiënten met sepsis (Brink et al., 2019; Coopersmith et al., 2018; Kempker et al., 2018; Levy et al., 2018; Makic & Bridges, 2018; Rhodes et al., 2017; Rudd et al., 2018; Rudd et al., 2020; Singer et al., 2016; Smyth et al., 2019; van der Woude et al., 2018; Walters et al., 2018). Ondanks de grote vooruitgang in de medische wereld blijft sepsis nog steeds een grote uitdaging om te herkennen en te behandelen (Hotchkiss et al., 2017; Rudd et al., 2018). Verschillende literatuur geeft aan dat door een betere kennis van de aandoening, bewustwording van de symptomen en het verloop van sepsis, het bewustzijn van sepsis vergroot en hierdoor verpleegkundige beter in staat zijn om tijdig in te grijpen. (Hanrath & Hamel, 2017; Walters, 2018) Hieronder worden de volgende onderwerpen besproken die zorgen voor een bredere kennis over sepsis: pathofysiologie, oorzaken, risicofactoren, symptomen, diagnose, screeningstools, complicaties, klinische restverschijnselen, preventie en triage.

3.1.1 Pathofysiologie

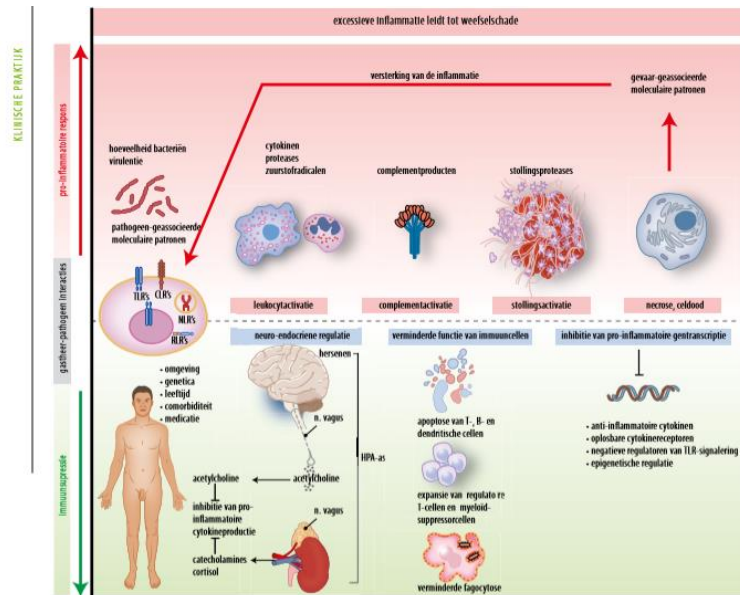
De pathogenese van sepsis is complex en omvat meerdere aspecten van de interactie tussen de infecterende micro-organismen en de gastheerreactie (Salomao et al., 2019). Het is een complex proces dat tot op heden nog steeds niet volledig wordt begrepen. Kenmerkend is dat het immuunsysteem het pathogeen en/of de uitgelokte immuunrespons niet onder controle krijgt waardoor er hyperinflammatie ontstaat. (Marshall, 2016; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017) Deze systemische activering van het aangeboren immuunsysteem wordt overdreven geactiveerd en beschadigt het eigen lichaam. Het is dus de verdediging van de gastheer en niet de micro-organismen die het meest verantwoordelijk zijn voor de morbiditeit en mortaliteit van sepsis. (Yuki & Murakami, 2015) Dit wil zeggen dat niet enkel de initiële pro-inflammatoire pathways geactiveerd worden maar ook de anti-inflammatoire pathways (immuunsuppressie), welke later in de loop van sepsis de corrigerende respons kan verlagen (Evans, 2018).

Sepsis bestaat dus in feite uit twee fasen: een pro-inflammatoire reactie en een immuunsuppressieve (anti-inflammatoire) reactie (Marshall, 2016; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017). De eerste fase begint met het herkennen van schadelijke micro-organismen en virulentiefactoren (pathogeengeassocieerde moleculaire patronen; (PAMP's) alsook beschadigd weefsel (gevaar-geassocieerde moleculaire patronen; (DAMP's) door immuuncellen zoals neutrofiële granulocyten, macrofagen en monoccyten (Evans, 2018; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017; Yuki & Murakami, 2015). De patroonherkenningsreceptor (PRR) herkent deze PAMP's en DAMP's, en stimuleert de intracellulaire signalering die leidt tot de productie van ontstekingscytokines (Yuki & Murakami, 2015).

Van zodra deze pathogenen herkend zijn, worden er meerdere signaalcascades getriggered. Dit leidt dan weer tot de manifestatie van genen die coderen voor verschillende inflammatoire chemokines en cytokines. Deze defensiemechanismen beschermen de gastheer tegen pathogenen maar tegelijkertijd kan dit systeem ook schade toebrengen aan deze gastheer. Dit gebeurt door overmatige activatie van de PRR's, welke bijdragen aan een schadelijke systemische inflammatie, complementactivatie, intravasculaire stollingsactivatie, weefselschade, vasodilatatie en multi-organafalen. (Marshall, 2016; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)

Als de gastheer deze eerste fase overleeft, zijn er vaak kenmerken van immuunsuppressie, een chronische onderdrukking van zowel het aangeboren als het adaptieve immuunsysteem. Deze tweede fase van sepsis wordt gekenmerkt door neuro-endocriene

dysregulatie, het vrijkomen van anti-inflammatoire cytokines en verminderd functioneren van de cellen van het afweersysteem. Een diepgaande leukocyten-apoptose en verminderde fagocytose zijn mede verantwoordelijk voor deze immuunsuppressie. De disfunctie van de endotheliale barrière treedt vroeg op in sepsis en septische shock in het bijzonder, wat leidt tot hypotensie en oedeem. (Marshall, 2016; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)



Figuur 9 De pathogenese van sepsis (Wiersinga W.J. et al., 2017)

In een poging om deze complexe pathofysiologie te vereenvoudigen, kunnen vier hoofdkenmerken worden benadrukt: de vier ruiters van de septische apocalyps (figuur 10) (Evans, 2018).

Endotheeldisfunctie

Gegeneraliseerde endotheliale activering verhoogt de adhesie (aantrekkingskracht) van leukocyten, met als gevolg een verhoogde leukocytentransmigratie naar de weefsels en een verhoogde permeabiliteit van het endotheel. In de longen kan dit leiden tot interstitieel longoedeem en in de darmen zorgt dit voor een toename van de bacteriële translocatie. Hierdoor worden de ontstekingscascades die al door microbiële producten zijn geïnitieerd mogelijks verergerd. (Evans, 2018)

Coagulopathie

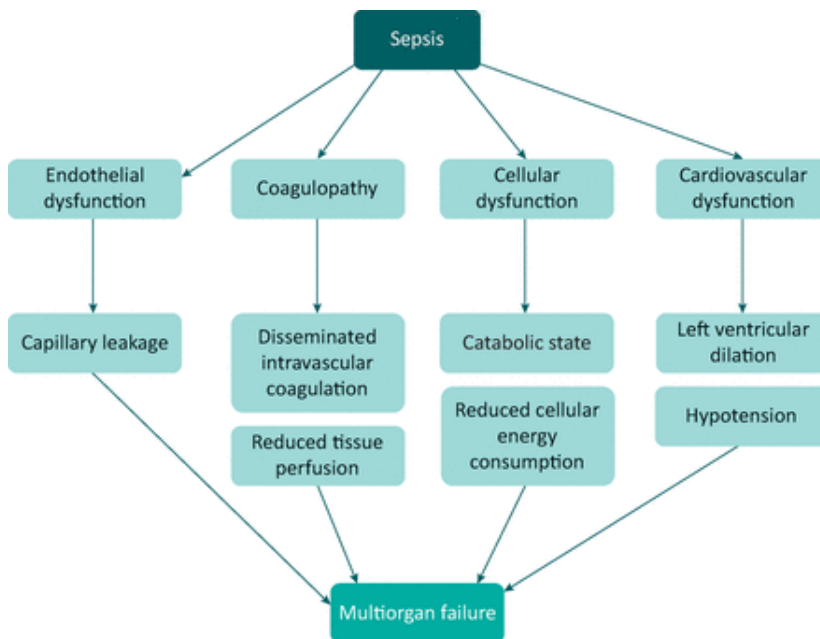
Veranderde coagulatie komt zeer vaak voor bij sepsis. Door de beschadiging van het endotheel wordt de beschermende functie van het natuurlijke antistollingseiwit C-route verwijderd waardoor het endotheel wordt omgezet in een protrombotisch oppervlak. Bovendien activeren bacteriële micro-organismen en inflammatoire cytokines de weefseltrypsinogeen. Dit is de belangrijkste initiator van de extrinsieke route van bloedstolling. Deze protrombotische fase kan leiden tot verstopping van het microvasculair netwerk en tot gedissemineerde intravasculaire coagulatie. Grampositieve producten kunnen ook direct het contactstollingssysteem activeren. (Evans, 2018)

Cellulaire disfunctie

Ondanks dat er bij de ergste vorm van sepsis (met de dood als gevolg) een uitgesproken ernstige orgaanfunctie aanwezig is, komen uit autopsies weinig bewijs van celdood naar voren. De moleculaire basis hiervan is nog steeds niet duidelijk maar een generaliseerde reductie in energieverbruik door de cellen suggereert een soort van winterslaap. Gelijktijdig met deze veranderingen in cellulaire functie zijn tal van metabole veranderingen, met name verhoogd katabolisme, insulineresistentie en hyperglycemie. (Evans, 2018)

Cardiovasculaire disfunctie

Patiënten met sepsis hebben een verminderde systemische vaatweerstand (SVR) maar wel een normale of verhoogde cardiale output, ook wel bekend als de hyperdynamische circulatie. De cardiale output blijft behouden maar gaat ten koste van de linkerventrikel, deze dilateert waardoor het linkerventrikel eind-diastolisch volume toeneemt en de ejectiefractie en slagvolume vermindert. Vervolgens kan dit leiden tot hypotensie, toch wel kenmerkend voor septische shock. Wijzigingen in de SVR worden waarschijnlijk grotendeels veroorzaakt door een overmatige productie van de vasodilatator stikstofmonoxide in het vasculatuur, wat moeilijk te corrigeren is met vasopressoren. Slechte weefselperfusie ligt waarschijnlijk ook ten grondslag aan het verhoogde lactaat dat wordt gezien bij septische shock, hoewel andere mechanismen mogelijk zijn. (Evans, 2018)



Figuur 10 De belangrijkste pathofysiologische veranderingen van sepsis en hoe deze combineren om multi orgaanfalen te veroorzaken (Evans, 2018)

3.1.2 Oorzaken

Sepsis kan afkomstig zijn van vrijwel elk besmettelijk organisme (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018 ; Global Sepsis Alliance, s.a). Vandaar het scala aan presentaties van het syndroom zeer breed en varieert het aanzienlijk tussen de geografische regio's. (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018) Om te bedenken welke ziekteverwekker verantwoordelijk is voor de septische patiënt is het belangrijk om op zoek te gaan naar de focus van de sepsis. In tabel 5 worden de mogelijke ziekteverwekkers weergegeven van sepsis. (Fanofem, 2018)

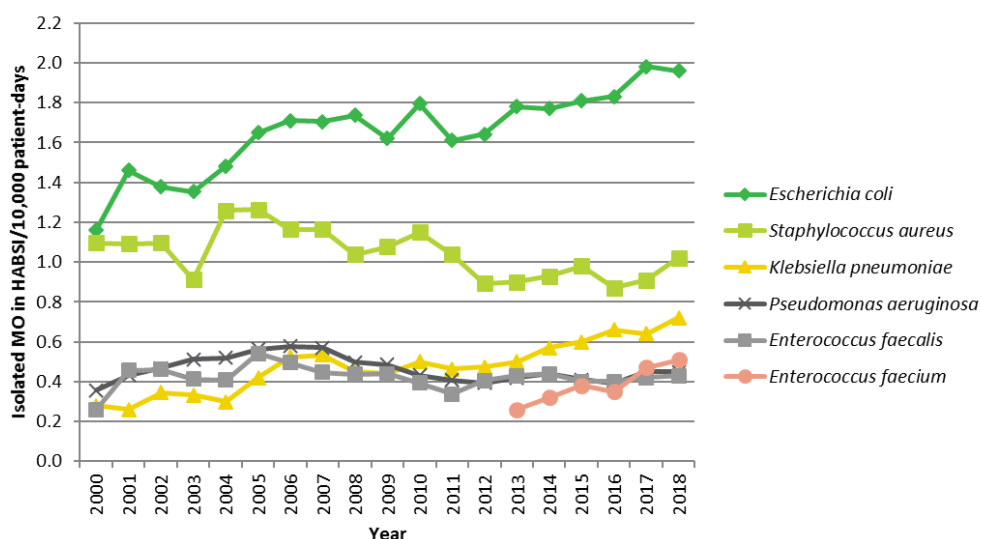
Tabel 5 Focus sepsis en mogelijke verwekkers (Fanofem, 2018)

Focus	Mogelijke verwekkers
Pulmonaal	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Viraal, Staphylococcus aureus Atypische verwekkers: Legionella, Chlamydia psittaci, Mycoplasma, Pseudomonas aeruginosa
aspiratie	Enterobacteriaceae (Gram negatieven) + anaeroben
Urinewegen	Gram negatieve staven zoals Escherichia coli of Klebsiella pneumoniae

Huid	
Cellulitis	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes, Streptococcus dysgalactiae
Fascitis necroticans	Streptococcus pyogenes, Streptococcus dysgalactiae, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens. Soms polymicrobieel
Meningitis	Neisseria meningitidis (meningokok), Streptococcus pneumoniae (pneumokok)
Neonaat (<4weken)	Groep B Streptococci, Listeria monocytogenes
Ouderen	Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes
Abdominaal	Gram negatieve staven, Anaeroben, Enterococci

De belangrijkste ziekteverwekker zijn bacteriën maar sepsis kan ook veroorzaakt worden door virussen, schimmels (Rello et al., 2017) en parasieten (Global Sepsis Alliance, s.a). De meest voorkomende ziekteverwekkers zijn de gramnegatieve bacteriën, grampositieve en gemengde bacteriële organismen. Invasieve candidiasis, toxische shocksyndromen en een reeks ongewone ziekteverwekkers moeten overwogen worden bij geselecteerde patiënten. Bepaalde specifieke omstandigheden brengen patiënten in gevaar voor atypische of resistente ziekteverwekkers. Zo lopen neutropene patiënten een risico op een bijzonder breed scala aan potentiële ziekteverwekkers, waaronder resistente gram-negatieve bacillen en candida soorten. Patiënten met nosocomiale infecties zijn gevoelig voor sepsis met meticilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) en vancomycine-resistente Enterococci. (Rhodes et al., 2017) Sepsis wordt bij circa 52% van de patiënten veroorzaakt door Gram-positieve bacteriën (met name Staphylococcus aureus en Streptococcus pneumoniae), bij 38% door Gram-negatieve bacteriën (met name Escherichia coli, Klebsiella spp, en Pseudomonas aeruginosa), bij 5% door polymicrobiële infecties, bij 1% door anaerobe bacteriën en bij 4% door schimmels. Bij patiënten met multimorbiditeit en een lang verblijf op de IC worden vaker infecties gezien met moeilijk behandelbare Candida, Acinetobacter of Pseudomonas spp. (Wiersinga W.J., van Zanten A.R.H, Kaasjager K.A. en van der Poll T., 2017)

In België werden in 2018 de micro-organismen Escherichia coli en Staphylococcus aureus het vaakst geïsoleerd uit ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties. Het aantal ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties met E. coli en Klebsiella pneumoniae is sinds 2000 gestegen. (Sciensano, s.a)



Figuur 11 Gemiddelde incidentie van ziekenhuisgebonden bloedbaaninfecties per micro-organisme, België 2000-2018 (Duysburgh, 2019)

De meest voorkomende verwekkers van community en nosocomiale bacteriëmieën in Nederland zijn *E. coli*, *S. aureus* en Coagulase Negatieve Staphylococci (CNS) (Fanofem, 2018). *Enterococcus faecalis*, *E. coli* en *S. aureus* zijn in de Verenigde Staten de meest voorkomende oorzaken van sepsis. *E. coli* en *S. aureus* blijken ook in Thailand veel voorkomende oorzaken te zijn. In Afrika toonde een meta-analyse aan dat *Salmonella enterica* het meest voorkomende isolaat was bij volwassenen en *Streptococcus pneumoniae* bij kinderen. (Rudd et al., 2018)

Sepsis kan ook veroorzaakt worden door infecties met seizoensgriepvirussen, varkensgriepvirussen, denguevirussen, ebola, gele koortsvirussen en covid-19 (Global Sepsis Alliance, s.a). Uit informatie die beschikbaar is over klinische gevallen van covid-19, kan geconcludeerd worden dat een covid-19-infectie kan leiden tot orgaanfalen, wat betekent dat sommige mensen nierfalen of shock ontwikkelen in plaats van alleen respiratoir falen (Sepsistrust, 2020).

De Global Sepsis Alliance bevestigt in een artikel op 7 april 2020 dat covid-19 sepsis kan veroorzaken. Bij covid-19 zijn de effecten op het ademhalingsstelsel bekend, waarbij de meeste mensen die een ziekenhuisopname nodig hebben een pneumonie met verschillende ernst ontwikkelen. Vrijwel alle andere orgaanstelsels kunnen echter aangetast worden. Dit komt dus overeen met een combinatie van een directe virale invasie en sepsis. Onlangs publiceerde een Amerikaans onderzoek dat 30% van de INZO patiënten leverletsels hadden opgelopen, 75% had een verminderde immunerespons, 20% had acuut nierfalen, bijna 70% van de patiënten hadden een septische shock ontwikkeld. Een recente Chinese studie kwam tot de conclusie dat van de opgenomen patiënten 28% significante hartschade hadden opgelopen, wat resulteert in hartfalen en hartritme stoornissen. Tot op heden zijn er geen bewezen therapieën die effectief zijn tegen het virus zelf, daarom is momenteel de beste COVID-19 zorg een goede sepsiszorg. (Zick, 2020) Uit een onderzoek van Zhou et al. (2020) blijkt dat sepsis de meest voorkomende complicatie is gevolgd door respiratoir falen, ARDS, hartfalen en septische shock. 59% van de patiënten in het onderzoek ontwikkelden sepsis. (Zhou et al., 2020)

Tabel 6 Behandeling en outcome van covid-19 (Zhou et al., 2020)

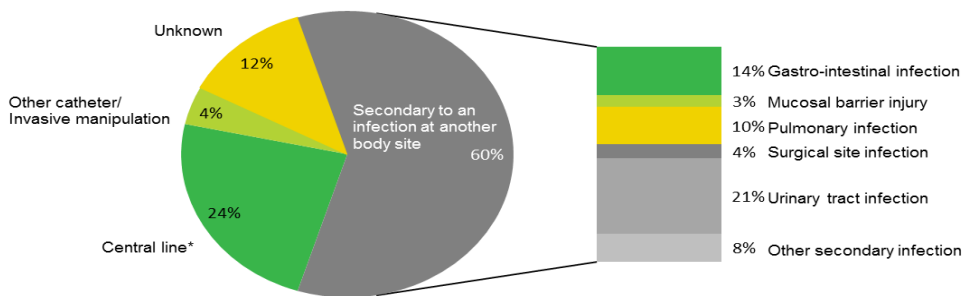
	Total (n=194)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Treatments*				
Antibiotics	181 (95%)	53 (98%)	128 (93%)	0.15
Antiviral treatment	41 (21%)	12 (22%)	29 (21%)	0.87
Corticosteroids	57 (30%)	26 (48%)	31 (23%)	0.0005
Intravenous immunoglobulin	46 (24%)	36 (67%)	10 (7%)	<0.0001
High-flow nasal cannula oxygen therapy	41 (21%)	33 (61%)	8 (6%)	<0.0001
Non-invasive mechanical ventilation	26 (14%)	24 (44%)	2 (1%)	<0.0001
Invasive mechanical ventilation	32 (17%)	31 (57%)	1 (1%)	<0.0001
ECMO	3 (2%)	3 (6%)	0	0.0054
Renal replacement therapy	10 (5%)	10 (19%)	0	<0.0001
Outcomes				
Sepsis	112 (59%)	54 (100%)	58 (42%)	<0.0001
Respiratory failure	103 (54%)	53 (98%)	50 (36%)	<0.0001
ARDS	59 (31%)	50 (93%)	9 (7%)	<0.0001
Heart failure	44 (23%)	28 (52%)	16 (12%)	<0.0001
Septic shock	38 (20%)	38 (70%)	0	<0.0001
Coagulopathy	37 (19%)	27 (50%)	10 (7%)	<0.0001
Acute cardiac injury	33 (17%)	32 (59%)	1 (1%)	<0.0001
Acute kidney injury	28 (15%)	27 (50%)	1 (1%)	<0.0001
Secondary infection	28 (15%)	27 (50%)	1 (1%)	<0.0001
Hypoproteinaemia	22 (12%)	20 (37%)	2 (1%)	<0.0001
Acidosis	17 (9%)	16 (30%)	1 (1%)	<0.0001
ICU admission	50 (26%)	39 (72%)	11 (8%)	<0.0001
ICU length of stay, days	8.0 (4.0-12.0)	8.0 (4.0-12.0)	7.0 (2.0-9.0)	0.41
Hospital length of stay, days	11.0 (7.0-14.0)	7.5 (5.0-11.0)	12.0 (9.0-15.0)	<0.0001
Time from illness onset to fever, days	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.35
Time from illness onset to cough, days	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-4.0)	0.30
Time from illness onset to dyspnoea, days	7.0 (4.0-9.0)	7.0 (4.0-10.0)	7.0 (4.0-9.0)	0.51
Time from illness onset to sepsis, days	9.0 (7.0-13.0)	10.0 (7.0-14.0)	9.0 (7.0-12.0)	0.22
Time from illness onset to ARDS, days	12.0 (8.0-15.0)	12.0 (8.0-15.0)	10.0 (8.0-13.0)	0.65
Time from illness onset to ICU admission, days	12.0 (8.0-15.0)	12.0 (8.0-15.0)	11.5 (8.0-14.0)	0.88
Time from illness onset to corticosteroids treatment, days	12.0 (10.0-16.0)	13.0 (10.0-17.0)	12.0 (10.0-15.0)	0.55
Time from illness onset to death or discharge, days	21.0 (17.0-25.0)	18.5 (15.0-22.0)	22.0 (18.0-25.0)	0.0003
Duration of viral shedding after COVID-19 onset, days	20.0 (16.0-23.0)	18.5 (15.0-22.0)†	20.0 (17.0-24.0)	0.024

Data are median (IQR) or n (%). p values were calculated by Mann-Whitney U test, χ^2 test, or Fisher's exact test, as appropriate. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. ARDS=acute respiratory distress syndrome. ICU=intensive care unit. COVID-19=coronavirus disease 2019. *Ordered by escalating scale of respiratory support. †Detectable until death.

In hoge inkomenslanden wordt gezien dat sepsis meer door bacteriële infecties wordt veroorzaakt, terwijl in lage- en middeninkomenslanden het gekenmerkt wordt door verschillende bacteriën, waaronder mycobacteriën, en meer niet-bacteriële organismen zoals parasieten en virussen. Er is een hoge prevalentie van tuberculose mycobacteriëmie onder septische patiënten in Oeganda en Malawi. Dengue virus is een andere veelvoorkomende oorzaak van sepsis in lage- en middeninkomenslanden. (Rudd et al., 2018)

De meest voorkomende plaats van infectie die leidt tot sepsis is de long (64%), gevolgd door het abdomen (20%), de bloedbaan (15%) en de nier- en urogenitale delen (14%) (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018; Rello et al., 2017). Ook wond- en huidinfecties zijn veel voorkomende oorzaken (Global Sepsis Alliance, s.a). Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll (2017) beschrijft dat de meest voorkomende oorzaken in volgorde van afnemende incidentie zijn: infectie van de luchtwegen, het abdomen, de urinewegen, de huid of de weke delen, bacteriëmie vanuit centrale of veneuze lijnen en diepe infecties zoals endocarditis.

Van alle ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties in België in 2018 was 39% rechtstreeks (en meer specifiek 24% met een centraal veneuze katheter) of onrechtstreeks (met een verblijfsonde of endotracheale tube) geassocieerd met een invasief hulpmiddel (Sciensano, s.a). De meest voorkomende oorzaak van ziekenhuis-geassocieerde bloedstroominfecties was een centrale lijn (24%), gevolgd door een urineweginfectie (21%) zie figuur 12 (Duysburgh, 2019).



Figuur 12 Bron van ziekenhuisgebonden bloedbaaninfecties, België 2018 (* Inclusief 'bevestigde', 'waarschijnlijke' en 'mogelijke' centrale lijngebonden bloedbaaninfectie) (Duysburgh, 2019)

3.1.3 Risicofactoren

Hoewel iedereen sepsis kan krijgen, zijn er bepaalde risicogroepen die een hoger risico hebben (Global Sepsis Alliance, s.a). De meest beschreven risicofactoren voor de ontwikkeling van sepsis richten zich op de aanleg van een patiënt voor infecties. Zeer oude of zeer jonge leeftijd, immunosuppressieve ziekten, kanker, immunosuppressieve medicatie, diabetes, alcoholmisbruik, verblijfskatheters of andere aandoeningen waarbij een veranderde huidintegriteit een rol speelt zijn vatbaar voor infecties. Er zijn aanwijzingen dat mensen die niet voldoende bewegen een verhoogd risico op overlijden hebben bij sepsis. Bij patiënten met infecties zijn de risicofactoren voor de ontwikkeling voor sepsis en orgaanfunctie minder goed gekarakteriseerd, maar waarschijnlijk zijn er naast ziekteverwekkergerelateerde factoren ook comorbiditeiten en gastheer-genetische factoren. De gastheergenetica draagt waarschijnlijk bij aan het risico op het krijgen van een infectie en het risico op het ontwikkelen van sepsis als gevolg van een infectie. (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018) De risicofactoren worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Risicofactoren voor sepsis. (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018 ; Freitag et al., 2016; Global Sepsis Alliance, s.a; Hotchkiss et al., 2017; van der Woude et al., 2018; Sciensano, s.a; WHO,2018)

Leeftijd	kinderen (jonger dan 1 jaar)
	ouderen (ouder dan 60 jaar)
Chronische ziekte	kanker
	diabetes
	chronisch obstructieve longziekte
	cystic fibrosis
	levercirrose
	chronische nierziekte
	hartfalen
	obesitas
Verminderde immuniteit	transplantatie
	chemotherapie
	bestralingstherapie
	immunosuppressiva
	bloedtransfusie
	splenectomie
Schending van natuurlijke barrières	trauma
	chirurgisch letsel
	katherisatie of intubatie
	brandwonden
Chronische infecties	HIV
	urinewegsinfectie
	pneumonie
Andere	decubitus of slecht genezende huidwonden
	ondervoeding
	zwangerschap

3.1.4 Symptomen

Sepsis is een medische urgentie welke veroorzaakt wordt door meerdere organismen en waarvan het verloop evolueert in de tijd. Hierdoor kunnen patiënten verschillende tekenen en symptomen vertonen op verschillende tijdstippen. Een eerste belangrijke stap naar vroege herkenning en diagnose is het vermoeden van sepsis. (WHO, 2018) Het klinisch beeld, de klachten en de symptomen van sepsis zijn variabel en afhankelijk van de bron van de infectie, het veroorzakende pathogeen, de mate en het type van orgaanfalen, de comorbiditeiten van de patiënt en de tijd die verstreken is tussen de eerste symptomen van de infectie en het begin van een adequate therapie. (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)

De Global Sepsis Alliance en de Sepsis Alliance hebben een acroniem ontwikkeld dat kan helpen om de mogelijke symptomen gemakkelijker te onthouden. Aan de hand hiervan kan er nagegaan worden of er al dan niet een vermoeden van sepsis is.

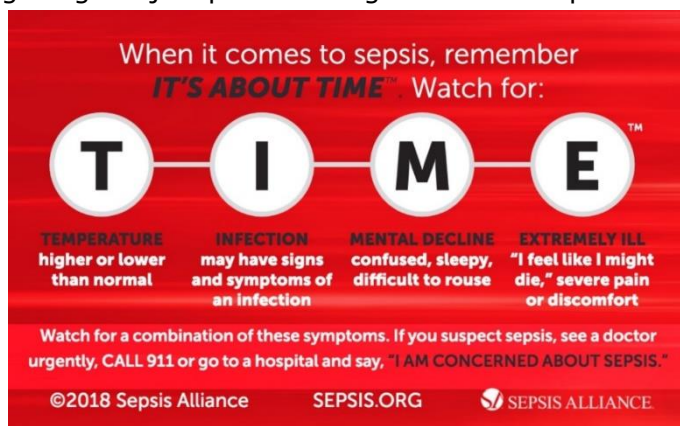


De volgende symptomen kunnen wijzen op sepsis:
Slurred speech or confusion: onduidelijke spraak of verwarring.
Extreme shivering or muscle pain/fever: extreme rillingen of spierpijn/koorts.
Passing no urine all day: anurie.
Severe breathlessness: kortademigheid.
It feels like you're going to die: het gevoel hebben van dood te gaan.
Skin mottled or discolored: gevlekte of verkleurde huid.
 (Global Sepsis Alliance, s.a)

Figuur 13 Mogelijke symptomen van sepsis (Globalsepsisalliance, s.a)

De Sepsis Alliance (2018) raadt aan om de combinatie van de alarmsignalen van sepsis te herkennen. Het vroegtijdig herkennen hiervan kan er namelijk voor zorgen dat het lichaam niet in een septische shock terechtkomt waardoor er een leven gered kan worden.

- Temperature:** hoger of lager dan normaal
 Het lichaam behoudt normaal een vrij constante temperatuur van ongeveer 37°C. Afhankelijk van de activiteit, omgeving of tijdstip van de dag kan deze temperatuur iets hoger of lager zijn. Bij een infectie zal het lichaam proberen om deze te bestrijden waardoor de lichaamstemperatuur meestal zal stijgen, bij sommige mensen gebeurt echter het omgekeerde en zal de temperatuur dalen (bv. bij ouderen). Daarom kan zowel een stijging als daling een teken van sepsis zijn. (Sepsis Alliance, s.a.)



Figuur 14 TIME (Sepsis Alliance, s.a.)

Bij ongeveer 40% van de patiënten is koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$.) vaak de eerst afwijkende parameter. Zoals hierboven reeds aangehaald, hebben niet alle patiënten een

hogere temperatuur. De afwezigheid van koorts en de aanwezigheid van een sepsis-geïnduceerde onderkoeling komen vaker voor bij ouderen, verzwakte patiënten en patiënten met chronische alcohol, lever- en nieraandoeningen. (Chamberlain, Willis, Clark, & Brideson, 2015) Een te lage lichaamstemperatuur bij sepsis, hypotherme sepsis, verhoogt het risico op een slechtere uitkomst (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017).

De lichaamstemperatuur meten kan op verschillende manieren, zoals bv. rectaal, tympan (oor), axillair of temporaal. Uit de literatuur blijkt dat in het verleden reeds de conclusie werd getrokken dat de axillaire meting onvoldoende betrouwbaar is in vergelijking met de rectale temperatuurmeting. (NHG, 2016) Het reflecteert eerder de huidtemperatuur in plaats van de kerntemperatuur van het lichaam (Yang et al., 2016). Over de sensitiviteit en specificiteit van de axillaire meting in vergelijking met de rectaal gemeten temperatuur zijn geen gegevens bekend. (NHG, 2016) De rectale meting is het accuraatst en heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit. Dit type van meting is betrouwbaarder dan elke andere meting waardoor dit dan ook de gouden standaard is. (Gijsselhart, 2016; NHG, 2016; Winters, Crull, Markenstein, & Stolze, 2019)

Ondanks dat de literatuur beschrijft dat de tympane meting tot een graad lager kan afwijken en dat deze frequent fout-negatieve metingen oplevert in vergelijking met de rectale meting, wordt de tympane meting vaker gebruikt door zorgverleners. De tympane thermometer is namelijk comfortabeler voor de patiënt, gebruiksvriendelijker en meet sneller. (Gijsselhart, 2016; Winters, Crull, Markenstein, & Stolze, 2019)

Algemeen kan er wel gesteld worden dat de tympane thermometer gebruikt kan worden als diagnostisch middel om koorts vast te stellen. Het kan de rectale thermometer niet vervangen maar is wel geschikt om een schatting te maken van de lichaamstemperatuur. (Gijsselhart, 2016) Een Deens onderzoek kwam tot de conclusie dat de nieuwe generatie tympane thermometers nuttig zijn voor de eerste screening op de spoedgevallendienst. Dit type thermometer kan koorts, gedefinieerd als $\geq 38^{\circ}\text{C}$, detecteren door de cut off te verlagen naar $37,5^{\circ}\text{C}$. Bij een positieve meting kan dan verder gegaan worden naar een rectale meting voor een exacte temperatuurmeting. (Backer Mogensen et al., 2018) De sensitiviteit en specificiteit van de temporale thermometer is de laagste van de verschillende types thermometers. De temporale thermometer is het minst accuraat, zeker indien er sprake is van een snelle temperatuursverandering, zoals bijvoorbeeld bij rilkkoorts. (Yang et al., 2016)

- **Infection:** tekenen of symptomen van een infectie
De infectietekenen kunnen zich lokaal of diffuus uiten. Bv. pijn bij mictie indien het gaat om een urineweginfectie, hoesten en thoracale pijn bij een pneumonie maar er kunnen zich ook algemene symptomen voordoen zoals koorts vermoeidheid als de infectie zich heeft verspreid of bij een algemene infectie. Soms gebeurt het echter ook dat iemand een infectie heeft ontwikkeld en dat er geen symptomen zijn. Hier moet steeds rekening mee gehouden worden. (Sepsis Alliance, s.a.)

De meest voorkomende infectie is een pneumonie, bij ouderen komen dan weer vaker urineweginfecties voor. (Chamberlain et al., 2015)

- **Mental decline:** verward, slaperig, moeilijk te wekken
Sepsis kan de mentale toestand van iemand beïnvloeden. Sommige mensen, vooral ouderen, vertonen geen tekenen van infectie. In plaats daarvan vertonen ze echter een plotselinge verandering in mentale status. Ze worden verward, reeds bestaande dementie of verwardheid is plots verergerd. Een andere veel voorkomende klacht is een uitgesproken vermoeidheid. (Sepsis Alliance, s.a.)

- **Extremely ill:** "Ik heb het gevoel dat ik ga sterven", ernstige pijn of ongemak
Veel sepsis overlevenden geven aan dat ze zich nooit slechter gevoeld hebben dan toen ze ziek waren. Het was de ergste keelpijn, de ergste buikpijn of ze voelden dat ze gingen sterven. (Sepsis Alliance, s.a.)

Het is duidelijk dat sepsis effect heeft op verschillende orgaanstelsels, hieronder worden de symptomen per stelsel kort beschreven.

Neurologisch

Patiënten met sepsis presenteren zich vaak met een veranderde mentale status, gekenmerkt door lethargie, verwarring of delirium. Soms is het bewustzijn zo verminderd dat het nodig is om de luchtweg te beveiligen door middel van een endotracheale intubatie. Andere mogelijke oorzaken voor dit verminderd bewustzijn zijn hypoxemie, hypoglycemie, intoxicatie of infectie van het centrale zenuwstelsel. Deze moeten steeds uitgesloten of indien nodig behandeld worden. (Hotchkiss et al., 2017)

Pulmonaal

Een van de meest voorkomende symptomen bij sepsis is een verhoogde ademhalingsfrequentie. Tachypneu, een kenmerk van sepsis geïnduceerde ARDS, kan geassocieerd worden met een afwijkend arterieel bloedgas. (Hotchkiss et al., 2017) Zo is tachypneu met respiratoire alkalose de eerste manifestatie van vele ernstige aandoeningen. Als deze aandoeningen worden herkend en behandeld nog voor er een metabole acidose en/of hypoxie ontstaat, geeft dit een betere outcome voor de patiënt. De ademhalingsfrequentie is ook significanter gecorreleerd met de ernst van sepsis dan bv. de hartslag of bloeddruk. Bijkomend zijn de wijzigingen in andere parameters, zoals hartslag en bloeddruk, kleiner in vergelijking met de afwijking in de ademhalingsfrequentie waardoor deze meer kans hebben om gemist te worden. (Loughlin, Sebat, & Kellet, 2018)

Andere mogelijke manifestaties zijn hypoxemie en/of hypercapnie. Deze kenmerken maar ook een vermoeidheid van de ademhalingsspieren maakt intubatie soms noodzakelijk. Het respiratoir falen in deze situatie wordt veroorzaakt door inflammatoire schade aan de alveolaire capillaire membranen. Hierdoor ontstaat er een niet-cardiogeen longoedeem, welke de hypoxemie en hypercapnie alsook verminderde longconformiteit veroorzaakt. Röntgenbeeldvorming van de thorax toont meestal een toename van het longwater met bilaterale longinfiltraties. Uiteraard moet hartfalen steeds uitgesloten worden als oorzaak van deze longproblematiek. Hoewel deze hypoxemie levensbedreigend kan zijn, sterven de meeste patiënten hier niet aan maar wel aan multi-orgaanfalen. (Hotchkiss et al., 2017)

Cardiovasculair

Myocardiale disfunctie wordt gekenmerkt door hypotensie of shock en is een kenmerk van ernstige sepsis. Verschillende cytokines reguleren het immuunsysteem en zijn betrokken bij ontstekingen. Deze hebben directe cardiomyocytair toxische effecten waardoor er vaak een lichte stijging van harttroponines te zien zijn in de bloedwaarden, deze zijn indicatief voor de ernst van de disfunctie. Myocardiale disfunctie beïnvloedt zowel de rechter- als linker ventrikels met dalingen in de ejection fracties waardoor therapie met inotropie noodzakelijk is. (Hotchkiss et al., 2017)

Renaal

Nierfalen is een belangrijke oorzaak van sepsis-geïnduceerde morbiditeit. De exacte mechanismen hiervan zijn nog onbekend maar de incidentie ervan kan verminderd worden door vochtresuscitatie. Vanwege het verlies van intravasculair volume in sepsis als gevolg van lekkende capillaire membranen en vasodilatatie hebben patiënten doorgaans vochtresuscitatie nodig om deze verliezen op te vangen. Daarom moeten artsen het gebruik van nefrotxische middelen bij patiënten met sepsis, indien mogelijk, vermijden. De afwezigheid van volledig nierherstel bij sepsis gaat gepaard met slechte resultaten op lange termijn dus het beheer van de nierfunctie tijdens sepsis is van cruciaal belang. Zelfs kleine verhogingen van de concentraties serumcreatinine worden geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. (Hotchkiss et al., 2017)

Hematologisch

De gestoorde vasculaire stolling is een van de meest opvallende uitingen van ernstige sepsis. Dit kan zich uiten op twee verschillende manieren; met openlijke bloedingen op meerdere plaatsen of met trombose van kleine en middelgrote bloedvaten. De reden voor de opvallende verschillen in presentatie hiervan is te wijten aan het feit dat het stollingsstelsel een evenwicht vertegenwoordigt tussen de stolling en het fibrinolytische systeem. In individuele gevallen van sepsis kunnen beide systemen overheersen. Als het fibrinolytische systeem dominant is, zal de patiënt een bloeding op meerdere plaatsen hebben. Omgekeerd, als het stollingsstelsel dominant is, zal de patiënt cyanotische vingers en tenen hebben die kunnen overgaan tot open gangreen. (Hotchkiss et al., 2017)

Hepatisch

Leverdisfunctie komt vaak voor bij sepsis, terwijl sepsis-geïnduceerd acuut leverfalen zeldzaam is en optreedt bij <2% van de patiënten. Sepsis-geïnduceerde leverschade wordt aangegeven door verhoogde concentraties van serum alanine transaminase en verhoogde hoeveelheden bilirubine. De exacte oorzaak van leverdisfunctie bij sepsis is onbekend. Ongetwijfeld is een groot deel van de leverdisfunctie bij patiënten met septische shock te wijten aan levernecrose als gevolg van een slechte leverperfusie. (Hotchkiss et al., 2017)

3.1.5 Diagnose

Sepsis is een tijdgevoelige aandoening. Een snellere diagnose van sepsis zou de mortaliteit, de duur van het ziekenhuisverblijf kunnen verkorten en de kosten hieraan verbonden kunnen verlagen. (Coopersmith et al., 2018) Zoals reeds eerder aangehaald is sepsis geen duidelijk gedefinieerde ziekte, maar eerder een klinisch syndroom dat wordt gedefinieerd door een combinatie van tekenen, symptomen, laboratoriumafwijkingen en orgaanstoornissen. Sepsis is moeilijk te diagnosticeren, moeilijker te controleren en uniforme strategieën voor quarantaine zijn niet van toepassing. (Hotchkiss et al., 2017; Kempker et al., 2018)

Van zodra een patiënt positief wordt getrieerd op sepsis, dat wil zeggen dat er een vermoeden is van sepsis, zal deze patiënt gemonitord worden en zullen er verscheidene onderzoeken gebeuren om sepsis te kunnen diagnosticeren en te onderscheiden van andere aandoeningen. Zo wordt de orgaanfunctie (bijvoorbeeld nier- en leverfunctie), oxygenatie en het zuur-base evenwicht onderzocht aan de hand van een bloedname en het lactaatgehalte gemeten binnen het uur na aankomst. Het is bewezen dat dit geassocieerd wordt met een betere outcome.

Er worden ook steeds hemoculturen afgenomen. Bij voorkeur voor toediening van antibiotica omdat de kweken reeds gesteriliseerd kunnen zijn enkele minuten na toediening van antibiotica. Er dienen steeds twee sets hemoculturen afgenomen te worden (aëroob en anaëroob). Het afnemen van deze sets mogen de behandeling niet vertragen maar het optimaliseren van de identificatie van pathogenen om de outcome te verbeteren is van cruciaal belang. Hemoculturen zijn niet steeds positief, enerzijds omdat bacteriën niet in de bloedbaan hoeven te circuleren om sepsis te veroorzaken en anderzijds omdat patiënten soms al met antibiotica worden behandeld op het moment dat deze culturen worden afgenomen. Diagnose op basis van culturen verloopt langzamer dan een diagnose die gesteld wordt aan de hand van biomarkers, zoals C-reactief eiwit (CRP) en procalcitonine (PCT). Vaak duurt het een tweetal dagen, soms wel zeven dagen vooraleer de resultaten van hemoculturen bekend zijn. Biomarkers alleen zijn niet voldoende voor een diagnose maar vormen wel een goede aanvulling op een klinische beoordeling van andere laboratoriumgegevens. Bijkomend wordt er ook een electrocardiogram en een urine- en sputumstaal afgenomen. Deze onderzoeken dienen zo snel mogelijk uitgevoerd te worden. (Charitos, Topi, Castellaneta, & D' Agostino, 2019; Coopersmith et al., 2018; Hotchkiss et al., 2017; Rello et al., 2017; Society of Critical Care Medicine, 2019)

De verschillende organen worden ook onderzocht. Complicaties moeten opgespoord worden en de infectiehaard moet bepaald worden, dit kan aan de hand van beeldvorming (röntgenstralen, CT-scans of echografieën). (Rello et al., 2017)

3.1.5.1 Pro-inflammatoire biomarkers

C-Reactief Eiwit

C-reactief eiwit (CRP) is een acuut-fase-eiwit dat wordt geproduceerd door de lever, het kan ook gesynthetiseerd worden door andere cellen zoals alveolaire macrofagen. De plasmaconcentratie blijft stabiel bij gezonde patiënten maar kan stijgen na trauma, ontsteking en andere stimuli met betrekking tot weefselschade. Bacteriële infecties veroorzaken een snelle stijging van het CRP. Veranderingen in de plasmaspiegels van CRP kunnen nuttig zijn bij de diagnose en prognose van een infectie; een daling van de plasmaspiegels geeft aan dat de infectie is opgelost. Zijn korte halfwaardetijd van ongeveer 19u. maakt dat CRP een nuttig hulpmiddel is in het toezicht op de ontstekingsreactie, de besmetting, en de antibiotische therapie. (Rello et al., 2017)

In tegenstelling tot de meeste acute-fase-eiwitten, die grote variaties in de plasmaspiegels ondergaan (afhankelijk van de mate van synthese, consumptie en katabolisme), blijven de CRP-plasmaspiegels vrijwel constant. Zij worden dus bepaald door de snelheid van synthese en hun waarden weerspiegelen de aanwezigheid en de omvang van de ziekte. Onderzoek van Miglietta et al. heeft de incidentie van orgaanfalen bij septische patiënten gelinkt aan de ernst van de klinische toestand en met de intensiteit van de ontstekingsstimulus waarbij een verband gevonden is tussen CRP niveaus en de incidentie van orgaanfalen. Het lijkt erop dat de CRP plasmaconcentratie de omvang van de ontstekingsstimulus en ernst van de sepsis reflecteert. (Rello et al., 2017)

Geïsoleerde CRP-waarden kunnen dus nuttig zijn bij de diagnose van sepsis. In de klinische praktijk zijn seriële metingen echter nuttiger om de respons van de patiënt te controleren. CRP is vrij onspecifiek en het onderscheidt geen sepsis van andere ziekten. Het wordt echter wel vaak gebruikt om te screenen naar sepsis bij neonaten omdat de gevoeligheid zeer hoog is. Deze is ook hoog na een operatie en wordt dus ook gebruikt om patiënten postoperatief te controleren. (Rello et al., 2017)

Procalcitonine

Procalcitonine (PCT) wordt wereldwijd beschouwd als de meest bruikbare marker voor ernstige systemische infecties. In normale omstandigheden is dit in zeer kleine hoeveelheden aanwezig in het bloed. De productie ervan kan gestimuleerd worden door ontstekingscytokines en bacteriële endotoxines. Er worden dan grotere hoeveelheden PCT vrijgegeven in reactie op de infectie, in het bijzonder op bacteriële infecties. In vergelijking met andere beschikbare sepsismarkers, heeft PCT ook de mogelijkheid om een onderscheid te maken tussen besmettelijke en niet-besmettelijke infecties en tussen virale en bacteriële infecties. Het kan ook wijzen op een bacteriële surinfectie bij patiënten met een virale infectie. (Rello et al., 2017)

De hoeveelheid PCT in het bloed dient dus als een marker voor een inflammatoire reactie, welke een indicator is op het risico van sepsis. Hoe groter de hoeveelheid PCT, hoe groter het risico op een systemische infectie en sepsis. Gezien zijn hoge gevoeligheid voor de meeste soorten infecties, wordt PCT beschouwd als de gevoeligste biomarker om bacteriële sepsis te diagnosticeren of uit te sluiten. De globale richtlijnen adviseren ook het gebruik hiervan als hulpmiddel om antibiotische behandeling te optimaliseren. Het heeft een kortere halfwaardetijd dan CRP en de PCT niveaus stijgen eerder bij bacteriële besmetting. Hierdoor kan sepsis vroeger gediagnosticeerd worden en kan de vooruitgang beter gecontroleerd worden. (Rello et al., 2017)

De Federatie Medisch Specialisten beveelt dan weer aan om CRP te gebruiken bij verdenking van sepsis om een infectie meer of minder waarschijnlijker te maken. PCT heeft volgens hen geen meerwaarde gezien de hogere kosten voor het bepalen van deze biomarker. (Specialisten, 2020)

3.1.5.2 Biomarkers van orgaanfalen

Lactaat

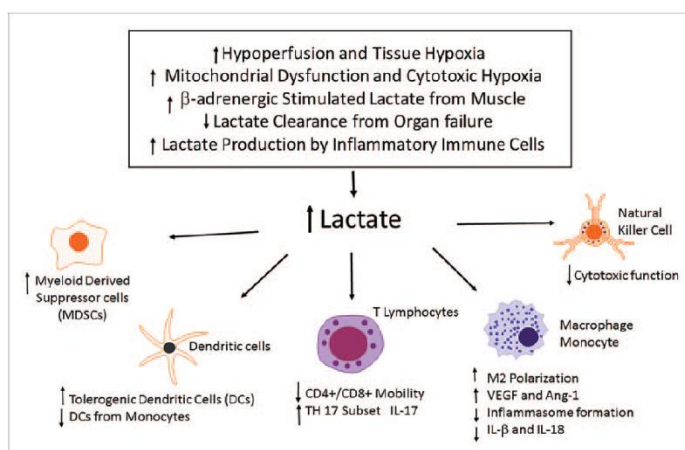
Lactaat is de beste marker voor een slechte weefselperfusie. Toename van het serumlactaatgehalte wijst op een ontwikkeling naar een orgaan disfunctie en gaat gepaard met een verhoogd sterftcijfer van 35% tot 70%. Om deze reden wordt een hoog lactaat dan ook beschouwd als een sepsis marker. (Rello et al., 2017; Shetty et al., 2018)

Verscheidene studies hebben het gebruik van lactaat als marker voor diagnose, prognose en behandeling van weefselhypoxie tijdens shock vastgesteld. In het algemeen is de bepaling van lactaat een onbetwistbaar criterium in de risicostratificatie van septische patiënten en geeft het advies over het gebruik van vasoactieve medicatie. De omvang van de hyperlactatemie reflecteert de ernst van de hypoperfusie en is direct verwant met mortaliteit. Een patiënt met ernstige sepsis in combinatie met een significante hypoperfusie (lactaat > 4 mmol/l) wordt beschouwd in shock te zijn zelfs indien deze patiënt niet voldoet aan de hypotensiecriteria. Normotensieve patiënten met ernstige sepsis en een significante lactaatacidose moeten snel antibiotica en een adequate vochtresuscitatie krijgen alsook hemodynamische controle. (Rello et al., 2017)

Bij meer dan 10% van de patiënten met een lactaat > 2 mmol/l veroorzaakt de hyperlactatemie een negatieve uitkomst zoals een verblijf op de intensieve zorgen van minstens 72u of in hospitaal overlijden. (Shetty et al., 2018)

Lactaat wordt ook gebruikt als een prognostische marker, een indicator voor de ernst van sepsis. Het niet kunnen klaren van lactaat in het bloed, kan wijzen op een nakende dood. Bij sepsis kan een verhoogd lactaatniveau te wijten zijn aan een veranderde klaring, overproductie of een combinatie van beide. Een hoog lactaatniveau kan dus wijzen op een orgaan disfunctie, aangezien de klaring hiervan afhankelijk is van de lever- en nierfunctie. (Rello et al., 2017)

Recente studies van Leite et al., Haas et al., Choi et al. suggereren zelfs dat lactaat een immunosuppressief effect kan hebben in zijn lokale omgeving. Voor de activering van immuuncellen is een aërobe glycolytische stofwisseling nodig welke lactaat produceert. (Nolt et al., 2018)



Figuur 15 Potentiële rol van verhoogd lactaat in de regulatie van de immuuncel functie (Nolt et al., 2018)

Veneuze naar arteriële koolstofdioxide drukverschil (ΔpCO_2)

Het anaëroob metabolisme is cruciaal in de pathofysiologie van septische shock. Patiënten met sepsis kunnen gemonitord worden aan de hand van lactaat en ΔpCO_2 . Koolstofdioxide (CO_2) wordt geproduceerd in weefsels tijdens de aërobe en anaërobe stofwisseling. Tijdens de aërobe stofwisseling wordt de hoeveelheid geproduceerde CO_2 bepaald door het basale metabolisme en het ademhalingsquotiënt. Tijdens de anaërobe stofwisseling wordt CO_2 dan weer geproduceerd uit bicarbonaat dat zure metabolieten buffert. Omdat CO_2 ongeveer 20 keer beter oplosbaar is dan zuurstof, is het waarschijnlijker dat deze buiten

de ischemische weefsels beschikbaar is voor de veneuze stroom. Dit maakt dat CO₂ een gevoelige marker is voor hypoperfusie. Het is daarom dat de meting van $\Delta p\text{CO}_2$ een goede marker lijkt voor een correcte microcirculatie en een goede prognostische indicator voor septische shock omdat het een index van weefseloxygenatie geeft. $\Delta p\text{CO}_2$, hetzij uit gemengd of centraal veneus bloed, wordt beschouwd als een predictieve factor voor de capaciteit van het cardiovasculaire systeem om de CO₂ geproduceerd in perifere weefsels te elimineren. Hoeveelheden boven 6 mmHg binnen de eerste 24 uur bij ernstig zieke patiënten worden geassocieerd met een slechte afloop. Het nut van deze parameter moet echter nog worden onderzocht. (Rello et al., 2017)

Trombocyten

Hematologisch falen komt vaak voor bij patiënten met septische shock. Trombocytopenie (< 50 000/L) is een sterk negatieve prognostische marker bij sepsis patiënten. Dit zou het gevolg zijn van de activering en verbruik van trombocyten. Verschillende markers voor trombocytfunctie werden gesuggereerd als biomarkers voor sepsis. Er werd aangetoond dat deze correleren met de ernst van de ziekte. (Greco, Lupia, Bosco, Vizio, & Montrucchio, 2017)

Trombocyten spelen een belangrijke rol bij hemostase en coagulatie. Hoewel hemorragische complicaties tijdens sepsis eerder zeldzaam zijn en zelden leiden tot de dood, is er toch aandacht besteed aan hun rol gericht op het immuunsysteem. Trombocyten zijn in staat om cytokines vrij te geven, leucocyten te recrutereren, hebben een interactie met bacteriën en het endotheel en dragen bij tot de vorming van microthrombi. Deze mechanismen zijn flexibel en beschermend in een situatie van een lokale infectie, maar worden ontregeld en "maladaptief" tijdens sepsis, wat bijdraagt aan orgaanschade. (Greco et al., 2017)

Geactiveerde trombocyten staan in wisselwerking met andere cellen via twee hoofdmechanismen; expressie van receptoren op het celoppervlak en het vrijkomen van cytoplasmatische korrels die immunomodulerende proteïnen bevatten. (Greco et al., 2017)

De hechting tussen trombocyten en endotheel en trombocyten-leucocytenaggregatie dragen bij aan de vorming van microthrombi in de kleine vaten. De betrokken cellen geven cytokinen en chemokinen vrij en zorgen zo voor een verdere cellulaire rekrutering. Deze pathologische zelfvoorzienende disfunctie resulteert in een septische shock. De vorming van microthrombi in de vaten veroorzaakt door de ontstekingsreactie en de daaropvolgende rekrutering van immuuncellen en trombocyten staat bekend als Immunotrombose. Dit draagt bij aan microvasculaire disfunctie en is een kenmerk van orgaanschade bij sepsis. (Greco et al., 2017)

Capillairen, arteriolen, venen en microlymfvaten maken allemaal deel uit van het microvasculair netwerk. Bij sepsis, zelfs wanneer de orgaanperfusie behouden blijft, zijn er vlekkerige gebieden van verminderde zuurstoftoevoer en -afvoer en functioneel shunting aangetoond. (Greco et al., 2017)

Leukocyten en trombocytenrekrutering, intravasculaire stolling, endotheel schade, verlies van surfactant, oxidatieve stress zijn allemaal mechanismen die mede ernstige longschade verzaken bij sepsis. Post mortem biopsies van patiënten die stierven met ARDS hebben een overmaat aan trombocyten en neutrofielen aangetoond in de pulmonale bloedvaten. De literatuur beschrijft verschillende rollen voor trombocyten in de pathogenese van ARDS. Er werd aangetoond dat uitputting van de trombocyten correleert met een verminderde rekrutering van neutrofielen en dat een verhoogde hoeveelheid trombocyten correleert met een verhoogde neutrofiële activering. (Greco et al., 2017)

3.1.6 Screeningstools

Zoals eerder aangehaald is het snel herkennen en behandelen van sepsis van levensbelang. Eerder werd aangehaald dat het herkennen van sepsis een uitdaging kan zijn. Een andere moeilijkheidsfactor is dat er geen sluitende diagnostische methoden zijn om sepsis vast te stellen. Er is geen enkele methode die de diagnose sepsis precies kan aantonen. Screeningstools geven alleen een vermoeden aan. (Hanrath & Hamel, 2017; Rudd et al., 2018) Het gebruik van screeningstools kan helpen bij het vroeg identificeren van patiënten met sepsis, wat resulteert in een vroege start van een effectieve en volledige behandeling (Brink et al., 2019; Rhodes et al., 2017). Dit vereist screeningstools met een hoge sensibiliteit om onderbehandeling van sepsis te voorkomen (Brink et al., 2019; van der Woude et al., 2018). Walters (2018) adviseert sepsis-screening in triage bij alle patiënten met een vermoedelijke infectie. Sepsiscreening is in verschillende studies in verband gebracht met een verminderde mortaliteit (Rhodes et al., 2017). Tot er een definitieve diagnostische test voor sepsis is, zullen klinici moeten vertrouwen op de hulpmiddelen die er zijn en een waakzaam oog hebben om patiënten te helpen redden (Director of Quality, Society of Critical care Medicine, ,emailbericht, 4 februari 2020).

3.1.6.1 SIRS

Zoals eerder beschreven wordt SIRS gekenmerkt door een cluster van symptomen die worden veroorzaakt door een inflammatoire respons dat al dan niet het gevolg is van een infectieus proces (Makic & Bridges, 2018). De SIRS-criteria worden weergegeven in tabel 8.

Tabel 8 SIRS-criteria (van der Woude et al., 2018)

SIRS-criteria (≥ 2)	Lichaamstemperatuur $> 38,0$ °C of $< 36,0$ °C
	Hartslag > 90 /min
	Ademhalingssnelheid van > 20 ademhalingen/min of PaCO_2 van $< 4,3$ kPa
	Witte bloedcellen telling van < 4000 cellen/ mm^3 of > 12.000 cellen/ mm^3 of 10% onrijpe banden

SIRS is bekritiseerd omdat deze te gevoelig is, terwijl het ontbreekt aan specificiteit bij het herkennen van sepsis en is daarom geen ideaal screeningsinstrument (Brink et al., 2019). Uit een studie waar SIRS, qSOFA en NEWS vergeleken werden, had SIRS de hoogste sensitiviteit en de laagste specificiteit. (Brink et al., 2019) Vele ziekenhuizen gebruiken de SIRS-criteria nog steeds (Hanrath & Hamel, 2017). Vooral tachypnoe geldt als de meest betrouwbare en onafhankelijke voorspellende parameter. Maar toch zijn de SIRS-criteria niet meer alleen leidend. Door de vernieuwde definitie van sepsis in 2016 en de introductie van de Sequential organ failure assesment-score (SOFA). (Hanrath & Hamel, 2017) Sommige ziekenhuizen gebruiken de SIRS-criteria nog om de sepsis vast te stellen op de spoedgevallendienst. Dit is te verklaren door de bezorgdheid van artsen dat de strenge selectie van qSOFA-score kan leiden tot onderbehandeling bij sepsis met als gevolg een verhoging van het sterftcijfer. (van der Woude et al., 2018) De task force benadrukt dat de SIRS-criteria nog steeds nuttig kunnen zijn voor identificatie van een infectie (Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). SIRS-criteria gebruiken om patiënten met een infectie te identificeren in plaats van een patiënt met sepsis te labelen kan helpen om een meer kritische klinische evaluatie van de patiënt te eisen, waardoor overdiagnose en mogelijke overbelasting bij laboratoriumonderzoeken en therapeutische interventies wordt vermeden. (Salomao et al., 2019) Aangezien sepsis moeilijk te onderscheiden is en shock duidelijker is, blijft de SSC overwogen voor een op SIRS-gebaseerde screeningstool voor sepsis (Director of Quality, Society of Critical care Medicine, emailbericht, 4 februari 2020).

3.1.6.2 SOFA

Een vaak gebruikte screeningstool voor het identificeren van sepsis en septische shock is de SOFA-score (Rello et al., 2017). Zoals eerder vermeld hebben de internationale consensusdefinities van sepsis en septische shock geleid tot het gebruik van de SOFA-score (Garbero et al., 2019; Hanrath & Hamel, 2017). SOFA, die het meest gebruikt wordt

op intensieve zorgen, is effectief in het kwantificeren van de ernst van orgaanfunctie en morbiditeit en het inschatten van het mortaliteitsrisico (Garbero et al.,; Hanrath & Hamel, 2017; Makic & Bridges, 2018; Rello et al., 2017). Het maakt gebruik van parameters om disfunctie of falen van de belangrijkste organen als gevolg van sepsis te identificeren (Hanrath & Hamel, 2017; Rello et al., 2017). Het werkt namelijk op basis van de sequentiële analyse van de ademhaling, de stolling, de lever, het cardiovasculaire, het nier- en centrale zenuwstelsel, waarbij de ontregeling van de organische disfunctie wordt geëvalueerd. (Garbero et al., 2019; Hanrath & Hamel, 2017). Om de SOFA te kunnen berekenen zijn volgende laboratoriumwaarden nodig: bilirubine, creatinine, stollingswaarden en arteriële bloedgasen (Makic & Bridges, 2018).

De SOFA-score varieert van 0 tot 24, met een maximum van 4 punten toegekend aan elk van de 6 variabelen die uiteindelijk de functionaliteit van de cardiovasculaire, nier-, ademhalings-, lever-, stollings- en neurologische systemen vertegenwoordigen. (Garbero et al., 2019; Hanrath & Hamel, 2017) De scores per orgaansysteem worden bij elkaar opgeteld: hoe hoger de SOFA-score, hoe groter het risico op overlijden (Hanrath & Hamel, 2017). Bij sepsis moet er sprake zijn van een SOFA-score met tenminste twee punten (Garbero et al., 2019; Hanrath & Hamel, 2017).

Orgaanfunctie wordt weergegeven door een toename van ten minste twee punten van de sequentiële (sepsis-gerelateerde) score voor de beoordeling van orgaanfalen (SOFA). De score van Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), die deel uitmaakte van de definitie in Sepsis-1 en -2, is verlaten. (Brink et al., 2019; Garbero et al., 2019) Zo wordt sepsis nu gedefinieerd als de aanwezigheid van een infectie in combinatie met een acute verandering in e SOFA-score van twee punten of meer (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018).

Tabel 9 Sequentiële orgaanfalingsbeoordeling (SOFA) Score 10 (van der Woude et al., 2018)

Orgelsysteem		Score				
		0	1	2	3	4
Ademhaling	<i>PaO2/FiO2 (kPa)</i>	≥ 53.3	< 53.3	< 40	< 26.7	< 13.3
Renaal	<i>Creatinine (μmol/l)</i>	< 110	110-170	171-299	300-440	> 440
Hepatic	<i>Bilirubine (μmol/l)</i>	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Hematologische	<i>Bloedplaatjes x10³/μl</i>	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologisch	<i>Glasgow Coma Score</i>	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Cardiovasculaire		MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 of dobutamine	Dopamine 5.1-15, epinefrine ≤ 0,1 of noradrenaline ≤ 0 ^{1A}	Dopamine > 15 of epinefrine > 0,1 of norepinefrine > 0.1A

AA drenergeermiddelen (g/kg/min) gegeven gedurende minstens 1 uur. MAP = gemiddelde arteriële druk.

De literatuur en de studie die werd uitgevoerd door Garbero et al. heeft een verband aangetoond tussen hogere SOFA-scores en verhoogde sterftcijfers in ziekenhuizen, zowel op de intensieve zorgen als op de spoedgevallendienst. Ondanks de goede prognostische waarde die SOFA aantoont, is het nadeel van deze screeningstool dat 4 van 6 variabelen laboratoriummetingen vereist (Garbero et al., 2019). Deze zijn meestal niet beschikbaar in het triage-gebied van een spoedgevallendienst en zijn tijdrovend. Deze kunnen vertraging geven aan detectie van een septische patiënt met als gevolg vertraging in de behandeling. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Vertragingen bij het starten van de behandeling verslechteren de prognose (Garbero et al., 2019).

Mede omdat de SOFA-score voornamelijk gebaseerd is op biochemische criteria heeft de taskforce het meer klinische qSOFA-screeningstool ontwikkeld dat gebaseerd is op de ademhalingsnelheid, de systolische bloeddruk en een veranderde mentale status. (Garbero et al., 2019; van der Woude et al., 2018).

3.1.6.3 qSOFA

De quick Sequential Organ Failure Assessment (q-SOFA) werd in 2016 geïntroduceerd samen met de nieuwe Sepsis-3-definitie (Brink et al., 2019). De q-SOFA is geen onderdeel van de nieuwe sepsisdefinitie. Het zou de clinici moeten waarschuwen voor patiënten die behoefte hebben aan verdere beoordeling voor orgaanfunctie. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) qSOFA is een eenvoudig instrument voor risicostratificatie dat kan worden gebruikt om patiënten met een hoog risico op sepsis te identificeren (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018). Bij niet ICU-patiënten voorspelt q-SOFA een verhoogd risico op overlijden en een verlengd verblijf op de IC (Crisma center, s.a; Fernando, Rochweg, & Seely, 2018; Hanrath & Hamel, 2017; Makic & Bridges, 2018; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). De voordelen van de q-SOFA zijn dat het gemakkelijk te gebruiken is en dat het de clinicus in staat stelt om risicopatiënten te identificeren in de afwezigheid van laboratoriumwaarden (Makic & Bridges, 2018). De score omvat enkel klinische criteria die gemakkelijk en snel meetbaar zijn (Rello et al., 2017). De q-SOFA is gebaseerd op slechts drie variabelen: systolische bloeddruk, ademhalingsnelheid en de veranderde mentale status (Makic & Bridges, 2018).



Figuur 16 qSOFA (Crisma center, s.a)

De q-SOFA is een aanknopingspunt voor het identificeren van patiënten met een vermoedelijke infectie (Brink et al., 2019). De q-SOFA-score (snelle sepsis-gerelateerde orgaanfalen beoordeling), een vereenvoudigde score op basis van de SOFA-score, wordt weergegeven in tabel 10.

Tabel 10 qSOFA-score (van der Woude et al., 2018)

qSOFA-score (≥ 2)	Ademhalingsnelheid ≥ 22 ademhalingen/min.
	Systolische bloeddruk ≤ 100 mmHg
	Veranderde mentale toestand

De maximale score die kan gescoord worden is drie punten (Brink et al., 2019). Wanneer ten minste twee criteria aanwezig, kan dit wijzen op de aanwezigheid van sepsis (Garbero et al., 2019; Rello et al., 2017). Q-SOFA beoogt het verloop van sepsis te voorspellen en kan sepsis gerelateerde mortaliteit en bijwerkingen voorspellen. Een positieve test geeft een drievoudige tot 14-voudige toename van de ziekenhuissterfte. Er wordt beweerd dat de q-SOFA-score nauwkeuriger is dan SOFA op afdelingen buiten de intensive care, maar het gebruik van q-SOFA op spoedgevallen is twijfelachtig. De auteurs van Sepsis-3 beschouwen q-SOFA ook prompt om mogelijke infecties te identificeren. (Brink et al., 2019) Q-SOFA kan tijdelijk variëren in de diagnose van sepsis en er zijn zorgen geuit over lage gevoeligheid van deze score om te worden gebruikt als een vroege sepsis-screeningstool (Garbero et al., 2019).

In feite is de q-SOFA bedoeld om de SIRS-score te vervangen als een hulpmiddel voor het herkennen van sepsis op de spoedgevallendienst (van der Woude et al., 2018). Uit een studie van Van der wouden et al. waarin SIRS, q-SOFA en MEWS met elkaar vergeleken werd in het classificeren van sepsispatiënten op de spoedgevallendienst, concludeerde men dat er geen grote verschillen in geslacht, leeftijd, comorbiditeit en plaats van infectie tussen patiënten met sepsis of ernstige sepsis geclassificeerd volgens SIRS-, q-SOFA-criteria of MEWS van >5 gevonden. De q-SOFA criteria classificeert een kleinere groep patiënten als septisch in vergelijking met de SIRS of MEWS. Door deze strenge selectie lijkt de q-SOFA-score ongeschikt als hulpmiddel bij het opstellen en behandelen van sepsis op een spoedgevallendienst. (van der Woude et al., 2018)

Op de spoedgevallendienst is een screeningstool nodig met een hoge sensitiviteit voor het voorspellen van orgaanfunctie en sterfte om onderbehandeling te voorkomen (Brink et al., 2019). Uit een studie van van der Wouden et al. bleek q-SOFA niet aan dit criterium te voldoen. Uit een studie waar qSOFA, SIRS en NEWS werden vergeleken op de spoedgevallendienst, gaf qSOFA de hoogste specificiteit en de laagste sensitiviteit weer (Brink et al., 2019). Ook de studie van Garbero et al. (2019) trok de conclusie dat de sensitiviteit van de q-SOFA niet geschikt was om de score te gebruiken als screeningsinstrument voor sepsis en voor een slechte prognose op de spoedgevallendienst. Een ander recente systematische review en gegevens van een meta-analyse toonden ook aan dat de q-SOFA buiten de ICU een slechte sensitiviteit had bij het gebruik als screeningsinstrument op de spoedgevallendienst (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019).

3.1.6.4 MEWS

Modified Early Warning Score (MEWS) wordt normaal gesproken gebruikt voor de vroege herkenning van klinische achteruitgang van gehospitaliseerde patiënten en was oorspronkelijk niet ontworpen voor de herkenning van sepsispatiënten. (van der Woude et al., 2018) Op de spoedgevallendienst is een screeningstool nodig met een hoge gevoeligheid voor het voorspellen van orgaanfunctie en sterfte om onderbehandeling te voorkomen (Brink et al., 2019). Uit een studie van van der Wouden et al. bleek MEWS niet aan dit criterium te voldoen.

Tabel 11 Modified Early Warning Score (MEWS) (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

Score	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3
Respiratory rate/min		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Pulse rate/min		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Systolic blood pressure (mmHg)	≤70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Temperature (°C)		≤35	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	>38.5	
Central nervous system			New confusion/agitation	Alert	React to voice	React to pain	Unresponsive

3.1.6.5 NEWS

NEWS werd in 2012 geïntroduceerd door het Royal College of Physicians in het Verenigd Koninkrijk die een gestandaardiseerde score voor vroege waarschuwing wilde bieden. Deze score wordt gebruikt voor vroege detectie van patiënten met een risico op achteruitgang, maar is niet specifiek voor sepsis. NEWS, zie tabel 7, bestaat uit zeven parameters: ademhalingsnelheid, zuurstofverzadiging, aanvullende zuurstoftoediening, lichaamstemperatuur, systolische bloeddruk, hartslag, AVPU-score. De maximum score is twintig punten. In de praktijk worden grenswaarden van 1-4, 5-6, en > 7, respectievelijk voor laag, gemiddeld en hoog risico gebruikt. NEWS werd voornamelijk ontwikkeld voor gebruik op de afdelingen, maar NEWS werd ook reeds getest voor gebruik op de spoedgevallendienst en de prehospitalsetting. Voor gebruik op de spoedgevallendienst wordt een grenswaarde van > 7 voorgesteld. (Brink et al., 2019)

Tabel 12 National Early Warning Score (NEWS) (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

Physiological parameters	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Oxygen saturations	≤91	92-93	94-95	≥96			
Any supplemental oxygen		Yes		No			
Temperature (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Heart rate/min	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Level of consciousness				Alert			Verbal, Ppain, or unresponsive

In een studie waar qSOFA, SIRS en NEWS vergeleken werden, vertoonde NEWS de tweede beste specificiteit en sensitiviteit weer. Er werd beschreven dat NEWS kan worden gebruikt als een alternatief screeningsinstrument op de spoedgevallendienst voor patiënten met een vermoeden van sepsis die het risico lopen op achteruitgang, multi-orgaanfalen en vervolgens de dood. Uit de studie werd geconcludeerd dat NEWS nauwkeuriger is in het voorspellen van 10- en 30-dagen sterfte dan qSOFA en SIRS bij patiënten die verdacht worden van sepsis op de spoedgevallendienst. (Brink et al., 2019)

De NEWS en MEWS, die gebaseerd zijn op de klinische parameters lichaamstemperatuur, hartslag, ademhalingsnelheid, zuurstofverzadiging, systolische bloeddruk en bewustzijnsniveau, bleken uit recente studie beter haalbaar te zijn voor monitoring en vroege herkenning van septische patiënten op de spoedgevallendienst en buiten de ICU. Recente gegevens lijken erop dat de gevoeligheid van de NEWS-criteria superieur is aan de MEWS- en qSOFA-score. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Het is aangeraden om vroegtijdige waarschuwingssystemen te implementeren. Deze evalueren de hemodynamica, lichaamstemperatuur en mentale toestand bij kritisch zieke patiënten. Op deze manier wordt er getracht om sepsis of de evolutie naar septische shock en MOF te voorkomen. (Marshall, 2016)

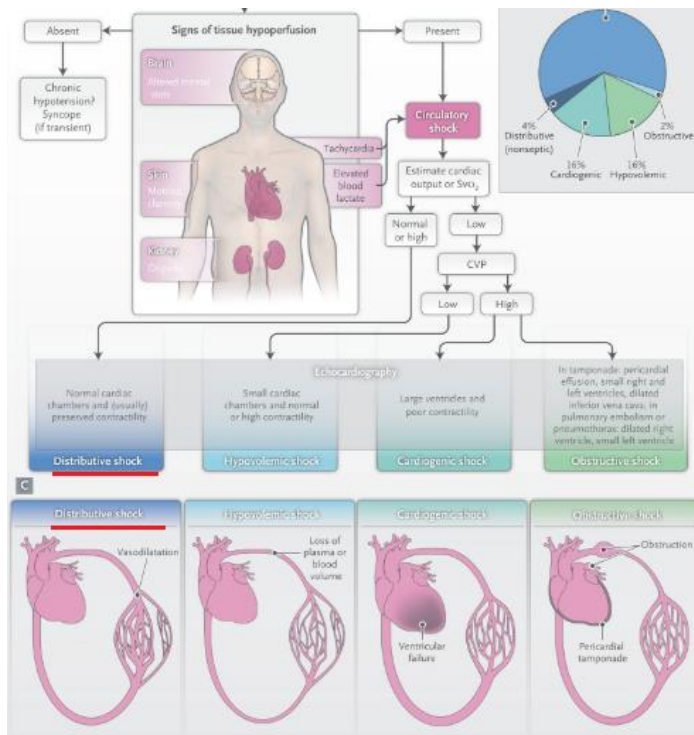
Aanvullende fysieke tekenen die mogelijk verwijzen naar sepsis zijn:

- Pneumonie: dyspnoe, tachypneu en/of purulent sputum.
 - Urineweginfectie (door blaaskatheter): algurie, sterk ruikende troebele urine, pollakisurie (cave: juist niet bij septische shock), buikpijn.
 - Infectie van het centraal zenuwstelsel (meningitis, encefalitis): hevige hoofdpijn, fotofobie, stijve nek en verlaagd bewustzijn, braken.
 - Abdominale infectie (appendicitis, cholecystitis, peritonitis): buikpijn, braken en diarree.
 - Huid en weke deleninfectie (door wonden, huidaandoeningen, infusen): rubor, calor, tumor, dolor, blaasjes, pus.
 - Botinfectie: botpijn, zwelling en roodheid.
- (Hanrath & Hamel, 2017)

3.1.7 Complicaties

3.1.7.1 Septische Shock

Septische shock valt onder de distributieve vorm van shock. Bij distributieve shock wordt het bloed verkeerd verdeeld in het lichaam. Er ontstaat vasodilatatie welke hypotensie veroorzaakt met als gevolg dat het bloed niet meer goed wordt rondgepompt.



Figuur 17 De verschillende shocktoestanden (Vincent & De Backer, 2013)

Septische shock is één van de ernstigste complicaties van sepsis. Meestal is er zowel een ernstige disfunctie van het hart als van de microcirculatie (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017). Het gaat om een ernstige situatie van weefselhypoperfusie veroorzaakt door een systemische ontstekingsreactie. Hierdoor ontstaat een verminderde microcirculatie en cytopathische hypoxie welke op zijn beurt weer een intense hypovolemie, vasodilatatie en hartinsufficiëntie veroorzaakt. De fysiologie van septische shock is te wijten aan toegenomen ongevoeligheid voor vochtverlies, wijziging van de veneuze capaciteit en vasculaire lekkage die resulteert in het genereren van "relatieve hypovolemie". (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

Ondanks therapeutische innovaties blijft de mortaliteit door sepsis zeer hoog. De belangrijkste doodsoorzaken bij deze patiënten zijn refractaire multi-organafalen en hypotensie. Een vroegtijdige start van de behandeling is dus van cruciaal belang, aangezien een vertraging kan leiden tot een multi-organafalen. (Rello et al., 2017) Vloeistofresuscitatie wordt aanbevolen als eerste prioriteit om septische shock te behandelen maar is onvoldoende. Er is ook een continue therapie met vasopressoren noodzakelijk. (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

3.1.7.2 Multi-organafalen

Bij lokale infecties wordt de focus gecontroleerd door een normale ontstekingsreactie van de gastheer. Wanneer deze reactie echter ontregeld is, leidt dit tot uitval van de macro- en microcirculatie waardoor enkelvoudig of multi-organafalen (MOF) ontstaat. De longen, nieren en het cardiovasculair systeem zijn de meest aangetaste organen bij sepsis en septische shock. (Berg & Gerlach, 2018) De ernst van de orgaan disfunctie heeft een prognostische waarde en in de praktijk wordt deze vaak geclassificeerd a.d.h.v. de SOFA score (Greco et al., 2017).

3.1.7.3 Acute Respiratory Distress Syndrome

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) wordt gedefinieerd als hypoxemie in combinatie met bilaterale infiltraten zichtbaar op een thoraxfoto, welke niet verklaard kunnen worden door hartfalen (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017). ARDS is een van de ernstigste complicaties van sepsis en wordt gekenmerkt door een

verhoogde alveolair-capillaire barrièrepermeabiliteit, longoedeem en ernstig hypoxemie. Deze patiënten hebben vaak nood aan invasieve mechanische ventilatie. De standaard therapie omvat dan ook longprotectieve ventilatie zodat longtrauma's die ontstaan door een te hoge druk in de alveolen kunnen gereduceerd worden. Dit soort barotrauma is gecorreleerd met een verhoogde ontsteking en een slechtere prognose. Leukocyten en trombocytenrecrutering, intravasculaire stolling, endotheliale schade, verlies van surfactant, oxidatieve stress, zijn allemaal mechanismen die ernstige longschade bij sepsis patiënten veroorzaken. Post mortem biopsies van overleden ARDS patiënten hebben een overmaat aan trombocyten- en neutrofielenafzetting in de pulmonale vaten aangetoond. (Greco et al., 2017)

3.1.7.4 Diffuse intravasale stolling

Ongeveer 80% van alle septische patiënten heeft een zekere mate van coagulopathie (Greco et al., 2017). Diffuse intravasale stolling (DIS) is een aandoening waarbij er sprake is van een ongecontroleerde systemische activering van de stollingscascade die leidt tot stollingsfactorconsumptie en microvasculaire trombose. Enkele mogelijke complicaties zijn onder andere trombotische en hemorrhagische gebeurtenissen. (Greco et al., 2017; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017) Tot nu toe is er nog geen specifieke behandeling vastgesteld en het behandelen van een DIS-complicatie kan zeer uitdagend zijn in acute fases van sepsis. Dit maakt dat het sterftecijfer erg hoog is. Verschillende antistollingsbehandelingen zijn bestudeerd in klinische studies zonder enige verbetering in het sterftecijfer. Trombocyten spelen een belangrijke rol in de normale hemostase en stabiliseren het stolsel op endotheelniveau. Tijdens de ontstekingsfase fungeren de trombocyten als versterkers voor de activering van de stollingsfactor en celrekrutering. (Greco et al., 2017)

3.1.7.5 Acute nierinsufficiëntie

Acute nierinsufficiëntie is een veel voorkomende complicatie van sepsis welke wordt veroorzaakt door leucocyteninfiltratie in de nieren. P-selectine is betrokken bij het recrutereren van leucocyten. Door deze infiltratie te verminderen, vermindert ook het nierletsel. Dit is mogelijk door P-selectine te blokkeren door neutrofielen te recrutereren. (Greco et al., 2017) Kenmerkend voor deze aandoening is een verminderde urineproductie en een stijging van de serumcreatinineconcentratie. Vaak is nierfunctievervangende therapie noodzakelijk. (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)

3.1.7.6 Cardiomyopathie

Bij ongeveer 80% van de septische patiënten werd een sepsis geïnduceerde hartafwijking aangetoond welke vaak geneest binnen 7 tot 10 dagen. (Greco et al., 2017)

3.1.7.7 Andere

Ook de hersenfunctie kan aangetast zijn wat zich uit in coma of delier. Tot slot zijn ileus en relatieve bijnierschorsinsufficiëntie bekende complicaties van sepsis. (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)

3.1.8 Klinische restverschijnselen

Sepsis eindigt niet op het einde van het ziekenhuisverblijf. Veel sepsis overlevenden lijden onder de gevolgen van sepsis gedurende de rest van hun leven. Mogelijke restverschijnselen zijn verdriet, slikfunctiestoornissen, spierzwakte, depressie, slaapproblemen, slecht geheugen, concentratiemoeilijkheden, vermoeidheid. (Day, 2020)

Na een ziekenhuisopname voor sepsis neemt het vermogen van een patiënt om zelfstandig te functioneren vaak af. Patiënten die behandeld worden voor sepsis ontwikkelen doorgaans één tot twee nieuwe beperkingen van de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL's), zoals het onvermogen om zelfstandig geld te beheren of

zichzelf te wassen. De oorzaken van deze functionele achteruitgang zijn multifactorieel. Patiënten ontwikkelen vaak fysieke zwakte na een levensbedreigende ziekte. Dit kan te wijten zijn aan myopathie, neuropathie, cardio-respiratoire stoornissen, cognitieve stoornissen, of een combinatie van deze aandoeningen. Slikproblemen komen vaak voor en kunnen het gevolg zijn van spierzwakte of neurologische schade. Bij patiënten die uit de intensieve zorgen eenheid worden ontslagen, hebben patiënten met sepsis meer kans op aspiratie. De fysieke functie verbetert meestal na ontslag in het ziekenhuis maar blijft vaak onder de populatienormen en keert vaak niet terug naar het presepsisniveau. (Prescott & Angus, 2018)

Eerder werd al beschreven dat patiënten ten gevolge van sepsis neurologische schade kunnen oplopen. Dit kan veroorzaakt worden door verschillende mechanismen, zoals onder andere cerebrale ischemie, metabole stoornissen en neuropathieën. Patiënten hebben vaak last van delirium en bewustzijnsstoornissen. Na een ziekenhuisopname kunnen patiënten langdurig problemen ondervinden van het geheugen, aandachtstoornissen en problemen met spreekvaardigheid. Andere vaak voorkomende mentale gezondheidsproblemen zijn angst en depressie. (Prescott & Angus, 2018; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)

Algemeen kan dus gesteld worden dat patiënten gevoeliger zijn voor achteruitgang van de gezondheid na het herstel van sepsis. Sepsis speelt een rol bij de ontwikkeling of verergering van chronische medische aandoeningen, zoals bijvoorbeeld cardiovasculaire aandoeningen, acuut nierfalen en verergering van chronische obstructieve longaandoeningen. (Prescott & Angus, 2018)



Figuur 18 Klinische restverschijnselen (Globalsepsisalliance, s.a)

3.1.9 Preventie

Sepsis is wereldwijd de belangrijkste vermijdbare doodsoorzaak. De beste manier om sepsis te voorkomen is in de eerste plaats om besmetting te voorkomen. Dit kan door vaccinatie, zuiver water, een goede handhygiëne, voorkomen van ziekenhuisinfecties, een veilige bevalling en bewustwording. (Day, 2020; Marshall, 2016) Preventie is gebaseerd op het verminderen van het aantal infecties, voornamelijk bij de meest voorkomende risicogroepen. Deze preventie omvat onder andere vaccinaties, goede hygiëne, behoudt van mobiliteit, goede voedingstoestand en een goede behandeling van wondinfecties. (Hotchkiss et al., 2017) Vaccinatie tegen griep, pneumonie of tegen eender welke infectie draagt bij tot de preventie van sepsis (Center for Disease Control and Prevention, s.a). Preventie in-hospitaal is moeilijker aangezien deze patiënten reeds kwetsbaarder zijn wegens ziekte en de omgeving meer ziekteverwekkers bevat. Hier wordt de preventie gebaseerd op het beperken van de ligduur, de frequentie en duur van invasieve procedures



Figuur 19 Preventie redt levens (Globalsepsisalliance, s.a)

alsook het toepassen van een goede handhygiëne, het gebruik van antimicrobiële materialen en het regelmatig verwisselen van katheters. De patiënt moet continu bewaakt worden en er is een onmiddellijke interventie nodig om sepsis en de evolutie naar septische shock en MOF te voorkomen. (Hotchkiss et al., 2017)

3.1.10 Triage

Vroege herkenning en start van de behandeling van sepsis is van cruciaal belang voor de outcome van de patiënt. Dit maakt dat er tijdens de triage van patiënten altijd een sepsis screening moet ingevuld worden door de verpleegkundigen. (Walters, 2018) Het komt echter vaak voor dat sepsis niet tijdig wordt vastgesteld omdat verpleegkundigen en artsen moeite hebben met het herkennen van de signalen en symptomen omtrent sepsis (Hanrath & Hamel, 2017).

Walters (2018) beschreef dat verpleegkundigen voldoende kennis moeten hebben over sepsis en verloop hiervan. Een goede ontwikkeling is enkel mogelijk met een goede vorming. In dit geval betekent dit een kwalitatieve opleiding over sepsis (signalen, symptomen, risicogroepen, behandeling, enz. Een goede educatie zal helpen om het bewustzijn omtrent deze aandoening te verhogen. (Walters, 2018)

Op de spoedgevallendienst is sepsis een veelvoorkomende presentatie. Dit maakt dan ook dat screening naar sepsis bij patiënten noodzakelijk is op het triage niveau. (Walters, 2018) Door bij patiënten, die zich aanmelden op de spoedgevallendienst, te screenen naar signalen en symptomen van sepsis wordt het stellen van de juiste diagnose en bijhorende behandeling gemakkelijker (Cecconi et al., 2018). De triage op de spoedgevallendienst is dan ook de meest kritische moment in het herkennen van sepsis en is het eerste deel van een differentiële diagnose. Daarom is het essentieel dat elke screeningstool ontworpen om hulp te bieden tijdens het triëren, zorgt voor een snelle en betrouwbare identificatie. (Chamberlain et al., 2015) Verpleegkundigen moeten de screeningstools en behandelingsbundels kennen zodat deze correct en efficiënt gebruikt kunnen worden. Hierdoor kunnen veel levens gered worden. Tijd is van essentieel belang bij sepsis! (Walters, 2018) De screeningtools werden reeds uitgebreid besproken.

Een vroege screening en snelle herkenning leidt tot een snellere start van verscheidene opdrachten en protocollen voor laboratoriumwerk, resuscitatie en antibioticatherapie (Walters, 2018).

In een vroeg stadium is het vaak moeilijk om sepsis te herkennen, maar het kan zich wel snel ontwikkelen. Tijdens triage is het belangrijk om aandacht te hebben voor risicogroepen en de vitale paramaters correct te beoordelen. Andere belangrijke signalen die niet genegeerd mogen worden zijn verwardheid, tachypneu en tekenen van shock (zoals hypotensie). (Olijslagers, Loots, Bles, Giesen, & van Zanten, 2018)

De ademhalingsfrequentie is het belangrijkste vitale teken, net omdat de normale waarden hiervan geschonden worden nog voor er andere vitale parameters veranderen. Verder is deze vitale parameter een kernonderdeel van alle vroegtijdige

waarschuwingsscores (EWS) of “track-and-triggersystemen”. Veel ziekenhuizen maken gebruik van deze scores om de achteruitgang van patiënten te identificeren en een passende reactie te vragen, zoals bijvoorbeeld extra controles, monitoring, het waarschuwen van het Rapid Response Team (RRT) of een transfer naar Intensieve Zorgen. (Loughlin et al., 2018)

De ademhalingsfrequentie is echter, ondanks sterk bewijs dat afwijkingen in ademhalingsfrequentie een vroege predictor kan zijn van snelle achteruitgang bij patiënten, de meest onnauwkeurig gemeten en geregistreeerde parameter. Enkele mogelijke redenen hiervoor zijn gebrek aan inzicht betreffende het belang van deze parameter, tijdsdruk, moeilijkheid om het te meten in vergelijking met andere parameters. (Loughlin et al., 2018)

Sidebar 1. Why Is Respiratory Rate Poorly Acquired and Recorded?
<ul style="list-style-type: none"> • Inaccurate respiratory rate determinations on non-ICU patients. Hospital EHR respiratory histograms surveyed do not have a normal distribution (skewed to a narrow range of 16–20 breaths/minute) with predominantly even numbers, reflecting “guesstimated” values. • It is time consuming and difficult. Accurate respiratory rate acquisition is not easy to do and is often performed by the least trained staff. • Knowledge deficit. Clinicians and hospital decision makers are generally unaware of the importance of accurate and prompt respiratory rate measurement. • Absence of hospital audits or compliance measures. This results in a lack of motivation to get respiratory acquisition right. • Laissez-faire institutional culture regarding accuracy of vital sign acquisition. Results in a de-emphasis of respiratory rate as well as other vital signs.
EHR, electronic health record.

Figuur 20 Redenen onnauwkeurige meting en registratie (Loughlin et al., 2018)

Sidebar 4. Key Points: Importance of Accurate Respiratory Rate Measurements
<ul style="list-style-type: none"> • Respiratory rate is the sentinel vital sign of early clinical decline. • All early warning scores significantly weight respiratory rate to detect early deterioration. • Accurate and prompt detection of new respiratory rate abnormalities on general ward patients will improve early warning scores and reduce failure to rescue and its associated suffering, mortality, and cost.

Figuur 21 Belang van accurate meting ademhalingsfrequentie (Loughlin et al., 2018)

Als een persoon een infectie heeft en er is klinische bezorgdheid voor mogelijke sepsis, voer dan een gestructureerde beoordeling uit met behulp van de voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek om het risico op ernstige ziekte of overlijden door sepsis te beoordelen. Wees alert op veranderingen in gedrag, in het bijzonder een nieuwe verandering van mentale toestand, zijn een sterke risicofactor voor sterfte. Verhoogde ademhalingsnelheid wordt geassocieerd met een slecht resultaat voor de patiënt en een slechte diagnose van de infectie, vooral omdat pneumonie een veelvoorkomende oorzaak is van sepsis. Extreme waarden van bloeddruk zijn een reden tot klinische bezorgdheid. Bloeddruk moet echter geïnterpreteerd worden in de context van de eerdere bloeddruk van een persoon als deze bekend is. Tachycardie is een risicofactor voor ernstige infecties, sepsis, voor opname op de intensieve zorgenafdeling en voor sterfte. Koorts kan een risicofactor zijn voor sepsis, hoewel sommige studies aantoonde dat een groot deel van de patiënten met sepsis geen temperatuur had, dit met name oudere mensen, mensen die een kankerbehandeling krijgen en degene die ernstig ziek zijn met sepsis hebben minder kans om een verhoogde temperatuur te ontwikkelen. Een gemarmerd uiterlijk en cyanose van de huid, de lippen of de tong zijn markers met een hoog risico op ernstige ziekte of overlijden. (Freitag et al., 2016)

Bij patiënten die met sepsis opgenomen worden is de ernst van hun ziekte niet altijd direct duidelijk. Een levensbedreigende infectie kan gemakkelijk over het hoofd worden gezien. (Brink et al., 2019) De eerste parameters in triage kunnen een vals veilig gevoel geven. Wees ervan bewust dat patiënt goed kunnen zijn bij triage maar zeer snel kunnen achteruit gaan in de box. Het is uiterst belangrijk parameters te blijven beoordelen!

Zoals eerder aangehaald is een pneumonie de meest voorkomende oorzaak die leidt tot sepsis (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018; Freitag et al., 2016; Rello

et al., 2017). Hoesten en thoracale pijn kunnen zich samen met algemene symptomen zoals koorts en vermoeidheid voordoen (Sepsis Alliance, s.a.). Longauscultatie kan in de triage een meerwaarde zijn om een pneumonie vast te stellen. De aanwezigheid van bronchiaal ademgeruis over de perifere longvelden zijn te horen bij aandoeningen waarbij de alveoli zijn gevuld met ontstekingsinfiltraat en de ademwegen open zijn zoals bijvoorbeeld bij een pneumonie. De aanwezigheid ervan verhoogt de kans op een pneumonie, toch is bronchiaal ademgeruis lastig te beoordelen. De aanwezigheid van afgenomen en verzwakt ademgeruis verhoogt de kans op een pneumonie. Crepetaties duiden op het openspringen van luchtwegen. Fijne, hoogfrequente crepetaties als gevolg van het openspringen van de kleinere luchtwegen en grove, laagfrequente crepetaties als gevolg van een onderbroken luchtstroom in de grotere luchtwegen. De aanwezigheid van crepetaties vergroot de kans op aanwezigheid van een pneumonie. (De Jongh & Thiadens, 2011)

Besteed bijzondere aandacht aan de zorgen die de patiënt en de familie of verzorgers uiten, zoals een verandering van het gebruikelijk gedrag. Wees extra voorzichtig als mensen geen goede geschiedenis kunnen geven, zoals mensen met een andere taal of met communicatieproblemen. Beoordeel mensen met een vermoedelijke infectie en identificeer:

- de mogelijke besmettingsbron;
- factoren die het risico op sepsis verhogen;
- alle tekenen die een indicatie zijn voor klinische zorg, zoals nieuwe beginnende afwijkingen in gedrag, circulatie of ademhaling.

Gebruik een gestructureerde set van observaties om mensen in een face-to-face omgeving te beoordelen om risico's te stratificeren als er sprake is van klinische bezorgdheid en sepsis wordt vermoed. Overweeg het gebruik van een vroege waarschuwingsscore, welke eerder besproken werden, om mensen met een vermoedelijke sepsis in een acute ziekenhuisomgeving te beoordelen. (Freitag et al., 2016)

Hoewel de meeste mensen met een infectie geen sepsis hebben en ook niet zullen ontwikkelen, kunnen niet-specifieke symptomen leiden tot een late herkenning van mensen die mogelijk sepsis hebben. Daarom zou het nuttig zijn dat verpleegkundigen "THINK SEPSIS" en symptomen en tekenen van mogelijk orgaanfalen herkennen wanneer ze iemand met een infectie beoordelen. (Freitag et al., 2016)

3.1.11 Literatuur versus dagelijkse praktijk

In dit onderdeel wordt er kort besproken wat de overeenkomsten en/ of verschillen zijn van de literatuur met de dagelijkse praktijk, uit eigen ervaring. De vergelijking zal gemaakt worden met twee verschillende spoedgevallendiensten in de provincie Antwerpen.

Op de eerste spoedgevallendienst verloopt er veel zoals aangeraden door de literatuur. Binnen het ziekenhuis is er een multidisciplinaire werkgroep werkzaam (sepsis team). Deze werkgroep is onder andere verantwoordelijk voor de uitwerking en implementatie van protocollen onderbouwd aan de hand van de recentste literatuur. Wetenschappelijke onderzoeken en nieuwe literatuur worden goed opgevolgd en zo nodig zullen er wijzigingen worden toegepast.

Een patiënt die zich aanmeldt wordt eerst aan het onthaal ingeschreven. Daarna wordt hij/zij getrieerd door de triageverpleegkundige. Parameters worden genomen (hartslag, bloeddruk, temperatuur en saturatie) en genoteerd in het verpleegkundige dossier. Longauscultatie, wat een meerwaarde kan zijn, wordt echter niet uitgevoerd. De temperatuur wordt tympan gemeten. Volgens Gijssels (2016) is de tympan meting geschikt voor een eerste screening op de spoedgevallendienst. Na het nemen van de parameters wordt er een korte anamnese afgenomen en genoteerd, vervolgens zal er een sepsis screening gebeuren welke gebaseerd is op de screening van de SSC. Eén afwijkende parameter plus het vermoeden van een mogelijke infectie en/of een veranderde mentale status geeft een positieve sepsis screening. Elke positieve screening wordt gemeld aan de

verantwoordelijke arts en verpleegkundige. sepsis protocol, 1-uurs bundel, wordt onmiddellijk gestart met de triage tijd als time zero.

Dit protocol houdt in:

- Lactaatmeting (arterieel of veneus) met bloedgastoestel op spoed.
- Uitgebreide bloedname inclusief hemoculturen (minimum 2 sets) voor toediening antibiotica.
- Toediening breedspectrum antibiotica.
- Indien hypotensie of lactaat > 4 mmol/l wordt er een vochtbolus van 500 ml crystalloïden toegediend (preferentieel wordt Plasmalyte afgewisseld met NaCl 0.9%). De richtlijn is dat er kan toegediend worden tot 30 ml/kg. Na elke vochtbolus moet de volumestatus en weefselperfusie gecontroleerd worden door één of meerdere van de volgende opties:
 - Controle vitale parameters (Bloeddruk, hartritme, MAP)
 - Passive leg raise
 - Bedside cardiovasculaire echo
- Om een MAP van > 65mmHg te behouden, kan tijdens of na de vochtbolus vasopressie gestart worden (preferentieel noradrenaline IV continu).
- Verder worden er nog andere onderzoeken gepland afhankelijk van de kliniek zoals extra culturen (bijvoorbeeld urine), RX thorax, echo, CT,...

Vaak worden de vochtbolussen ook toegediend op geleide van het lactaat, dit wordt echter niet aangehaald in het protocol.

Ondanks dat het protocol binnen deze afdeling wordt toegepast, zijn er toch enkele pijnpunten. Eén van de te meten vitale parameters is de ademhalingsfrequentie. Heel vaak komt het voor dat deze niet of niet correct gemeten is. Ook de toediening van antibiotica binnen het uur is vaak iets dat niet haalbaar is. Minder dan de helft wordt binnen het uur toegediend. Ondanks een sepsisprotocol en dat dit binnen deze afdeling erg benadrukt wordt, is het dus niet altijd haalbaar om de handelingen conform protocol uit te voeren. Tekort aan personeel, hoge werkdruk zijn zeker één van de voornaamste oorzaken.

In de literatuur wordt ook erg de nadruk gelegd op vorming. Dit is zeker en vast nog een werkpunt, ondanks dat er een protocol geïmplementeerd is en de sepsis screening zeer vaak benadrukt wordt, is er geen extra sepsis opleiding voorzien voor verpleegkundigen.

Op de tweede spoedgevallendienst is geen sepsis protocol en sepsis screening geïmplementeerd. De patiënten worden getrieerd aan de hand van het Manchester Triage Systeem. Ademhalingsfrequentie, welke in de literatuur als de belangrijkste vitale parameter naar voor komt, wordt niet expliciet geteld maar er wordt wel geobserveerd naar een versnelde ademhaling. Temperatuur wordt in triage tympaan gemeten, nadien wordt deze bij een eventuele hercontrole in de box axillair gemeten. Volgens de literatuur is de axillaire meting echter de slechts mogelijke methode omdat deze enkel een meting geeft van de huidtemperatuur en niet van de kerntemperatuur. Een longauscultatie wordt ook hier niet uitgevoerd. De triageverpleegkundige zet bepaalde orders in de computer voor de verpleegkundige van de box bijvoorbeeld bloedname, bloedgas, bij koorts hemoculturen en urinecultuur. Hier is er geen bloedgastoestel op de afdeling. Er moet dus gewacht worden op de resultaten van het labo. Het labo geeft wel voorrang aan de stalen die van de spoedgevallendienst komen. Antibiotica en vochttoediening wordt gestart na order van de arts. Vochtresuscitatie wordt opgevolgd aan de hand van de bloeddruk, MAP, hartritme en het lactaat. Opleidingen en extra vorming rond sepsis worden ook op deze dienst niet voorzien.

Uit bovenstaande kan zeker afgeleid worden dat er in de praktijk nog veel ruimte is voor verbetering. Vaak wordt sepsis nog te vaak onderschat.

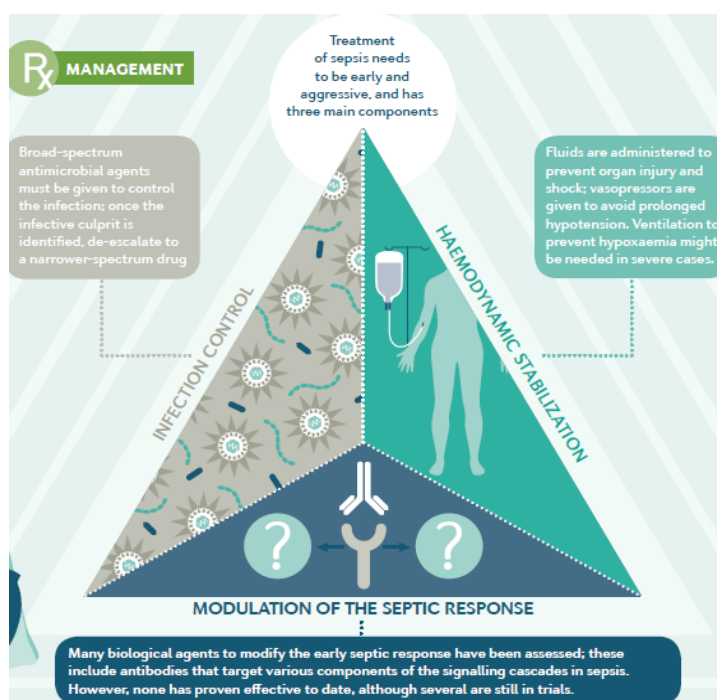
3.2 Welke handelingen uitvoeren om sepsis te behandelen

3.2.1 Behandeling

De behandeling van sepsis en septische shock moet worden uitgevoerd als een medisch noodgeval (Cecconi et al., 2018). TIJD IS CRUCIAAL! Snelle herkenning, vroege resuscitatie, vroege antibiotica en eliminatie van de bron van infectie zijn dus de belangrijkste componenten voor het leveren van hoogwaardige sepsiszorg. Vroege en optimale hemodynamische resuscitatie is cruciaal. Zowel te weinig als te veel vochtresuscitatie kan leiden tot een ongunstige uitkomst voor de patiënt. Evaluatie van de volumestatus en respons van de patiënt is de hoeksteen voor het beheer van sepsis op de spoedgevallendienst. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Veel studies hebben aangetoond dat vertraagde resuscitatie het verband houdt met een verhoogde mortaliteit (Coopersmith et al., 2018; Leisman et al., 2018; Morley, 2018). Daarnaast stijgt de mortaliteit bij vertraging in de toediening van de adequate antibiotica (Coopersmith et al., 2018; Hanrath & Hamel, 2017).

Een vroege aanpak en een passende aanpak in de eerste uren na de ontwikkeling van sepsis verbetert de outcome van de patiënt. In de SSC richtlijnen staat dat deze patiënten dringend onderzocht en behandeld moeten worden. Dit omvat eerste vochtresuscitatie, identificatie van de infectiebron, het verkrijgen van de eerste labwaarden en hemodynamische metingen. Een leidend principe is dat deze patiënten behoefte hebben aan een gedetailleerd eerste onderzoek en vervolgens aan een continue herbeoordeling van hun reactie op de behandeling. (Levy et al., 2018)

Het beleid is gebaseerd op drie pijlers: infectiebeheersing, hemodynamische stabilisatie + optimalisatie van de oxygenatie en modulatie van de septische respons. (Coopersmith et al., 2018; Hotchkiss et al., 2017) De behandeling op spoed is gericht op het optimaliseren van een vroege herkenning en een snelle eerste benadering van de sepsispatiënt waarbij vermijdbare vertragingen worden geëlimineerd of verminderd. Een correcte klinische aanpak en vroege doelgerichte therapie is de beste aanpak op spoedgevallen. (Charitos et al., 2019)



Figuur 22 Sepsis and septic shock (Marchal L., 2016)

3.2.1.1 Infectiebestrijding

De eerste prioriteit bij de behandeling is het starten van adequate antibiotica therapie en het lokaliseren van de oorzaak van de infectie. Dit kan aan de hand van kliniek, beeldvorming, een uitgebreid bloedonderzoek inclusief hemoculturen en afname van andere relevante culturen. De antibioticatherapie moet zo snel mogelijk gestart worden, bij voorkeur nadat de hemoculturen en andere staalnamen gebeurd zijn. Het is niet nodig om te wachten op de resultaten van de laboratoriumonderzoeken. Onderzoek toont aan dat wanneer de antibioticatherapie niet wordt gestart binnen 1 tot 3 uur na aankomst van de patiënt in het ziekenhuis dit gepaard gaat met een hogere mortaliteit. Er wordt aangeraden om te starten met een breed spectrum antibioticum. Van zodra de resultaten van de genomen kweken bekend zijn, zal de antibioticatherapie aangepast worden. Bij sommige kweken zullen verschillende bacteriën geïdentificeerd worden en bij 30% van de genomen culturen zijn de kweken vals negatief en is het niet mogelijk om een gerichte antibioticatherapie te geven. Van zodra de antibioticatherapie gestart is, kan deze gestuurd en geoptimaliseerd worden door het gebruik van biomarkers zoals procalcitonine. Verder is het belangrijk om zo snel mogelijk de infectiehaard onder controle te brengen of te verwijderen. In sommige gevallen zal het ook nodig zijn om de infectie te bestrijden door middel van chirurgie. (Cecconi et al., 2018; Charitos, Topi, Castellaneta, & D'Agostino, 2019; Dieperink, & Pickkers, 2017; Evans, 2018; Hotchkiss et al., 2017; Rhodes et al., 2017; van der Steen,; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017)

3.2.1.2 Hemodynamische stabilisatie + optimalisatie van de ventilatie

Het is natuurlijk vanzelfsprekend dat elke patiënt benaderd moet worden volgens het ABCDE-principe. Dit houdt in dat de ademweg, de ademhaling en de circulatie veilig gesteld moeten worden. Indien nodig wordt er dus direct zuurstof toegediend en zo nodig wordt er gestart met kunstmatige ventilatie. (Wiersinga et al., 2017) 'The Sepsis Six' beveelt aan om de saturatie boven of gelijk aan 94% te houden. Deze bundel wordt verder in dit werk besproken.

Er zijn vier fasen in de behandeling en therapeutische doelen en monitoring moeten aan elke fase worden aangepast. Deze vier fasen van resuscitatie zijn redding, optimalisatie, stabilisatie en de de-escalatie. (Vincent & De Backer, 2013; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) De reddingsfase of levensbedreigende fase wordt gekenmerkt door sterke vasodilatatie en veroorzaakt hypotensie en verminderde orgaanperfusie en vindt plaats binnen enkele minuten tot uren. Vroege en adequate vloeistofresuscitatie wordt toegediend om cardiovasculaire collaps en overlijden te voorkomen. De Sepsis Campaign Guideline 2018 adviseert onmiddellijke toediening van vloeistof in een dosis van 30 ml/kg intraveneuze kristalloïde vloeistof aan bij septische patiënten met een verhoogd lactaatniveau of hypotensie. (Cecconi, Evans, Levy, & Rhodes, 2018; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Het doel in de eerste fase van de therapie is het bereiken van een minimale bloeddruk en cardiale output die compatibel zijn met onmiddellijke overleving. Minimale monitoring is nodig, meestal is dit beperkt tot invasieve monitoring via arteriële katheter en centraal veneuze katheters. Antibiotica wordt toegediend om de onderliggende oorzaak te behandelen. (Vincent & De Backer, 2013)

De optimalisatiefase, die ook reperfusie- en ischemiefase wordt genoemd, vindt binnen enkele uren plaats. In deze periode is een zorgvuldige beoordeling van de intravasculaire volumestatus en het bepalen van de behoefte van verder vocht cruciaal. Zodra adequate intravasculaire volumestatus is bereikt, is het snel toedienen van vasopressortherapie in de setting van vloeistof-refractaire shock een tijdkritische interventie. Wanneer de vasopressortherapie te traag wordt gestart kan dit leiden tot overmatige vochtresuscitatie en verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Aanvankelijke vasopressorkeuze bij septische shock is noradrenaline, beginnen bij een dosis van 0,5 mcg/kg/minuut. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Het doel is om de cellulaire zuurstofbeschikbaarheid te vergroten en interventies die gericht zijn op de hemodynamische status. Metingen van SvO² en lactaat kunnen een hulpmiddel zijn om de therapie te begeleiden. (Vincent & De Backer, 2013)

De stabilisatiefase vindt gewoonlijk plaats binnen een paar dagen en na toediening van geoptimaliseerde vloeistof, wat zich manifesteert door een stabiele hemodynamische toestand. Het doel in deze fase is het behouden van het intravasculair volume, het vervangen van vochtverlies, het ondersteunen van orgaandisfunctie en het voorkomen van iatrogene schade met onnodige intraveneuze vochttoediening. (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019) Het doel is het voorkomen van orgaandisfunctie, ook nadat de hemodynamische stabiliteit is bereikt. De zuurstoftoevoer naar de weefsels is niet langer het belangrijkste probleem en de ondersteuning van de organen wordt relevanter. (Vincent & De Backer, 2013)

De de-escalatiefase wordt gekenmerkt door orgaanherstel, het weanen van de kunstmatige ventilatie en vasopressorondersteuning. In deze fase wordt getracht een algehele negatieve vochtbalans te bereiken. Er is aangetoond dat er een onafhankelijk verband bestaat tussen een verhoogde positieve vochtbalans en een verhoogde mortaliteit. Het toedienen van diuretica dient voorzichtig te gebeuren zonder het induceren van hypotensie en het verminderen van de cardiale output. (Vincent & De Backer, 2013; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019)

	Salvage	Optimization	Stabilization	De-escalation
Phase Focus	Obtain a minimal acceptable blood pressure	Provide adequate oxygen availability	Provide organ support	Wean from vasoactive agents
	Perform lifesaving measures	Optimize cardiac output, SvO ₂ , lactate	Minimize complications	Achieve a negative fluid balance

Figuur 23 vier fasen in de behandeling van sepsische shock (Vincent & De Backer, 2013)

Vochtresuscitatie is de eerste interventie bij een sepsis patiënt met hypotensie (van der Steen, Dieperink, & Pickkers, 2017). Vroegtijdige effectieve vloeistofresuscitatie is cruciaal voor stabilisatie van sepsis-geïnduceerde weefselhypoperfusie of sepsische shock. Sepsis-geïnduceerde hypoperfusie kan zich manifesteren door acute orgaandisfunctie en/of hypotensie en verhoogde serumlactaat (Rhodes et al., 2017). Oorspronkelijk werd de voorkeur gegeven aan colloïdale vloeistoffen, deze zorgen namelijk voor een betere intravasale volume-expansie. Uit onderzoek blijkt echter dat deze patiënten die deze therapie hadden gekregen een grotere mortaliteit hadden en dat zij vaker nood hadden aan dialyse. Nu wordt de voorkeur gegeven aan kristalloïde vloeistoffen. (Alhazzani et al., 2020; Coopersmith et al., 2018; Levy et al., 2018;; Cecconi et al., 2018; Rhodes et al., 2017; van der Steen et al., 2017) Het gebruik van kristalloïde boven colloïden wordt aanbevolen omwille van het feit dat colloïden schadelijk zijn, ook zijn colloïden duurder dan kristalloïde en is de beschikbaarheid van colloïden in sommige landen beperkt (bijvoorbeeld in sommige landen met een laag of gemiddeld inkomen). (Alhazzani et al., 2020) Ook hebben meerdere studies vochtresuscitatie vergeleken op basis van kristalloïden en colloïden, zonder duidelijk voordeel voor colloïden. Dus gezien de verhoogde kosten in verband met colloïde vloeistoffen en het verhoogde risico op nefrotoxiciteit (behalve bij albumine), worden kristalloïde vloeistoffen geadviseerd. (Cecconi et al., 2018)

De fundamentele redenering voor het toedienen van vocht is het verbeteren van de weefselperfusie door het vergroten van de cardiale output (Coopersmith et al., 2018). De belangrijkste vraag is echter of er effectief vloeistof moet gegeven worden en hoeveel vloeistof er al dan niet gegeven moet worden (Coopersmith et al., 2018; van der Steen et al., 2017). De SSC adviseert een snelle toediening van 30ml/kg kristalloïde vloeistof voor hypotensie of lactaat > 4 mmol/L. (Cecconi et al., 2018; Coopersmith et al., 2018). Na de eerste vochtresuscitatie zal het toedienen van aanvullende vloeistoffen geleid worden door een frequente beoordeling van de hemodynamische toestand. De herbeoordeling dient een

grondig klinisch onderzoek en evaluatie van de beschikbare fysiologische variabelen (hartslag, bloeddruk, arteriële zuurstofverzadiging, ademhalingsnelheid, temperatuur, urineafgifte en andere) te omvatten, evenals andere niet-invasieve of invasieve monitoring, voor zover beschikbaar. (Rhodes et al., 2017)

De methoden voor het bepalen van de vloeistofresponsiviteit omvatten de toepassing van empirische vloeistofbolussen, statische metingen en dynamische markers. De empirische toediening van een vochtbolus is problematisch. Dit omdat een aantal patiënten niet zullen reageren, wat schadelijk kan zijn. Het ergste scenario is wanneer deze empirische toediening wordt gedaan zonder enige meting van de effectiviteit en de tolerantie, wat vaak kan leiden tot herhaalde toedieningen wanneer het probleem dat de toediening van de vloeistof in gang zet, aanhoudt. (Coopersmith et al., 2018) SSC adviseert dynamische parameters, temperatuur, capillaire refill en/of serumlactaat boven statistische parameters te gebruiken om de vloeistofresponsiviteit te beoordelen (Alhazzani et al., 2020; Rhodes et al., 2017). Dynamische maatregelen omvatten een verscheidenheid aan technologieën om de verandering in de cardiale output te beoordelen als reactie op voorbijgaande veranderingen in de voorbelasting geïnduceerd door beademing of een extern manoeuvre, voorafgaand aan de toediening van de vloeistof (Coopersmith et al., 2018). Deze technieken omvatten variatie in slagvolume, (SVV), variatie in polsdruk (PPV) en verandering in slagvolume bij passieve verhoging van de benen (Alhazzani et al., 2020; Coopersmith et al., 2018; Rhodes et al., 2017). Onder de onderzochte dynamische parameters lijkt passieve beenverhoging, gevolgd door PPV en SVV de vloeistofresponsiviteit met de hoogste nauwkeurigheid te voorspellen (Alhazzani et al., 2020; Rhodes et al., 2017). Variaties in ademhalingspatronen, of polsdruk en slagvolume kunnen echter moeilijk te interpreteren zijn bij spontaan ademende patiënten (Coopersmith et al., 2018).

Door het gebruik van, zoals eerder vermeld, dynamische parameters en niet-invasieve bepalingen van het hartminuutvolume zoals echografie, kan er nagegaan worden of de vochtbolus een verhoging van de cardiac output heeft veroorzaakt en dus het gewenste effect heeft (van der Steen et al., 2017). Bedside echografie lijkt de beste parameter om vochtresuscitatie op de spoedgevallendienst te begeleiden met een hoge gevoeligheid en specificiteit (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Echografie is de laatste jaren voor veel bedside clinici beschikbaar geworden en maakt een meer gedetailleerde beoordeling van de oorzaken van hemodynamische problemen mogelijk (Rhodes et al., 2017).

Er zijn ook nog andere methodes die kunnen helpen om de vochttoediening te sturen. Eén van deze methodes is de lactaat-gestuurde therapie (Rudd et al., 2018; Specialisten, 2020; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Door het lactaatgehalte op te volgen kan de effectiviteit van de vochtresuscitatie worden opgevolgd (Cecconi et al., 2018; Hotchkiss et al., 2017). Serumlactaat is geen directe maat voor weefselperfusie maar verhoging van het lactaat kan wel duiden op weefselhypoxie, versnelde aërobe glycolyse als gevolg van een overmatige bèta-agressieve stimulatie of andere oorzaken (bijvoorbeeld leverfalen). Ongeacht de bron worden verhoogde lactaatniveaus geassocieerd met een slechtere outcome. Omdat lactaat een standaard laboratoriumtest is met een voorgeschreven technieken voor de meting ervan, kan het dienen als een objectiever surrogaat voor weefselperfusie in vergelijking met lichamelijk onderzoek of urineproductie. In een studie met lactaat-geleide vochtresuscitatie werd een verminderde mortaliteit waargenomen in vergelijking met een resuscitatie zonder lactaat-monitoring. SSC adviseert om resuscitatie op te volgen aan de hand van het lactaatgehalte (Cecconi et al., 2018; Rhodes et al., 2017). Het is een parameter die gemakkelijk en weinig invasief te meten is. De Federatie Medische Specialisten raadt aan om het volgen van het lactaat te gebruiken in combinatie met andere parameters zoals de bloeddruk of MAP. (Specialisten, 2020) Hercontrole van het lactaat wordt door SSC aangeraden binnen twee tot vier uren na initiële lactaatcontrole (Levy et al., 2018).

MAP is de stuwende druk van de weefselperfusie. Terwijl perfusie van kritieke organen zoals de nieren of de hersenen kan worden beschermd door autoregulering van regionale perfusie tegen hypotensie onder een drempelwaarde MAP, wordt weefsel perfusie lineair

afhankelijk van de arteriële druk. (Levy et al., 2018) Er dient gestreefd te worden naar een MAP van 65 mmHg (Alhazzani et al., 2020; Hotchkiss et al., 2017; Levy et al., 2018). Hogere MAP waarde geven een verhoogd risico op hartritmestoornissen. Er werd ook verminderde mortaliteit ten gunste van een MAP-doelstelling van 65 mmHg in vergelijking met een standaard MAP-doelstelling. Er wordt geadviseerd om noradrenaline als eerste keuze vasoactief middel te gebruiken om een MAP van 65 mmHg te handhaven (Evans, 2018). (Alhazzani et al., 2020; Rhodes et al., 2017) Noradrenaline is de meest bestudeerde vasoactieve stof met een laag risico op ongewenste effecten en een lagere mortaliteit. (Alhazzani et al., 2020; Hotchkiss et al., 2017) Een mogelijke bijwerking van dopamine is dat het hartritmestoornissen kan veroorzaken. Om de cardiale output en weefselperfusie te verhogen wordt dobutamine vaak toegevoegd aan noradrenaline. (Hotchkiss et al., 2017) Het is echter wel zo dat hoe meer middelen er gebruikt moeten worden om de bloeddruk te verhogen, zoals vocht en/of vasopressie, hoe meer kans de patiënt heeft om complicaties van deze behandelingen op te lopen. Er moet dus gestreefd worden om zoveel vocht te geven als nodig is, maar niet meer dan dat. (Specialisten, 2020)

De vroegtijdige doelgerichte therapie (EGDT) werd in 2001 geïntroduceerd en is een steeds meer omstreden manier om sepsis te behandelen. Deze therapie zou de mortaliteit van sepsispatiënten verminderen. Het is gebaseerd op het bereiken van een centrale veneuze zuurstofverzadiging (SvO²) van meer dan 70% met behulp van intraveneuze vloeistoffen, dobutamine en een eventuele bloedtransfusie om zo een hemodynamische resuscitatie te bereiken. Deze methode werd besproken door Rivers et al. in 2001 maar kon niet worden bevestigd in meer recente, grotere studies (Hotchkiss et al., 2017; Rhodes et al., 2017). Uit analyse blijkt dat EGDT geen betere outcome geeft in vergelijking met de standaardzorg. Het gaat echter wel gepaard met hogere ziekenhuiskosten. Het gebruik van EGDT wordt om deze reden niet meer standaard aangeraden, evenmin als monitoring van de respons op therapie met CVD- en Scvo₂-meting. (Rhodes et al., 2017; van der Steen et al., 2017) De centraal veneuze druk is geen goede indicator om vochtresuscitatie te evalueren (Coopersmith et al., 2018; Rhodes et al., 2017; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019).

Andere observaties die een beeld geven over de weefselperfusie zoals urine-output, mottling score en capillaire refill kunnen gebruikt worden om de vochtresuscitatie op te volgen (Salomao et al., 2019). Eén van de belangrijkste principes om te begrijpen in het beheer van deze complexe patiënten is de noodzaak voor een gedetailleerde eerste beoordeling en een voortdurende herevaluatie van de respons van de behandeling. Deze evaluatie dient te beginnen met een grondig klinisch onderzoek en een evaluatie van de beschikbare fysiologische variabelen die de klinische toestand van de patiënt kunnen beschrijven (hartslag, bloeddruk, arteriële zuurstofsaturatie, ademhalingssnelheid, temperatuur, urine-output en andere beschikbare variabelen). (Rhodes et al., 2017)

Voor de mechanische ventilatie van patiënten met sepsis wordt geadviseerd door het SSC om een laag tidal volume van 6ml/kg te gebruiken in vergelijking met 12ml/kg bij volwassen patiënten met sepsis-geïnduceerde ARDS (Rhodes et al., 2017; Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017). Er wordt geadviseerd om te richten op plateau-drukken van < 30cm H₂O. Er wordt hoge PEEP geadviseerd boven lage PEEP. (Rhodes et al., 2017) Omdat dit meer behoort tot een onderdeel specifiek voor intensieve zorgen wordt dit niet verder besproken.

3.2.1.3 Modulatie van de septische respons

Momenteel wordt er nog steeds veel onderzoek gedaan naar vroege klinische interventie met behulp van ontstekingsremmende en immunostimulerende middelen bij sepsis. Er is echter nog steeds verder onderzoek nodig (Cecconi et al., 2018; Hotchkiss et al., 2017).

3.2.2 Zorgbundels

Implementatie van een richtlijn voor het beleid bij patiënten met sepsis, de sepsisbundel, waarin eenvoudige evidence based aanbevelingen worden gedaan, heeft geleid tot het verlagen van de mortaliteit. Het snel herkennen van sepsis, snelle en adequate vloeistofresuscitatie, het toedienen van antibiotica en het onder controle krijgen van de infectiehaard zijn hierbij de belangrijkste uitgangspunten. (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017) Er zijn verschillende zorgbundels gemaakt om dergelijke zorg te stroomlijnen. Het is een nuttige manier om ervoor te zorgen dat belangrijke stappen in het beheer niet worden vergeten. De meest actuele richtlijnen zijn die van de Surviving Sepsis Campaign. (Evans, 2018) De SSC, die tot doel heeft de sterfte aan sepsis te verminderen door snelle diagnostiek en adequate behandeling, is instrumenteel geweest in de succesvolle wereldwijde implementatie van behandelrichtlijnen voor sepsis. (Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, & van der Poll, 2017) The sepsis six en de bundels van de Surviving Sepsis Campaign worden verder besproken.

3.2.2.2 The sepsis six

'The Sepsis Six' is de naam voor een bundel van handelingen die gebruikt worden om de mortaliteit bij sepsis te verminderen (Day, 2020). De bundel is ontwikkeld in het Verenigd Koninkrijk en is goedgekeurd door de Sepsis Trust. Het is een nuttige manier om ervoor te zorgen dat belangrijke stappen in het beheer niet worden vergeten en wordt veel gebruikt in Britse ziekenhuizen. (Evans, 2018) Bijkomend vergemakkelijkt het ook de te nemen interventies (Kumar, Jordan, Caesar, & Miller, 2015). Volgens een onderzoek van Kumar et al. (2015) heeft het toepassen van de Sepsis Six een risicovermindering op overlijden van 55%, dit heeft zich echter niet vertaald in betere patiënten resultaten op gebied van mortaliteit.

De Sepsis Six bestaat uit drie diagnostische en monitoring stappen en drie therapeutische interventies (Kumar et al., 2015).

1. Geef zuurstof zodat saturatie > 94%
 2. Neem hemoculturen
 3. Geef antibiotica
 4. Start vochtresuscitatie
 5. Controleer lactaatgehalte
 6. Monitor elk uur de urine-output
- (Day, 2020)

De UK Sepsis Trust heeft screening- en actie-instrumenten geproduceerd die de aanbevelingen in de NICE-richtlijn over sepsis nauwkeurig weergeven en ondersteunen de NICE-kwaliteitsnorm voor sepsis. (NICE, 2019)

NICE, het National Institute for Health and Care Excellence, biedt nationale begeleiding en advies in het Verenigd Koninkrijk om gezondheids- en sociale zorg te verbeteren. Hoewel sepsis multifactorieel is en zelden op dezelfde manier voorkomt was de Guideline Development Group, die richtlijnen maken, van mening dat het gebruik van een eenvoudige, gestructureerde risicobeoordeling klinici kan helpen bij het identificeren van de ernstige ziekten die onmiddellijk een potentieel levensreddende behandeling nodig hebben. Deze richtlijn zorgt ervoor dat patiënten die volgens recente definities als sepsis worden gedefinieerd, minimaal worden beoordeeld als een matig hoog risico. Deze leidraad gaat ook over passende deëscalatie als sepsis onwaarschijnlijk is en breedspectrumantibiotica of ziekenhuisopname niet geschikt zijn. NICE heeft een richtlijn voor de herkenning, diagnose en behandelingen van sepsis bij kinderen en volwassenen. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een systematische evaluatie van het beste beschikbare bewijsmateriaal en een expliciete overweging van de kosteneffectiviteit. Wanneer er minimaal bewijs beschikbaar is, zijn de aanbevelingen gebaseerd op de ervaring van de Guideline Development Group en de mening over wat een goede praktijk is. Mensen met sepsis kunnen niet specifieke, niet-lokale presentatie hebben, zoals een zeer ziek gevoel hebben en hoeven niet noodzakelijk koorts te hebben. Besteed bijzondere

aandacht aan de zorgen die de patiënt en de familie of verzorgers uiten, zoals een verandering van het gebruikelijk gedrag. Wees extra voorzichtig als mensen geen goede geschiedenis kunnen geven, zoals mensen met een andere taal of met communicatieproblemen. Beoordeel mensen met een vermoedelijke infectie en identificeer:

- de mogelijke besmettingsbron;
- factoren die het risico op sepsis verhogen;
- alle tekenen die een indicatie zijn voor klinische zorg, zoals nieuwe beginnende afwijkingen in gedrag, circulatie of ademhaling.

Gebruik een gestructureerde set van observaties om mensen in een face-to-face omgeving te beoordelen om risico's te stratificeren als er sprake is van klinische bezorgdheid en sepsis wordt vermoed. Overweeg het gebruik van een vroege waarschuwingsscore, welke eerder besproken werden, om mensen met een vermoedelijke sepsis in een acute ziekenhuisomgeving te beoordelen. (Freitag et al., 2016)

Als een persoon een infectie heeft en er is klinische bezorgdheid voor mogelijke sepsis, voer dan een gestructureerde beoordeling uit met behulp van de voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek om het risico op ernstige ziekte of overlijden door sepsis te beoordelen. Wees alert op veranderingen in gedrag, in het bijzonder een nieuwe verandering van mentale toestand, zijn een sterke risicofactor voor sterfte. Tachypnoe wordt geassocieerd met een slecht resultaat voor de patiënt en een slechte diagnose van de infectie, vooral omdat pneumonie een veelvoorkomende oorzaak is van sepsis. Extreme waarden van bloeddruk zijn een reden tot klinische bezorgdheid. Bloeddruk moet echter geïnterpreteerd worden in de context van de eerdere bloeddruk van een persoon als deze bekend is. Tachycardie is een risicofactor voor ernstige infecties, sepsis, voor opname op de intensieve zorgenafdeling en voor sterfte. Koorts kan een risicofactor zijn voor sepsis, hoewel sommige studies aantoonde dat een groot deel van de patiënten met sepsis geen verhoogde temperatuur had, dit met name oudere mensen, mensen die een kankerbehandeling krijgen en degene die ernstig ziek zijn met sepsis hebben minder kans om een verhoogde temperatuur te ontwikkelen. Een gemarmerd uiterlijk en cyanose van de huid, de lippen of de tong zijn markers met een hoog risico op ernstige ziekte of overlijden. (Freitag et al., 2016)

Personen die zijn geclassificeerd als personen met een hoog risico op sepsis hebben antibiotica en vloeistoffen nodig en mogelijk ondersteunende zorg. De behandeling moet tijdig worden uitgevoerd en kan gespecialiseerde en kritische zorg vereisen. Gebruik point of care lactaat testen om de vloeistoftherapie en mogelijke betrokkenheid van kritische zorg te begeleiden. Als onderdeel van de eerste beoordeling moet worden gezocht naar een infectiebron, inclusief bronnen die mogelijk een chirurgische drainage nodig hebben. Doelwit testen volgens geschiedenis en onderzoek bijvoorbeeld een urineanalyse voor mensen met een vermoeden van een urineweg sepsis. Beeldvorming van de buik en bekken moet worden overwogen als er geen waarschijnlijke bron wordt geïdentificeerd na klinisch onderzoek en eerste tests. NICE aanbevelingen adviseren om zeker aandacht te schenken aan 'think sepsis!', aan sepsis te denken bij elke persoon met een vermoedelijke infectie. (Freitag et al., 2016) De NICE sepsis guidance is terug te vinden als bijlage 2.

3.2.2.3 Surviving Sepsis Campaign

SSC is een wereldwijd initiatief gericht op het verbeteren van de overleving van patiënten met sepsis en septische shock (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018). Het werd in 2002 gelanceerd door de Society of Critical Care Medicine (SCCM) en de European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), met als doel de mortaliteit aan sepsis te verminderen door bewustzijn te vergroten, de diagnose en de behandeling te verbeteren, opleiding geven aan zorgverleners, ontwikkelen van managementrichtlijnen, het implementeren van een prestatieverbeteringsplan en het verbeteren van post-IC zorg. Een belangrijk doel van de campagne was om klinici aan te moedigen symptomen langs het continuüm van SIRS tot sepsis en septische shock te herkennen om vroege identificatie en behandeling van sepsis te vergemakkelijken, waardoor de patiëntuitkomst wordt verbeterd. Het SSC heeft de eerste managementrichtlijnen uitgebracht in 2004 en deze

zijn om de vier jaar bijgewerkt. (Makic & Bridges, 2018) De laatste bundel werd uitgebracht in 2018 (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A., 2018). De "sepsisbundel" staat centraal in de uitvoering van de Overlevingscampagne (SSC) vanaf de eerste publicatie van de op bewijs gebaseerde richtlijnen in 2004 tot en met de daaropvolgende edities. De bundels vormen sinds 2005 een middel om voorlichting en verbetering te geven met betrekking tot het beheer van sepsis. De literatuur ondersteunt het gebruik van sepsisbundels voor het verbeteren van de resultaten bij patiënten met sepsis en septische shock. Sepsis is een medisch noodgeval, net zoals bij een acuut myocardinfarct, een polytrauma en een beroerte vormt vroege identificatie en passende onmiddellijke behandeling in de eerste uren na de ontwikkeling ervan een betere outcome (Levy et al., 2018; Smyth et al., 2019; Walters, 2018). Hoewel los van de SSC-richtlijnen gepubliceerd, hebben de sepsis-bundelelementen een belangrijke rol gespeeld bij de implementatie van de richtlijnen. Een bundel is een set van individuele evidence based zorgelementen die bij gezamenlijk gebruik een groter bewezen voordeel opleveren dan individueel. (Hassan, E., 2020)

De SSC-bundels zijn ontwikkeld in samenwerking met een educatief en verbeterend partnership met het Instituut voor Verbetering van de Gezondheidszorg. De SSC-bundels die gebaseerd zijn op eerdere richtlijnen zijn aangenomen door het Amerikaanse National Quality Forum en zijn ook aangepast door de regelgevende instanties van het Amerikaanse gezondheidszorgsysteem voor openbare verslaggeving. (Rhodes et al., 2017) Zoals bij de invoering werd opgemerkt, zijn de bundelelementen ontworpen om te worden bijgewerkt naargelang nieuw bewijsmateriaal. In 2018 verscheen er een update van deze bundel. (Levy et al., 2018) In de richtlijnen wordt weergegeven dat patiënten met sepsis dringende moeten worden beoordeeld en behandeld, inclusief de eerste vloeistofresuscitatie, terwijl de broncontrole wordt verder gezet, verdere laboratoriumresultaten worden verkregen en nauwkeuriger metingen van de hemodynamische toestand worden uitgevoerd. Een leidende principe is dat deze complexe patiënten behoefte hebben aan een gedetailleerde eerste beoordeling en vervolgens aan een voortdurende opvolging van de behandeling. (Levy et al., 2018; Walters, 2018)

Herziening van de sepsisbundels

De originele set sepsisbundels bestond uit een resuscitatie (5 elementen) en management (4 elementen) bundelelementen, die respectievelijk binnen 6 en 24 uur moesten worden voltooid. Vanaf het begin werden verschillende aanbevelingen in twijfel getrokken en niet altijd aanvaard met betrekking tot de bewezen waarde. Hoewel de 6- en 24-uursbundels nooit prospectief zijn getest, bleven ze deel uitmaken van de herziene SSC-richtlijnen van 2009. De SSC-herzieningen van 2013 omvatten herzieningen van de bundelelementen na beoordeling van 32.000 patiënten van 239 ziekenhuizen in 17 landen. De resuscitatiebundel werd opgedeeld in twee delen: een 3 uur durende bundel (4 elementen) en een 6 uur durende bundel (3 elementen). Het meten van centraal veneuze druk (CVD) en centraal veneuze zuurstofverzadiging (ScvO²) zonder specifieke doelen werd aanbevolen als de patiënt niet reageerde op resuscitatie. Naleving van centraal veneuze druk en ScvO² was echter zeer variabel en doorgaans laag, waarbij hun bijdrage aan de vermindering van sterfte twijfelachtig bleef. Kort na deze aanbevelingen toonden aanvullende gegevens aan dat de meting van de CVD en ScvO² niet nodig was voor succesvolle resuscitatie en deze elementen werden verwijderd. Na de SSC-herzieningen van 2018 zijn de bundels van 3 uur en 6 uur gecombineerd tot één bundel van 1 uur (5 elementen). (Hassan, E., 2020)

Tabel 13 Evolutie van de sepsisbundels (Hassan, E., 2020)

2005	2013	2018
<p>6-hour Resuscitation Bundle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Measure serum lactate • Obtain blood cultures prior to antibiotics • Administer broad spectrum antibiotics within 3 hours of ED or 1 hour non-ED admission • With hypotension &/or serum lactate > 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> ○ Crystalloid 20ml/Kg ○ Vasopressors if unresponsive • Persistent hypotension &/or lactate > 4 mmol/L achieve: <ul style="list-style-type: none"> • CVP \geq 8 mm Hg • ScvO₂ \geq 70 % or SvO₂ \geq 65% 	<p>3-hour Bundle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Measure serum lactate • Obtain blood cultures prior to antibiotics • Administer broad spectrum antibiotics • With hypotension &/or serum lactate > 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> ○ Crystalloid 30ml/Kg <p>6-hour Bundle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasopressors for hypotension after fluid • For persistent arterial hypotension after fluid or with lactate > 4 mmol/L; <ul style="list-style-type: none"> • Measure CVP • Measure ScvO₂ 	<p>1-hour Bundle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Measure serum lactate. Re-measure if initial > 2 mmol/L • Obtain blood cultures prior to antibiotics • Administer broad spectrum antibiotics • Begin rapid crystalloid 30 ml/kg • Apply vasopressors if hypotension remains after fluid resuscitation to MAP \geq 65 mm Hg
<p>24-hour Management Bundle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low dose steroids • Human activated protein C (rhAPC) • Maintain glucose 70 -150 mg/dL • Maintain median inspiratory plateau pressure < 30 cm H₂O in mechanical ventilation 	<p>24-hour Bundle no longer recommended</p>	

1-Hour bundel

De nieuwe sepsis bundel is gebaseerd op de richtlijnen van 2016. Consistent met eerder iteraties van de SSC sepsisbundels is dat "time zero" of "time of presentation" wordt gedefinieerd als het tijdstip van triage op de spoedgevallendienst of, indien verwezen vanaf een andere zorglocatie, vanaf de vroegste kenmerken die overeenkomt met de aspecten van sepsis of septische shock. De belangrijkste verandering in de herziening van de SSC-bundels is dat de 3-uur en 6-uur bundels zijn gecombineerd in een "1-uur bundel" met de expliciete intentie om onmiddellijk te beginnen met resuscitatie en management. De elementen van de bundel 2018 die binnen het eerste uur moeten worden geïnitieerd worden in figuur 24 weergegeven. Er moet onmiddellijk begonnen worden met de behandeling, vooral bij patiënten met hypotensie, in plaats van te wachten en de resuscitatiemaatregelen uit te breiden of te verlengen over een langere periode. Het is mogelijk dat er meer dan één uur nodig is voor de resuscitatie af te ronden maar de start van resuscitatie en behandeling, zoals een bloedname voor het meten van lactaat en hemoculturen, toediening van vloeistoffen en antibiotica, en in het geval van levensbedreigende hypotensie, initiatie van vasopressortherapie, moeten onmiddellijk gestart worden. (Levy et al., 2018).

<ul style="list-style-type: none"> • Measure lactate level. Remeasure if initial lactate is >2 mmol/L. • Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics. • Administer broad-spectrum antibiotics. • Begin rapid administration of 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate \geq4 mmol/L. • Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP \geq65 mm Hg. <p><i>*"Time zero" or "time of presentation" is defined as the time of triage in the Emergency Department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of sepsis (formerly severe sepsis) or septic shock ascertained through chart review.</i></p>

Figuur 24 1-uur bundel Surviving Sepsis Campaign Bundle of Care. (Levy et al., 2018)

Lactaat

Hoewel serumlactaat geen directe meting is van weefselhypoperfusie, geeft het toch een goed beeld over de weefselperfusie. Als het lactaat stijgt, kan dit wijzen op weefselhypoxie, versnelde aërobe glycolyse veroorzaakt door een overtollige beta-adrenerge stimulatie, of andere oorzaken die verband houden met slechtere perfusie. Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat lactaatgestuurde resuscitatie een lagere mortaliteit kent. Bij een hyperlactatemie van > 2 mmol/l is er een nieuwe meting nodig binnen de 2-4 uur. Op deze manier wordt de resuscitatie verricht op geleide van het lactaatgehalte. (Levy et al., 2018)

Hemoculturen voor toediening antibiotica

Culturen kunnen reeds gesteriliseerd worden binnen enkele minuten na antibiotica inname, op voorwaarde dat deze de juiste antimicrobiële stof is. Daarom is het aangeraden dat de hemoculturen voor toediening van de antibiotica worden afgenomen. Op deze manier kunnen de ziekteverwerkers correct geïdentificeerd worden. Er dienen minstens twee sets hemoculturen afgenomen te worden, zowel aëroob als anaëroob. De afname van deze culturen mag geen vertraging veroorzaken in de antibioticatherapie. (Levy et al., 2018)

Antibiotica

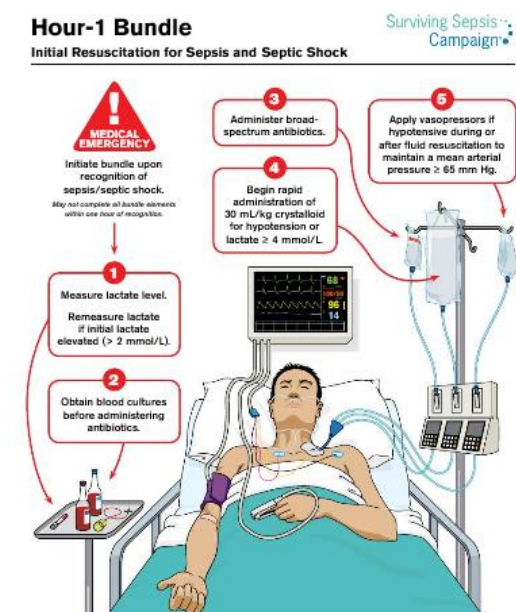
Er wordt de voorkeur gegeven aan een breedspectrum-antibioticum. Deze heeft meerdere antimicrobiële stoffen waardoor de kans groter is dat de ziekteverwekker wordt bestreden. De antibioticatherapie moet onmiddellijk gestart worden, bij voorkeur na afname van de hemoculturen. Deze afname mag geen reden zijn om de start van de antibioticatherapie uit te stellen. Van zodra de resultaten van de hemoculturen bekend zijn en de ziekteverwekker gekend is, zal er gericht antibiotica gegeven worden. Indien blijkt dat de patiënt geen infectie heeft, zal de antibioticatherapie worden stopgezet. (Levy et al., 2018)

Vochtresuscitatie

Vroege vochtresuscitatie is cruciaal voor de stabilisatie van sepsis-geïnduceerde weefselhypoperfusie of septische shock. Van zodra sepsis bij een patiënt wordt herkend en/of er hypotensie en een verhoogd lactaat wordt vastgesteld, is het noodzakelijk dat er na herkenning een vochtbolus wordt gegeven. Deze moet onmiddellijk gestart worden en dient volledig toegediend te zijn binnen drie uren. In de richtlijnen wordt aanbevolen om een minimum van 30ml/kg intraveneuze kristalloïde te gebruiken. Hoewel weinig literatuur gecontroleerde gegevens bevat om dit volume te ondersteunen, hebben recente interventiestudies dit beschreven als gebruikelijke praktijk in de vroege stadia van resuscitatie en observationeel bewijs is ondersteunend. Omwille van een ontbrekend duidelijk voordeel na toediening van colloïde oplossingen in vergelijking met kristalloïde oplossingen en op basis van de kosten, ondersteunt een sterke aanbeveling voor het gebruik van kristalloïde infuusvloeistoffen. Na elke vochtbolus moet er nagegaan worden of de patiënt nog steeds vochtontvankelijk is. (Levy et al., 2018)

Vasopressie

Het is zeer belangrijk dat de perfusiedruk naar de organen zo snel mogelijk hersteld wordt. Als de bloeddruk niet hersteld is na de eerste vochtbolus, dan moet er vasopressie opgestart worden binnen het eerste uur zodat er een MAP bereikt wordt van ≥ 65 mmHg. (Levy et al., 2018)



Figuur 25 hour-1 bundle (Surviving Sepsis Campaign, 2019)

3.2.3 Toekomst?

Biomarkers

Het hoofdprobleem blijft dat sepsis geen specifieke ziekte is, maar een syndroom. Wat kan helpen is het beter karakteriseren van specifieke patiëntengroepen met sepsis op basis van biomarkers en genexpressieprofielen, zodat in de toekomst specifiekere, op de individuele patiënt gerichte behandelingen mogelijk worden. (Wiersinga W.J., van Zanten A.R.H, Kaasjager K.A. en van der Poll T., 2017) Het onderzoek moet worden verdergezet naar of één enkele of meerdere biomarkers die een aanvaardbare voorspellende waarde heeft voor het voorspellen van de ontwikkeling of het verloop van sepsis, de prognose van sepsis en/of de reactie op de therapie (Coopersmith et al., 2018). Lopend onderzoek heeft tot doel de definitie van patiëntenpopulaties te verbeteren om geïndividualiseerde beheersstrategieën mogelijk te maken die afgestemd zijn op het moleculaire en biochemische profiel van een patiënt. Er wordt verder gezocht naar betere diagnosetechnieken die dit doel kunnen vergemakkelijken en naar een farmacologisch middel dat de resultaten kan verbeteren door het ziekteproces te beïnvloeden. In afwachting van het bereiken van dit doel biedt een betere basiszorg door middel van onderwijs en kwaliteitsverbeteringsprogramma's de beste hoop op meer gunstige resultaten. (Cecconi et al., 2018)

Immunomodulatie en mesenchymale stamcellen

Immunomodulatie en mesenchymale stamcellen zijn twee van de laatste ontwikkelingen op het gebied van mogelijke therapeutische interventies. Interferon β wordt onderzocht in een RCT bij patiënten met respiratoir falen. Het gebruik van mesenchymale stamcellen bij ARDS wordt ook onderzocht in een fase 2 studie nadat in fase 1 geen veiligheidsproblemen werden gemeld. (Cecconi et al., 2018; Cohen et al., 2015)

Antiaggregantia

Recent bewijs benadrukt de rol van trombocyten als immuunmediatoren. Door de interactie met immuuncellen, endotheel en stollingsfactoren lijken trombocyten een aantrekkelijk mogelijkheid bij de behandeling van sepsis. Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat trombocyten bijdragen tot multi-orgaanfalen. Acetylsalicylzuur en P2Y12-remmers worden wereldwijd gebruikt in de secundaire preventie van hart- en vaatziekten. ASA zorgt ervoor dat het bloed minder goed samenklontert door het blokkeren van COX-1. Clopidogrel is een inhibitor voor het trombocyten membraan P2Y12, waardoor de activatie van adenosine diphosfaat wordt verhinderd. Antiaggregantia kunnen onder andere CRP verlagen en hebben dus een belangrijke ontstekingsremmende werking. Klinische studies van onder andere Erlich et al., Kor et al., Winning et al., Valerio-Rojas et al., Gross et al. hebben reeds aangetoond dat antiaggregantia het multi-orgaanfalen, ziekenhuisverblijf en het sterftcijfer van ernstig zieke patiënten verminderen, zo ook bij patiënten met sepsis. Anderzijds heeft een recente retrospectieve analyse van Wiewel et al. van 972 patiënten deze resultaten niet bevestigd. Andere lopende gerandomiseerde gecontroleerde proeven zullen naar verwachting een definitief antwoord geven. (Greco et al., 2017)

Endotoxineverwijdering

Endotoxineverwijdering via polymyxine B hemoperfusie is een nieuwe therapeutische benadering die nog steeds in onderzoek is, met inconsistente resultaten. Sommige eerste studies toonden een verbetering van de resultaten, terwijl een meer recentere multicentrische RCT een niet-significante toename van het sterftcijfer concludeerde. (Cecconi et al., 2018)

Ascorbinezuur (Vitamine C)

Het is al decennia bekend dat patiënten met sepsis een verlaagd gehalte aan antioxidanten hebben, met name vitamine C. Vitamine C is een essentiële antioxidant en co-factor voor veel vitale biologische reacties. Experimentele studies hebben gunstige effecten van vitamine C bij sepsis aangetoond. Bovendien kunnen corticosteroïden, thiamine samen met vitamine C synergetische biologische effecten hebben. Voorlopige gegevens suggereren dat therapie met ascorbinezuur, hydrocortison en thiamine de uitkomst verbetert van patiënten met sepsis. (Marik, P. E., Varon, J., & Surani, S., 2020)

Er zijn meer dan 400 fundamentele wetenschappelijke experimenten bij septische dieren uitgevoerd die het voordeel van vitamine C alleen en in combinatie met hydrocortison aantonen bij het verzachten van de ontregelde immuunrespons bij sepsis, bij het beperken van orgaanfunctie en het verminderen van de mortaliteit. Opvallend is dat deze medicijnen synergetisch werken via meerdere overlappende paden. In-vitro onderzoeken hebben de synergetische effecten aangetoond van de combinatie van vitamine C en corticoïden. Bovendien keert vitamine C de door sepsis veroorzaakte oxidatie (en inactivatie) van de glucocorticoïde receptor om, terwijl corticosteroiden de transcriptie van SVCT2, de cruciale vitamine C-transporter, verhogen. De belangrijkste functies van vitamine C in sepsis wordt weergegeven in tabel 14. (Marik, P. E., Varon, J., & Surani, S., 2020) Er is een verminderde mortaliteit aangetoond door het toedienen van vitamine C (alleen) bij patiënten met septische shock en sepsis geassocieerd met ARDS (Fowler et al., 2019; Zabet, Mohammadi, Ramezani, & Khalili, 2016).

Vitamine C is momenteel een hot topic in de behandeling van ernstig zieke patiënten. Normaal zou in april 2020 een vitamine C congres plaats gevonden hebben in Nederland, omwille van coronamaatregelen werd dit congres geannuleerd. Op dit congres zou Fowler A. komen spreken over de rol van vitamine C bij sepsis.

Tabel 14 De belangrijkste rol van vitamine C bij sepsis (Marik, P. E., Varon, J., & Surani, S., 2020)

Hoofdról	Mechanisme
Antioxidant	Vangt extracellulaire, intracellulaire en mitochondriale ROS op; beperkt de oxidatie van mitochondriale eiwitten, enzymen, lipoproteïnen, celmembraan, <i>enz.</i>
Ontstekingsremmend	Remt de activering van NFκB, vermindert HMGB1, remt histamine, voorkomt NETosis, inactieveert HIF-1α
Microcirculatie	Verhoogt eNOS, verlaagt iNOS, behoudt nauwe kruispunten
Immune functie	Ondersteunt de proliferatie van lymfocyten, verhoogt de bactericide werking van neutrofielen, verbetert chemotaxis, stimuleert de productie van interferon, vermindert T-regulerende cellen (Tregs), voorkomt apoptose van lymfocyten
Antitrombotisch	Vermindert de activering van bloedplaatjes en expressie van weefselfactor, verhoogt trombomoduline
Synthese van catecholamines	Werkt cofactor bij de synthese van adrenaline, dopamine en vasopressine. Verhoogt de adrenerge gevoeligheid
Wond genezen	Hydroxylering van procollageen, verhoogde expressie van collageen-mRNA

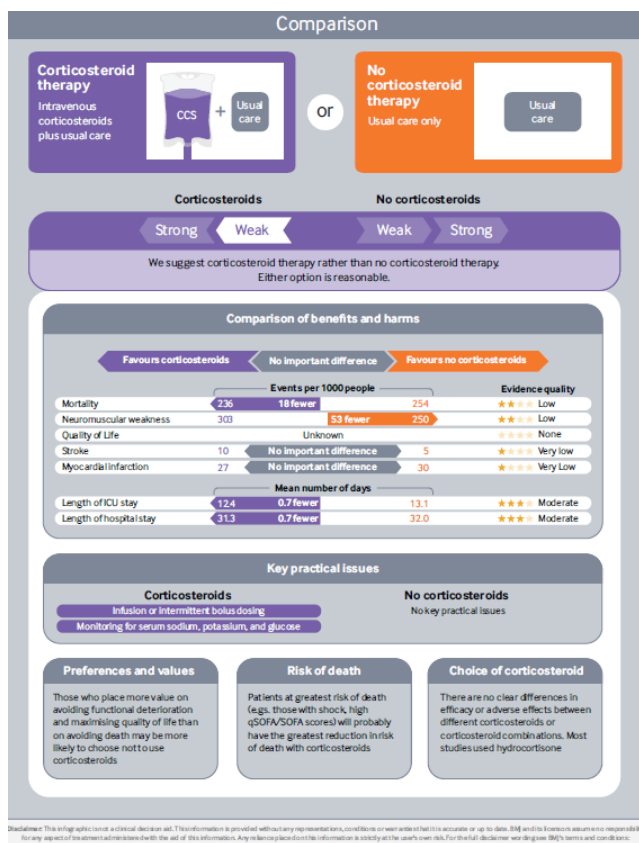
Thiamine

Thiamine kan synergetische werken met glucocorticoïden en vitamine C om mitochondriale oxidatieve schade te beperken en de mitochondriale functie en energieproductie te herstellen. Bovendien kunnen thiamine en vitamine C een cruciale rol spelen bij het beperken van delier en septische encefalopathie. (Marik, P. E., Varon, J., & Surani, S., 2020)

Corticosteroiden

Uit onderzoek blijkt dat het mogelijk is dat corticosteroiden de ontregelde immuunreactie veroorzaakt door sepsis kunnen verbeteren alsook de bloeddruk kan verhogen indien deze te laag is. De meningen hierover zijn echter verdeeld en de meeste richtlijnen adviseren niet tot het gebruik van corticosteroiden tenzij er sprake is van refractaire shock. Recent zijn er twee nieuwe onderzoeken gepubliceerd die tot een verschillende conclusie komen. De ADRENAL trial vond geen statistisch significant verschil in de mortaliteit op 90 dagen tussen de hydrocortisonen- en placebogroepen. De APROCCHSS trial kwam dan weer tot het besluit dat hydrocortison plus fludrocortison de mortaliteit op 90 dagen verminderde. De mogelijkheid bestaat dus dat corticosteroiden het risico op overlijden bij een klein aantal patiënten kunnen verkleinen en dat ze ook de neuromusculaire zwakte bij een klein aantal doen toenemen. Het bewijs hieromtrent is echter niet definitief. De richtlijn van het BMJ beveelt dan ook voorzichtig het gebruik van corticosteroiden aan bij sepsis patiënten. Het is echter sterk aangeraden om nog verder onderzoek te verrichten naar de voor- en of nadelen van het gebruik van corticosteroiden bij sepsis patiënten. (Lamontagne et al., 2018) Richtlijnen van de European Society of

Intensive Care Medicine suggereren dat het gebruik van corticosteroiden bij sepsis alleen zinvol is als er sprake is van een shock (Cecconi, Evans, Levy, & Rhodes, 2018). Het SSC adviseert geen hydrocortisone IV bij de behandeling van septische shock patiënten indien adequate vloeistofresuscitatie en vasopressortherapie in staat zijn om de hemodynamische stabiliteit te herstellen. Indien er geen hemodynamische stabiliteit hersteld kan worden, adviseert het SSC om hydrocortisone IV te gebruiken in een dosis van 200 mg per dag. (Rhodes et al., 2017)



Figuur 26 Comparison (Lamontagne et al., 2018)

Hydrocortisone - ascorbinezuur (vitamine C) – thiamine (HAT)

Het voordeel van HAT is aangetoond in meerdere observationele studies (Fowler et al., 2019; Marik, Khangoora, Rivera, Hooper, & Catravas, 2017). Niet alle studies delen deze bevinding. Een studie van Fujii et al. (2020) beschreef de bevinding dat de behandeling met HAT niet leidt tot voordelen in vergelijking met een behandeling met alleen hydrocortison. Momenteel loopt er een RCT waarvan de resultaten binnenkort beschikbaar zijn (Hager et al., 2019). HAT zou misschien jaarlijks miljoenen sterfgevallen als gevolg van sepsis kunnen voorkomen en de ernstige levensveranderende gevolgen bij overlevenden van sepsis kunnen verminderen. Belangrijke voordelen zijn dat deze behandeling goedkoop is en geen bijwerkingen heeft (de bijwerkingen van een korte kuur met lage dosis corticosteroiden zijn minimaal). (Marik, P. E., Varon, J., & Surani, S., 2020)

3.2.4 Hindernissen in de praktijk

Zoals reeds eerder vermeld wordt in de richtlijnen aangeraden om zo snel mogelijk te starten met antibioticatherapie. De invoering van vroege, empirische antibioticabehandeling kan leiden tot het ontstaan van antimicrobiële resistentie. (Kempker et al., 2018; Salomao et al., 2019) Dit maakt dat er steeds een goed antibioticabeleid moet zijn en dat er zo snel mogelijk zeer gericht antibiotica moet gegeven worden.

Vanaf dat de patiënt getrieerd wordt (time zero) moet er binnen het uur de juiste bloedname gebeuren alsook hemoculturen (bij koorts) en bloedgas, vochtresuscitatie moet gestart worden en antibiotica moet toegediend worden. Dit is haalbaar indien minstens één

verpleegkundige en arts zich kan focussen op de patiënt. Vaak bestaat deze luxe echter niet op de spoedgevallendienst. Spoed is vaak een zeer drukke afdeling met een hoge werkdruk. Voorgaande handelingen nemen wel wat tijd in beslag die dan ten koste zullen gaan van andere patiënten of andersom, een andere kritieke patiënt die ervoor zorgt er niet tijdig met het sepsis protocol gestart kan worden. Een ander belangrijk aandachtspunt is de vochtresuscitatie, er moet regelmatig nagegaan worden of de patiënt nog vochtresponsief is. Idealiter wordt dit gecontroleerd met een echotoestel, dit wordt echter niet altijd gedaan. Ofwel is er geen toestel beschikbaar, tijdstekort of is er geen opgeleid personeel aanwezig. Een andere optie is controle aan de hand van lactaat maar ook hier heeft niet elke spoedgevallendienst een bloedgastoestel op dienst staan.

Triage is gebaseerd op de eerste parameters bij binnenkomst. Het is mogelijk dat de patiënt op dit moment nog geen tekenen van sepsis vertoont. Daarom is het zeer belangrijk dat er op regelmatige tijdstippen een parameter controle gebeurt zodat er terug gehervalueerd kan worden. Uit ervaring blijkt dat dit toch zeer vaak niet gebeurt. Er wordt niet aan gedacht of het is te druk op dienst waardoor dit vaak één van de eerste dingen is dat wordt uitgesteld. Verder is de ademhalingsfrequentie, zoals reeds eerder besproken, één van de belangrijkste parameters. Deze wordt in de praktijk vaak echter niet/niet correct gemeten. Dit kan deels te verklaren zijn door een kennistekort maar ook door de grote werkdruk. Het meten van de ademhalingsfrequentie vraagt tijd, tijd die er ook vaak niet is. Meestal wordt de tijd niet genomen om gedurende een minuut de ademhaling te tellen. Een ander probleem is dat vaak wanneer de patiënt weet dat de ademhalingsfrequentie wordt geteld, deze meer aandacht besteed aan de snelheid van ademen, wat ook een vertekend beeld kan geven.

Een andere hindernis is het kennistekort over sepsis. Sepsis is zeer belangrijk en dient steeds in het achterhoofd aanwezig te zijn, er moet steeds afgevraagd worden of dit sepsis kan zijn. Aan de andere kant worden er op de werkvloer zeer weinig bijscholingen of andere mogelijkheden tot vorming gegeven omtrent dit onderwerp. Dit maakt dat de zorgverleners vaak sepsis onderschatten en dus ook minder belanghechten aan het tijdsbestek in verband met de nodige handelingen.

3.3 Ontwikkelen en implementeren van informatieve website en poster

Zoals reeds aangehaald beschrijft verschillende literatuur dat een goede kennis van de verpleegkundige over sepsis correleert met een beter bewustzijn van sepsis en hierdoor beter in staat is tijdig in te grijpen (Hanrath & Hamel, 2017; Walters, 2018).

Omwille van deze informatie werd gekozen om een poster en een informatieve website te maken over sepsis. Dit met als doel informatie over sepsis aan verpleegkundige aan te reiken en hiermee het bewustzijn te verhogen met als resultaat dat verpleegkundige sepsis sneller gaan identificeren en de behandeling sneller gestart kan worden.

3.3.1 Ontwerp toelichten

3.3.1.1 Poster

Er werd gekozen om een poster te ontwikkelen omdat dit een goede visuele reminder is voor de verpleegkundigen. Deze poster kan opgehangen in triage of in de verpleegpost van de afdeling. Op de poster wordt aan de linkerzijde de risicogroepen en een korte opsomming van de eerste te nemen stappen bij het vermoeden van sepsis vermeld. Aan de rechterzijde worden de alarmsignalen opgesomd aan de hand van het acroniem TIME. TIME staat voor Temperature, Infection, Mental health en Extremely ill. In het midden wordt een zandloper afgebeeld omdat tijd toch wel zeer belangrijk is bij sepsis.

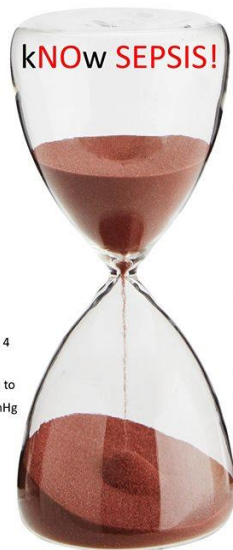
Sepsis is a potential life threatening risk!
Early recognition and intervention are critical!

KNOW the risks:

- Children under 0
- Adults over 60
- People with chronic diseases
- People with weakened immune systems

KNOW what to do:

- Measure lactate level
- Obtain blood cultures
- Administer broad spectrum antibiotics
- Administer 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L
- Administer vasopressors to maintain a MAP ≥ 65 mmHg



Temperature

Higher or lower than normal

Infection

May have signs and / or symptoms of any infection

Mental decline

Confused, sleepy, difficult to rouse

Extremely ill

"I feel like I might die"

It's all about **TIME!**

Do you want to **know** more about sepsis?

Visit: <https://knowsepsisitsallabouttime.weebly.com>

Figuur 27 Poster "kNOw SEPSIS! It's all about TIME!"

3.3.1.2 Informatieve website

Er werd gekozen een informatieve website te maken omdat er veel verpleegkundigen mee kunnen bereikt worden. Het doel van deze website is om verpleegkundige attent te maken op de problematiek van sepsis, de mogelijke fatale complicaties ervan, de risicofactoren, de symptomen (die niet altijd evident zijn om te herkennen) die belangrijk zijn om snel te herkennen om snel te kunnen behandelen, de behandeling. De website is zowel gemaakt voor spoedverpleegkundigen als voor andere verpleegkundigen. Dit omdat het voor alle verpleegkundige belangrijk is om hier kennis over te hebben. Sepsis komt immers voor in veel verschillende settings (van een heelkundige afdeling tot in de thuiszorg). Er is wel een topic "triage" dat zich specifiek richt naar spoedverpleegkundigen. Bij het uitwerken van de website werd gekozen om de belangrijkste aspecten uit de bachelorproef in essentie weer te geven onderverdeeld in volgende webpagina's:

- "kNOw SEPSIS! It's all about TIME!" op deze eerste pagina van de website wordt beschreven door wie en waarom de website gerealiseerd is. Er wordt ook beschreven wat er allemaal op de website te vinden is.

[WELKOM](#) [TEST JE KENNIS](#) [SEPSIS](#) [OORZAKEN](#) [MEER...](#)



Figuur 28 Screenshot van de website: "kNOw SEPSIS! It's all about TIME!"

- Test je kennis: op deze webpagina kan de kennis getest worden omtrent sepsis. De zelftest bestaat uit meerkeuzevragen. Na het beantwoorden van de vragen wordt de score weergegeven en worden de juiste antwoorden zichtbaar. Er werd gekozen om deze pagina vooraan te plaatsen zodat de bezoeker van de website eerst zijn eigen kennis kan testen voordat de informatieve website gelezen wordt.
- Sepsis: op deze webpagina wordt sepsis en cijfermateriaal besproken.
- Oorzaken: op deze webpagina worden de oorzaken van sepsis weergegeven.
- Risicofactoren: op deze webpagina worden de risicofactoren voor sepsis weergegeven.
- Symptomen: op deze webpagina worden de symptomen voor sepsis weergegeven.
- Screeningstools: op deze webpagina worden de screeningstools weergegeven.
- Complicaties: op deze webpagina worden de mogelijke complicaties weergegeven.
- Preventie: op deze webpagina wordt de preventie van sepsis weergegeven.
- Behandeling: op deze webpagina wordt de behandeling van sepsis weergegeven.
- Triage: op deze webpagina worden aandachtspunten voor in de triage meegegeven voor op de spoedgevallendienst.
- Referentielijst: op deze webpagina wordt de literatuurlijst beschreven die gebruikt is voor het realiseren van de website om de wetenschappelijke waarde van de website te verhogen.
- Poster: hier wordt de poster weergegeven die ook gemaakt werd voor deze bachelorproef. De poster kan vrij gebruikt worden door iedereen.
- Contact: via de contactknop kunnen er vragen of opmerkingen gericht worden naar de websitebouwer.

Er werd gekozen om de website "kNOw SEPSIS! It's all about TIME!" te noemen omdat het ook de naam van het eindwerk is en het een krachtige, essentiële boodschap bevat. "kNOw SEPSIS!" duidt op het belang om een bredere kennis te hebben van sepsis. Door de bredere kennis van sepsis zullen verpleegkundigen sneller in staat zijn sepsis te herkennen. "It's all about TIME!" duidt op het belang om sepsis snel te herkennen en snel te behandelen. Bovendien is TIME het acroniem met de alarmsignalen voor sepsis. De website kan teruggevonden worden op deze link: <https://knowsepsisitsallabouttime.weebly.com>

3.3.2 Implementatieplan

Zoals reeds eerder aangehaald wordt in de literatuur beschreven dat kwalitatieve zorg verlenen enkel mogelijk is wanneer alle zorgverleners over voldoende kennis beschikken (Walters, 2018). Ondanks het toegenomen bewustzijn van het belang van een vroege diagnose en een snelle en passende behandeling bij sepsis, krijgen veel patiënten nog steeds geen aanvaardbare vroegtijdige behandeling (Hotchkiss et al., 2017). Het is bewezen dat patiënten met sepsis en septische shock een hoog risico hebben op overlijden. Vertragingen in de herkenning van sepsis en een trage start van behandeling werden geassocieerd met slechtere resultaten. Dit terwijl er uit de literatuur blijkt dat een vroege evidence based behandeling de overlevingskansen verhoogd. (Medicine, 2019)

De sleutel tot een snelle interventie en dus ook een betere outcome voor de patiënt is het aanmoedigen van verpleegkundigen om aan sepsis te denken wanneer er subtiele veranderingen optreden bij patiënten met een mogelijke infectie (Freitag et al., 2016; Makic & Bridges, 2018).

Om deze redenen is het dan ook zeer belangrijk dat er tijdens triage gescreend wordt naar sepsis zodat patiënten met mogelijke sepsis tijdig herkend worden en de behandeling onmiddellijk kan gestart worden. Om dit te bekomen is het aangeraden om een sepsis protocol/flowchart te ontwikkelen en implementeren maar ook vorming te geven aan de zorgverstrekkers, patiënten en familieleden. Het geïmplementeerde protocol wordt geïnitieerd van zodra er een positieve sepsis screening wordt genoteerd. Hoe meer kennis

verpleegkundigen hebben over de signalen en symptomen van sepsis en septische shock, hoe hoger het bewustzijn voor deze aandoening zal zijn en hoe meer levens er gered kunnen worden. (Walters, 2018)

Uiteraard is een goede kennis over deze aandoening niet enkel relevant voor spoedverpleegkundigen maar voor alle verpleegkundigen (zaalverpleegkundigen, thuisverpleegkundigen, verpleegkundigen in een woonzorgcentrum,...). Het doel van het eindproduct dat ontwikkeld werd, website en poster, is dat het voor elke verpleegkundige bereikbaar is maar ook voor patiënten en/of familieleden die hierin interesse hebben.

In dit werk wordt de focus te gelegd op het informeren en het geven van vorming aan verpleegkundigen. Door hen goed op te leiden en bij te scholen, kan ervoor gezorgd worden dat mogelijke sepsispatiënten sneller worden herkend en dat de behandeling hierdoor sneller gestart kan worden.

Kumar et al. onderzocht in 2015 welk effect het implementeren van een zorgbundel, vorming voor zorgverleners en visuele tools, zoals een poster, heeft op het sepsisbeleid. Er was een gestage verbetering in de uitvoering van het sepsisbeleid, in dit geval de Sepsis Six bundel. 63% van de patiënten ontvingen de correcte zorg binnen het uur, dit was een stijging van 34%. In dit onderzoek kon echter geen daling in mortaliteit geconstateerd worden.

Een ander onderzoek, een meta-analyse van 50 observatieonderzoeken, toonde aan dat het toepassen prestatieverbeteringsprogramma's gepaard gingen met een aanzienlijke toename van de naleving van de SSC-bundels en een vermindering van de mortaliteit (Rhodes et al., 2017).

Een mogelijk model dat gebruikt kan worden om de zorgkwaliteit te verbeteren, is de PDSA-cyclus (Plan-Do-Study-Act) van Deming. Dit leer- en verbetermodel is een systematisch proces voor de verbetering van een product, proces of dienst. (Institute, 2020)

De eerste stap binnen de PDSA-cyclus is PLAN, het plannen van de beoogde verandering. Eerst wordt het doel en de doelgroep vooropgesteld. Vervolgens wordt er bepaald welke verbeteracties er ondernomen worden en hoe deze worden uitgevoerd. DO is stap twee, het uitvoeren van de geplande acties en verzamelen van gegevens. De derde stap is STUDY. In deze fase worden de resultaten vastgelegd; wat ging goed of net niet? Hoe kan dit verbeterd worden? Bij deze stap is het belangrijk dat er wordt nagegaan of de verandering ook effectief een verbetering is. Als laatste is er de ACT-stap, deze sluit de cyclus af of de cyclus kan hierna ook terug herbeginnen. Hierin wordt de verandering uitgebreid of bijgesteld. Er wordt bepaald wat de voor- en nadelen zijn aan de verandering en of er nog aanpassingen nodig zijn. Nadien kan het proces geïntegreerd worden in het dagelijkse handelen. (Institute, 2020)

Om dergelijke veranderingen in goede banen te leiden is er een nood aan een gecoördineerde inspanning van een toegewijd team maar zelfs dan is het mogelijk dat er traag vooruitgang wordt geboekt. Kleine veranderingen kunnen echter al wel leiden tot verbeteringen in het project. Verder is er ook een grote behoefte aan gemotiveerde professionals en flexibiliteit, elke afdeling en/of situatie zal zijn eigen aanpak vergen. Het vertalen van aanbevelingen naar de praktijk is echter een uitdagende en complexe taak die een veelzijdige aanpak vereist met een duurzaam engagement van de betrokken partijen. (Kumar et al., 2015)

Implementatieplan website en poster

PLAN

Het doel van deze bachelorproef is om verpleegkundigen bewust te maken over de gevaren van sepsis, ervoor te zorgen dat zij over voldoende kennis beschikken en het belang benadrukken van een goed sepsisbeleid. Sepsis heeft namelijk een hoge prevalentie en mortaliteit, mede door de vergrijzing, co-morbiditeiten en gebruik van immunosuppressiva

komt sepsis de laatste jaren vaker voor. Dit maakt dat het zeer belangrijk is voor verpleegkundigen om sepsis tijdig te herkennen en voldoende kennis te hebben over de eerste stappen in de behandeling van een mogelijke sepsis patiënt. Zij zijn vaak de eerste personen die in contact komen met de patiënt. Door ervoor te zorgen dat zij voldoende kennis hebben, kan er zeer snel actie ondernomen worden en gestart worden met de behandeling. Enkel vorming is uiteraard niet voldoende, er moet ook een goed sepsisbeleid uitgewerkt worden.

Er werd gekozen om verpleegkundigen te informeren en educatie te geven aan de hand van een website. Dit is een zeer laagdrempelige aanpak, welke zowel op de werkvloer als thuis kan geconsulteerd worden. De verpleegkundigen kunnen zelf hun tijd verdelen en de informatie verwerken wanneer dit voor hen het beste past. De website voorziet niet enkel informatie over sepsis, screening en behandeling maar er is ook de mogelijkheid voor om de verworven kennis te testen. Bijkomend werd er ook een poster gemaakt als visuele reminder voor verpleegkundigen. Uiteraard kunnen ook de patiënten en familieleden de website raadplegen indien zij graag meer informatie wensen over deze aandoening.

Aan de hand van mailings, social media, verpleegkundige beroepsorganisatie's zal de website bekend gemaakt worden binnen de zorgsector in Vlaanderen. Zo wordt er getracht om de ziekenhuizen en woonzorgcentra duidelijk te maken dat sepsis nog steeds een relevant probleem is dat vaak voorkomt en kan er getoond worden hoe deze hulpmiddelen kunnen helpen. De website wordt op deze manier zo goed mogelijk gepromoot.

Het succesvol implementeren van een goed beleid is een uitdagende en complexe taak dat een multidisciplinaire aanpak en een consistent engagement vergt (Kumar et al., 2015). Om die reden wordt er dan ook geadviseerd om een multidisciplinaire werkgroep op te richten. Deze werkgroep is verantwoordelijk voor het beleid rond sepsis, zoals het creëren van protocollen, richtlijnen, flowchart, enzoverder. Verder is het ook de taak van deze werkgroep om de opleiding van de verpleegkundigen te organiseren (bijvoorbeeld e-learning, workshops,...) en op te volgen of de kennis van de verpleegkundigen optimaal is.

Van zodra deze werkgroep het beleid heeft goedgekeurd, kan er verder aandacht besteed worden aan de implementatie hiervan. Het is aangeraden dat dit best in overleg kan met de afdeling waar het beleid geïmplementeerd wordt. Na implementatie worden er op regelmatige tijdstippen gesprekken georganiseerd met de verpleegkundigen. Er kan dan onder andere besproken worden wat goed en/of minder goed verloopt, wat de verpleegkundigen ervaren als obstakel, is er een vlotte samenwerking met de artsen? De werkgroep is verantwoordelijk voor het verzamelen van deze informatie en kan dan op vastgestelde tijdstippen het beleid aanpassen aan de hand van de verkregen feedback. Binnen deze werkgroep zal er één persoon aangesteld worden als de contactpersoon voor de verpleegkundigen.

DO

In deze fase worden de afgesproken acties uitgevoerd en wordt er zoveel mogelijk gegevens verzameld zodat er op een later afgesproken tijdstip geëvalueerd kan worden.

STUDY

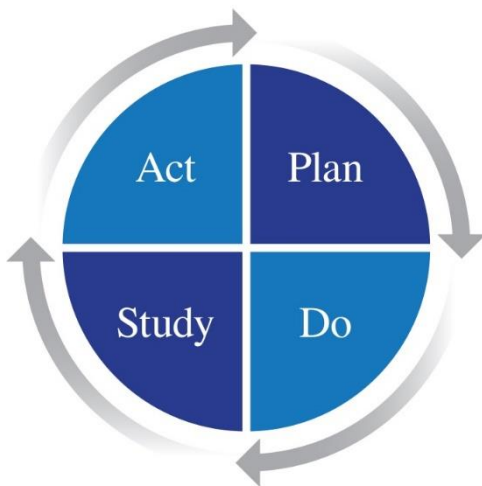
De verzamelde gegevens worden in deze fase geëvalueerd. Wat wordt als positief en/of negatief ervaren? Wat kan er verbeterd worden en hoe kan dit best aangepakt worden? Heeft het verbeterproject een meerwaarde? Ervaren zowel de verpleegkundigen als leidinggevenden dit project als positief? Zijn er bepaalde zaken die de verpleegkundigen als niet haalbaar ervaren? Welke stappen zijn dan nodig om dit te verhelpen?

De referentieverpleegkundige is verantwoordelijk voor het verzamelen van alle nodige gegevens en deze persoon zal ook in gesprek gaan met de verpleegkundigen. Deze persoon zorgt ervoor dat iedereen op de hoogte is van het verbetertraject en dat de nodige stappen tot verbetering ondernomen worden. Tegelijkertijd is deze persoon ook het luisterend oor als iemand hier nood aan heeft. Voor sommigen is verandering moeilijk en kan het nuttig zijn om met deze personen in gesprek te gaan.

Verder zal de werkgroep ook nieuwe relevante literatuur bestuderen en nuttige informatie meenemen en implementeren in het verbeterproject.

ACT

Wanneer alle bekomen info, werk- en verbeterpunten werden geanalyseerd en er een verbeterplan werd ontwikkeld, kan dit in deze fase terug geïmplementeerd worden. Het is zeer belangrijk dat er op regelmatige tijdstippen contactmomenten zijn met de verschillende disciplines en dat er dan nagegaan of het voor iedereen nog steeds werkbaar is. Zijn er eventueel toch nog werkpunten waar er tegenaan gelopen wordt? Kan er nog iets verbeterd worden? Een verbetertraject zal regelmatig bijgestuurd moeten worden. Dit zal telkens besproken worden op de contactmomenten van de werkgroep.



Figuur 29 PDSA-cycle (The W. Edwards Deming Institute; 2020)

Discussie

Er werd een zeer uitgebreide literatuurstudie verricht naar sepsis maar ondanks dat dit een veel voorkomende aandoening is, was het toch niet mogelijk om exacte Belgische cijfers te vinden omtrent incidentie en prevalentie. Er werden echter wel globale wereldwijde cijfers teruggevonden en geschatte Nederlandse cijfer maar geen exacte Belgische en/of Nederlandse cijfers. Het is opmerkelijk dat er geen nationale cijfers worden bijgehouden over een aandoening die jaarlijks wereldwijd 11 miljoen doden veroorzaakt. Het is dan ook raadzaam om een overkoepelende organisatie op te richten op Belgisch of eventueel zelfs Europees niveau. Deze organisatie kan dan cijfers rond incidentie en prevalentie bijhouden maar ook richtlijnen en zorgbundels ontwikkelen welke nationaal of op Europees niveau kunnen toegepast worden. Tot op heden bestaat er namelijk nog steeds geen uniforme aanpak voor sepsis, welke toch wel zeer nuttig zou zijn.

Er zijn echter wel enkele organisaties, zoals bijvoorbeeld de Surviving Sepsis Campaign, die richtlijnen ontwikkeld hebben op basis van aanbevelingen die volgens hen belangrijk zijn. Zo is er de 1-uursbundel van de SSC, een zorgbundel met goede richtlijnen die nuttig kunnen zijn in de behandeling van sepsis in eerste tijd. Toch zijn er enkele bedenkingen bij deze bundel. Weinig aanbevelingen van deze bundel zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijsmateriaal of het bewijsmateriaal is maar van matige kwaliteit. De literatuur is het echter niet eens over effect van de zorgbundels op de mortaliteit. Volgens van der Steen et al. (2017) is er tot op heden nog nooit bewezen dat het toepassen van deze bundel ook leidt tot het verlagen van de mortaliteit. De mortaliteit van sepsis daalt namelijk ook in landen waar deze richtlijnen niet worden toegepast. Volgens Wiersinga et al. (2017) is de daling in sterftcijfers dan weer te danken aan een betere herkenning, snellere interventie en betere zorg. Ook Coopersmith et al. (2018) schrijft dat hoewel zorgbundels (bedoeld voor kwaliteitsverbetering) en richtlijnen (bedoeld om de praktijk te helpen sturen) zijn gebaseerd op het beste beschikbare bewijs, deze vaak niet worden ondersteund door kwalitatief hoogstaand bewijs. Een andere bedenking is dat er ook bepaalde patiëntengroepen niet worden besproken in de bundel ondanks dat deze net vatbaar zijn voor sepsis, bijvoorbeeld brandwonden patiënten en immuungecompromiteerde patiënten. Verder is er ook nog geen onderzoek verricht naar de werking van deze bundel binnen deze groepen en moeten er ook criteria opgemaakt worden die rekening houden met de leeftijdsafhankelijke variaties in de normale fysiologische bereiken en in de pathofysiologische reacties. Het is dan ook aangeraden dat hier nog verder onderzoek naar gedaan wordt. (Levy et al, 2018; Singer et al., 2016)

Een ander probleem is het tijdsbestek. De bundel heeft tot doel dat alle nodige interventies gestart worden binnen het uur. Dit legt een grote druk op de artsen en verpleegkundigen en vaak zal het ook niet mogelijk zijn om aan deze werkdruk te voldoen. Dit werk ook zo bevestigd door Hassan (2020). Volgens hem heeft een systematische individuele benadering van de sepsispatiënt de voorkeur op een rigide set van verplichte interventies. Verder benadrukt hij wel dat het doel van deze bundel is om een hulpmiddel te zijn om een vroege diagnose en behandeling van sepsis te vergemakkelijken. Om deze reden kan een snellere start van resuscitatie en management gerechtvaardigd zijn. (Hassan, E., 2020)

Een ander discussiepunt dat uit de literatuur naar voren komt, gaat over de SIRS criteria. Wegens toenemende kritiek werd in 2016 een nieuwe definitie voor sepsis gepubliceerd (van der Woude et al, 2018). Ondanks dat er in het verleden vaak kritiek werd geuit over de SIRS criteria, benadrukt de sepsis-3 taskforce toch dat deze criteria nog steeds nuttig kunnen zijn voor de identificatie van een infectie (Salomao et al., 2019; Singer et al., 2016; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). De Director of Quality, Society of Critical care Medicine heeft in een schrijven ook bevestigd dat de SSC toch blijft opteren voor een op SIRS-gebaseerde screeningstool naar sepsis omdat sepsis moeilijk te onderscheiden is en shock duidelijker is. Hieruit kan afgeleid worden dat er nog steeds geen uniforme mening is omtrent sepsis en de beste screeningsmethode. Doordat de meningen verdeeld zijn, is het zeer moeilijk om de juiste screeningsmethode te selecteren. Salomao et al. (2019) bevestigt in zijn onderzoek dat de SIRS-criteria wel gebruikt kunnen worden om patiënten met een infectie te identificeren maar niet om een sepsis diagnose te stellen. Dit

kan ervoor zorgen dat patiënten kritischer geëvalueerd worden en overdiagnose alsook mogelijke overbelasting bij de laboratoria en therapeutische handelingen vermeden kunnen worden.

Een belangrijke parameter in het screenen en/of diagnosticeren van sepsis is de ademhalingsfrequentie. Deze parameter wordt vaak aangehaald als één van de belangrijkste vitale parameters. Deze wordt gebruikt als criteria om onder andere sepsis te diagnosticeren en behoort ook tot de criteria van SIRS, qSOFA, NEWS en MEWS. Eén van de redenen waarom dit als de belangrijkste parameter wordt aanzien is omdat deze vaak reeds afwijkt van de normale waarden nog voor er andere afwijkende parameters. In een ander hoofdstuk werd reeds besproken dat ondanks dit een zeer belangrijke parameter is, deze toch zeer vaak gemist wordt. Dit kan verklaren waarom patiënten nog steeds laattijdig gediagnosticeerd worden ondanks dat het nut van een goede screening, diagnose en behandeling vaak bewezen werd in de literatuur. Het is dus niet alleen belangrijk om het nut van een screening en een snelle interventie duidelijk te maken aan de zorgverleners maar ook het belang van een correcte meting van de ademhalingsfrequentie moet benadrukt worden. Zonder een correcte meting heeft een screening niet veel nut. Een goed sepsisbeleid gaat dus verder dan enkel een goede kennis rond sepsis.

Een andere bedenking die gemaakt kan worden gaat over vochtresuscitatie. De literatuur is uniform over de noodzaak en het belang hiervan ter stabilisatie van sepsis-geïnduceerde weefselhypoperfusie of septische shock. De SSC raadt in zijn 1-uursbundel aan om 30ml/kg crystalloïden toe te dienen van zodra sepsis wordt herkend en/of er hypotensie en een verhoogd lactaat wordt vastgesteld. De perfusiedruk naar de organen moet namelijk zo snel mogelijk hersteld worden. Vervolgens moet er na elke vochtbolus gecontroleerd worden of de patiënt nog steeds vochtontvankelijk is. (Levy et al, 2018) Dit wil zeggen dat er dus regelmatig een herbeoordeling moet gebeuren van de hemodynamische toestand van de patiënt. Deze herbeoordeling dient te gebeuren aan de hand van een grondig klinisch onderzoek en beschikbare fysiologische variabelen zoals hartslag, bloeddruk, arteriële zuurstofverzadiging, ademhalingsnelheid, temperatuur en urine-output. Bijkomend moet er ook monitoring voorzien worden, niet-invasief of invasief. (Rhodes et al., 2017) Door gebruik te maken van dynamische parameters en niet-invasieve bepalingen van het hartminuutvolume zoals echografie kan er nagegaan worden of de cardiac output verhoogd werd door de gegeven vochtbolus. Van der Steen beschreef in 2017 dat bedside echografie de beste methode is om de vochtresuscitatie op te volgen. Dit werd bevestigd door Worapratya & Wuthisuthimethawee (2019). De vraag is echter of een echotoestel op elke spoedgevallendienst beschikbaar is alsook opgeleid personeel om hiermee te werken en ten slotte of er voldoende tijd is om deze onderzoeken uit te voeren. Rhodes et al. (2017) bevestigt dit in zijn onderzoek. De laatste jaren zijn er meer echotoestellen bedside beschikbaar maar dit is nog steeds niet de standaard. Verder wordt er ook aangeraden om bv. arteriële zuurstofverzadiging op te volgen. De SSC en de Federatie Medische Specialisten adviseren een lactaat-geleide vochtresuscitatie in combinatie met het volgen van de vitale parameters zoals bloeddruk. De opvolging van het lactaat kan dan gebeuren in combinatie met monitoring van de bloeddruk. Niet elke spoedgevallendienst heeft echter een bloedgastoestel op dienst beschikbaar. De vraag is dan of een lactaatgeleide vochtresuscitatie wel een goede keuze is? Het bloed moet dan eerst naar het labo gebracht worden en daar verwerkt worden door de laboranten. Bij sepsis is tijd zeer belangrijk, in dit geval is het verre van optimaal dat er moet gewacht worden op de resultaten van het labo. De meeste adviezen gegeven rond de opvolging van vochtresuscitatie hebben nood aan duur materiaal, dit is niet in elk land evident. Denk maar aan bv. derdewereldlanden. Zo is het in deze landen niet enkel moeilijk om na te gaan of de patiënt vochtresponsief is maar is het ook zeer moeilijk om de juiste diagnose te stellen. Septische shock bv. heeft als criteria hypotensie of lactaat > 2mmol/l. Als er geen lactaat kan vastgesteld worden, hoe kan dan de juiste diagnose gesteld worden?

Om sepsis vroeg te detecteren zijn er verschillende screeningsinstrumenten die hierbij een hulpmiddel kunnen zijn. Toch hebben deze vaak onvoldoende sensitiviteit/specifiteit. Zo toonde SIRS zoals eerder vermeld een te hoge sensitiviteit en ontbreekt het aan specificiteit (Brink et al., 2019; Makic & Bridges, 2018). Toch gebruiken vele ziekenhuizen de SIRS-

criteria nog om sepsis vast te stellen op de spoedgevallendienst omwille van bezorgheid van artsen dat de strenge selectie van qSOFA-score kan leiden tot onderbehandeling bij sepsis (van der Woude et al., 2018). Een verhoogde SOFA score geeft in de literatuur een verband met een verhoogde mortaliteit zowel op intensieve zorgen als op de spoedgevallendienst. Het nadeel van de SOFA is dat 4 van 6 variabelen laboratoriummetingen vereist. (Garbero et al., 2019) Deze zijn niet beschikbaar in het triage-gebied van een spoedgevallendienst en zijn tijdrovend (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). De qSOFA, een vereenvoudigde score op basis van de SOFA-score, is volgens verschillende literatuur niet geschikt voor op de spoedgevallendienst wegens een slechte sensitiviteit (Garbero et al., 2019; van der Wouden et al., 2018; Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Op de spoedgevallendienst is een screeningstool nodig met een hoge gevoeligheid voor het voorspellen van orgaanfunctie en sterfte om onderbehandeling te voorkomen (Brink et al., 2019). MEWS was oorspronkelijk niet ontworpen voor de herkenning van sepsispatiënten maar voor de vroege herkenning van klinische achteruitgang van gehospitaliseerde patiënten (van der Woude et al., 2018). Zoals eerder beschreven is op de spoedgevallendienst een screeningstool nodig met een hoge sensitiviteit (Brink et al., 2019). MEWS bleek aan deze criterium niet te voldoen (van der Wouden et al., 2018). In een studie waar qSOFA, SIRS en NEWS vergeleken werden, vertoonde NEWS de tweede beste specificiteit en sensitiviteit weer. Er werd beschreven dat NEWS kan worden gebruikt als een alternatief screeningsinstrument op de spoedgevallendienst voor patiënten met een vermoeden van sepsis die het risico lopen op achteruitgang, multi-orgaanfalen en vervolgens de dood. Uit de studie werd geconcludeerd dat NEWS nauwkeuriger is in het voorspellen van 10- en 30-dagen sterfte dan qSOFA en SIRS bij patiënten die verdacht worden van sepsis op de spoedgevallendienst. (Brink et al., 2019) Ook Worapratya & Wuthisuthimethawee (2019) beschrijft dat de NEWS-criteria beter is dan de MEWS- en qSOFA-scores. De NEWS en MEWS, die gebaseerd zijn op de klinische parameters, bleken uit recente studie beter haalbaar te zijn voor monitoring en vroege herkenning van septische patiënten op de spoedgevallendienst en buiten de IC (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Het is aangeraden om vroegtijdige waarschuwingssystemen te implementeren. Deze evalueren de hemodynamica, lichaamstemperatuur en mentale toestand bij kritisch zieke patiënten. Op deze manier wordt er getracht om sepsis of de evolutie naar septische shock en MOF te voorkomen. (Marshall, 2016)

Besluit

Sepsis is een veel voorkomende aandoening die nog steeds gepaard gaat met een onaanvaardbare hoge mortaliteit en morbiditeit. In verschillende literatuur wordt beschreven dat vroege herkenning en behandeling essentieel zijn voor de overleving van patiënt. De aandoening wordt vaak te weinig in een vroeg stadium gediagnosticeerd, wanneer het nog steeds potentieel omkeerbaar is. Ondanks de grote vooruitgang in de medische wereld blijft sepsis nog steeds een grote uitdaging om te herkennen en te behandelen. Het is geen duidelijk omschreven ziekte, maar eerder een niet-specifiek, klinisch syndroom dat ontstaat uit verschillende combinaties van ziekteverwekkers, gastheer- en orgaanfuncties. Deze aandoening is een veel voorkomende presentatie op de spoedgevallendienst. Aangezien sepsis wordt gedefinieerd als een ontregelde gastheerreactie op een infectie en orgaanfunctie veroorzaakt die niet kan worden gediagnosticeerd door oppervlakkige beoordeling, kan triage en het herkennen van sepsis op de spoedgevallendienst een uitdaging zijn. De spoedgevallendienst kan door het drukke karakter een extra uitdaging zijn voor vroegtijdige detectie van septische patiënten. Wat het ook moeilijk maakt, is dat er geen sluitende diagnostische methoden zijn om sepsis vast te stellen. Er is geen enkele methode die de diagnose sepsis precies kan aantonen. Met betere kennis van de aandoening en bewustwording van de symptomen zijn verpleegkundigen beter in staat om tijdig in te grijpen en dat is belangrijk. Het opleiden van spoedverpleegkundigen met betrekking tot sepsis en het verloop ervan is van vitaal belang om het bewustzijn over sepsis te vergroten. Door het werk van triage- en spoedgevallenverpleegkundigen kunnen veel levens worden gered met vroegtijdige interventie en behandeling.

Op de **eerste onderzoeksvraag**, namelijk hoe als spoedverpleegkundige sepsis snel te detecteren, kan als antwoord geformuleerd worden dat uit verschillende literatuur blijkt dat een goede kennis over sepsis, de symptomen en het verloop ervan bijdragen tot het sneller herkennen van sepsis. Educatie omtrent sepsis zal helpen om de bewustwording voor sepsis te verhogen. Tijdens de vorming kan er best een brede kennis van sepsis aangeboden worden. Het is ook belangrijk dat verpleegkundigen de risicofactoren kennen zodat er in de praktijk rekening mee gehouden kan worden. Verpleegkundigen dienen aangemoedigd te worden om 'think sepsis' wanneer er subtiele veranderingen optreden bij patiënten met een mogelijke infectie. In verschillende literatuur wordt dit omschreven als de sleutel tot vroegtijdige interventie.

De triage op de spoedgevallendienst is het meest kritische moment in het herkennen van sepsis. De triageverpleegkundige kan een screeningstool als hulpmiddel gebruiken om sepsis vroegtijdig te detecteren. Verschillende literatuur geeft aan dat sepsisscreening noodzakelijk is op triage niveau. Een screening geeft een vermoeden van sepsis, het is geen definitieve diagnose. Door patiënten te screenen naar signalen en symptomen van sepsis wordt het stellen van de juiste diagnose en bijhorende behandeling gemakkelijker. Een vroege screening en snelle herkenning leidt tot een snellere start van de behandeling. Er werden in de literatuur verschillende screeningstools beschreven, een aantal werden er besproken in deze bachelorproef. Vaak hebben screeningstools onvoldoende sensitiviteit/specifiteit. Op de spoedgevallenzorg is een screeningstool nodig met een hoge sensitiviteit om onderbehandeling te voorkomen. We concludeerden uit de literatuurstudie dat de SIRS-criteria nog steeds een nuttige tool is om een infectie te detecteren. De Surviving Sepsis Campaign adviseerde ook om een screeningstool te gebruiken gebaseerd op de SIRS-criteria. Dit omdat sepsis moeilijk te onderscheiden is en shock duidelijker is. Verder bleek uit de literatuurstudie dat NEWS een goede, alternatieve screeningstool is voor sepsis. Een voordeel is dat NEWS, die gebaseerd is op klinische parameters, parameters gebruikt die allemaal beschikbaar zijn in de triage. Toch dient er verder onderzoek gedaan te worden naar een ideale screeningstool voor op de spoedgevallendienst. Aangezien er geen gouden standaard is om de diagnose van sepsis te stellen, zullen verpleegkundigen moeten vertrouwen op de hulpmiddelen die er zijn en moet er met een kritische blik en de nodige kennis omgegaan worden met patiënten om sepsis tijdig te herkennen.

Tijdens de triage is het belangrijk om de vitale parameters correct te beoordelen. De ademhalingsfrequentie is een belangrijke parameter omdat de normale waarden hiervan geschonden worden nog voor er andere vitale parameters veranderen. Ondanks dat de ademhalingsfrequentie een vroege predictor kan zijn van snelle achteruitgang bij patiënten, is dit de meest onnauwkeurig gemeten en geregistreeerde parameter. Verpleegkundigen dienen zich bewust te zijn van het belang om deze parameter te nemen en dienen de nodige aandacht te schenken om de ademhalingsfrequentie correct te meten. Verhoogde ademhalingsnelheid wordt geassocieerd met een slecht resultaat voor de patiënt en een slechte diagnose van de infectie, vooral omdat pneumonie een veelvoorkomende oorzaak is van sepsis. Extreme waarden van bloeddruk zijn ook een reden tot klinische bezorgdheid. Bloeddruk moet echter geïnterpreteerd worden in de context van de eerdere bloeddruk van een persoon als deze bekend is. Tachycardie is een risicofactor voor ernstige infecties, sepsis, voor opname op de intensieve zorgafdeling en voor sterfte. Koorts kan een risicofactor zijn voor sepsis, hoewel sommige studies aantoonde dat een groot deel van de patiënten met sepsis geen temperatuur hadden, voornamelijk oudere mensen, personen die een kankerbehandeling krijgen en degene die ernstig ziek zijn met sepsis, hebben minder kans om een verhoogde temperatuur te ontwikkelen. Bij de temperatuurmeting dient men ook alert te zijn dat deze correct gebeurt en correct wordt opgevolgd. Volgens de literatuur is de tympane thermometer nuttig voor de eerste screening op de spoedgevallendienst. Het is comfortabel voor de patiënt, gebruiksvriendelijk en meet snel. Bij patiënten die met sepsis opgenomen worden, is de ernst van hun ziekte niet altijd direct duidelijk. Een levensbedreigende infectie kan gemakkelijk over het hoofd gezien worden. De eerste parameters in triage kunnen een vals veilig gevoel geven. Verpleegkundigen dienen er zich van bewust te zijn dat patiënten goed kunnen zijn bij triage maar zeer snel kunnen achteruit gaan in de box. Het is uiterst belangrijk parameters te blijven beoordelen!

De meest beschreven risicofactoren voor de ontwikkeling van sepsis richten zich op de aanleg van een patiënt voor infecties. Zeer oude of zeer jonge leeftijd, immunosuppressieve ziekten, kanker, immunosuppressieve medicatie, diabetes, alcoholmisbruik, verblijfskatheters of andere aandoeningen. In een vroeg stadium is het vaak moeilijk om sepsis te herkennen, maar het kan zich wel snel ontwikkelen. Tijdens triage is het belangrijk om aandacht te hebben voor risicogroepen.

Sepsis kan gepaard gaan met niet-specifieke symptomen en symptomen zonder koorts. De Global Sepsis Alliance en de Sepsis Alliance hebben een acroniem ontwikkeld dat kan helpen om de mogelijke symptomen gemakkelijker te onthouden. Aan de hand hiervan kan er nagegaan worden of er al dan niet een vermoeden van sepsis is.

Slurred speech or confusion: onduidelijke spraak of verwarring.

Extrême shivering or muscle pain/fever: extreme rillingen of spierpijn/koorts.

Passing no urine all day: anurie.

Severe breathlessness: kortademigheid.

It feels like you're going to die: het gevoel hebben van dood te gaan.

Skin mottled or discolored: gevlekte of verkleurde huid.

Temperature: hoger of lager dan normaal

Infection: tekenen of symptomen van een infectie

Mental decline: verward, slaperig, moeilijk te wekken

Extrêmement ill: "Ik heb het gevoel dat ik ga sterven", ernstige pijn of ongemak

Verpleegkundigen dienen bedachtzaam te zijn op andere signalen die niet genegeerd mogen worden zoals verwardheid, tachypnoe en tekenen van shock. Wees alert op veranderingen in gedrag, in het bijzonder een nieuwe verandering van mentale toestand, dit is een sterke risicofactor voor sterfte. Besteed bijzondere aandacht aan de zorgen die de patiënt en de familie of verzorgers uiten, zoals een verandering van het gebruikelijk gedrag. Wees extra voorzichtig als mensen geen goede geschiedenis kunnen geven, zoals mensen met een andere taal of met communicatieproblemen.

Sepsis wordt meestal veroorzaakt door bacteriën, maar ook virussen, parasieten en schimmels kunnen de oorzaak zijn van sepsis. Covid-19 was niet weg te denken uit 2020, uit de literatuur is gebleken dat sepsis de meest voorkomende complicatie is van covid-19. De meest voorkomende plaats van infectie die leidt tot sepsis is de long, gevolgd door het abdomen, de bloedbaan en de nier- en urogenitale delen. Zoals eerder aangehaald is een pneumonie de meest voorkomende oorzaak die leidt tot sepsis. Hoesten en thoracale pijn kunnen zich samen met algemene symptomen. Longauscultatie kan een meerwaarde zijn om een pneumonie vroegtijdig te detecteren. Verpleegkundigen dienen zich er van bewust te zijn dat longauscultatie een meerwaarde kan zijn en dienen deze techniek zich eigen te maken. Uit onze eigen werkervaring is gebleken dat longauscultatie niet wordt toegepast in de praktijk. Misschien dient er meer aandacht en nodige bijscholing rond gegeven te worden om dit meer ingeburgerd te krijgen bij verpleegkundigen.

Sepsis is moeilijk te diagnosticeren, moeilijker te controleren en uniforme strategieën voor quarantaine zijn niet van toepassing. Van zodra een patiënt positief wordt getrieerd op sepsis zal deze patiënt gemonitord worden en zullen er verscheidene onderzoeken gebeuren om sepsis te kunnen diagnosticeren en te onderscheiden van andere aandoeningen. Zo wordt de orgaanfunctie (bv. nier- en leverfunctie), oxygenatie en het zuur-base evenwicht onderzocht aan de hand van een bloedname, hemoculturen en het lactaatgehalte binnen het uur na aankomst. Het is bewezen dat dit geassocieerd wordt met een betere outcome. Diagnose op basis van culturen verloopt langzamer dan een diagnose die gesteld wordt aan de hand van biomarkers, zoals C-reactief eiwit en procalcitonine. Biomarkers alleen zijn niet voldoende voor een diagnose maar vormen wel een goede aanvulling op een klinische beoordeling van andere laboratoriumgegevens. Bijkomend wordt er ook een electrocardiogram, een urine- en sputumstaal afgenomen. Deze onderzoeken dienen zo snel mogelijk uitgevoerd te worden. De verschillende organen worden ook onderzocht. Complicaties moeten opgespoord worden en de infectiehaard moet bepaald worden, dit kan aan de hand van beeldvorming (röntgenstralen, CT-scans of echografieën). Verder wetenschappelijk onderzoek is nodig om betere diagnostie technieken te verkrijgen.

Sepsis kan ernstige gevolgen hebben. De complicaties die bij sepsis kunnen optreden zijn: septische shock, multi-organfalen, acute respiratory distress syndrome, diffuse intravasale stolling, acute nierinsufficiëntie, cardiomyopathie, de hersenfunctie kan aangetast zijn wat zich uit in coma of delier, ileus en relatieve bijnierschorsinsufficiëntie. Veel sepsis overlevenden lijden onder de gevolgen van sepsis gedurende de rest van hun leven. Mogelijke restverschijnselen zijn depressie, slaapproblemen, slecht geheugen, concentratiemoeilijkheden en vermoeidheid. Ook hier dient men in de praktijk de nodige aandacht aan te besteden. Verpleegkundigen dienen zich bewust te zijn van deze serieuze gevolgen dat sepsis kan hebben.

Preventie van sepsis is gebaseerd op het verminderen van het aantal infecties, voornamelijk bij de meest voorkomende risicogroepen. Deze preventie omvat onder andere vaccinaties, goede hygiëne, behoudt van mobiliteit, goede voedingstoestand, een goede behandeling van wondinfecties. Verpleegkundigen dienen zich hiervan bewust te zijn en patiënten en familie hierover te informeren.

Op de **tweede onderzoeksvraag** moet er een antwoord geformuleerd worden over welke handelingen er dienen uitgevoerd te worden om sepsis tijdig te behandelen. De behandeling van sepsis en septische shock moet worden uitgevoerd als een medisch noodgeval. Het beleid is gebaseerd op drie pijlers: infectiebeheersing, hemodynamische stabilisatie + optimalisatie van de oxygenatie en modulatie van de septische respons.

De eerste prioriteit bij de behandeling is het starten van antibiotica therapie en het lokaliseren van de oorzaak van de infectie. Dit kan aan de hand van kliniek, beeldvorming, een uitgebreid bloedonderzoek inclusief hemoculturen en afname van andere relevante culturen. De antibioticatherapie moet zo snel mogelijk gestart worden, bij voorkeur nadat de hemoculturen en andere staalnamen gebeurd zijn. Er wordt gestart met een breedspectrum antibioticum maar zodra de resultaten van de genomen kweken bekend

zijn, zal de antibioticatherapie aangepast worden. Verder is het belangrijk om zo snel mogelijk de infectiehaard onder controle te brengen of te verwijderen.

Vroege en optimale hemodynamische resuscitatie is cruciaal. Zowel te weinig als te veel vochtresuscitatie kan leiden tot een ongunstige uitkomst voor de patiënt. Evaluatie van de volumestatus en respons van de patiënt is de hoeksteen voor het beheer van sepsis op de spoedgevallendienst. Uit de literatuur blijkt dat echografie de beste methode is om de vochtresuscitatie op te volgen. Uit de literatuur blijkt dat de vochtresuscitatie opgevolgd kan worden door het opvolgen van dynamische parameters, temperatuur, capillaire refill, urine-output, mottling score en/of serumlactaat. Onder de onderzochte dynamische parameters leek passieve beenverhoging de hoogste nauwkeurigheid te voorspellen. Bedside echografie lijkt de beste parameter om vochtresuscitatie op de spoedgevallendienst te begeleiden met een hoge gevoeligheid en echografie is de laatste jaren voor veel bedside clinici beschikbaar geworden. Deze methode maakt een meer gedetailleerde beoordeling van de oorzaken van hemodynamische problemen mogelijk. Toch maken we hier de bedenking of dit wel overal mogelijk is. Er dient immers een echotoestel beschikbaar te zijn, echografie vergt de nodige tijd en opgeleid personeel. Dit is geen evidentie om dit als standaard te gebruiken, maar kan bij risicopatiënten op overvulling wel een meerwaarde bieden bijvoorbeeld bij cardiaal belaste patiënten. Een opleiding omtrent opvolging van de vochtresuscitatie en echografie zou hier zeker een must zijn. Lactaat daarentegen is makkelijk en niet invasief te meten, wat ons beter haalbaar lijkt op een spoedgevallendienst. Hercontrole dient dit binnen de twee tot vier uren na de initiële lactaatcontrole worden gedaan. Capillaire refill, urine-output en mottling score zijn nuttige bijkomende observaties die kunnen opgevolgd worden. Eén van de belangrijkste principes om te begrijpen in het beheer van deze complexe patiënten is de noodzaak voor een gedetailleerde eerste beoordeling en een voortdurende herevaluatie van de respons van de behandeling. Deze evaluatie dient te beginnen met een grondig klinisch onderzoek en een evaluatie van de beschikbare fysiologische variabelen die de klinische toestand van de patiënt kunnen beschrijven (hartslag, bloeddruk, arteriële zuurstofsaturatie, ademhalingsnelheid, temperatuur, urine-output en andere beschikbare variabelen). Er dient gestreefd te worden naar een mean arterial pressure van 65 mmHg. Wanneer deze MAP niet bereikt kan worden, wordt geadviseerd om noradrenaline als eerste keuze vasoactief middel te gebruiken.

Er lopen momenteel nog steeds onderzoeken naar vroege klinische interventie met behulp van ontstekingsremmende en immunostimulerende middelen bij sepsis. Er is echter nog steeds verder onderzoek nodig.

De Surviving Sepsis Campaign ontwikkelde verschillende zorgbundels. Deze werden steeds aangepast aan evidence based aanbevelingen. Het is een nuttige manier om ervoor te zorgen dat belangrijke stappen in het beheer niet worden vergeten. De nieuwe sepsis bundel is gebaseerd op de richtlijnen van 2016. De belangrijkste verandering in de herziening van de SSC-bundels is dat de 3-uur en 6-uur bundels zijn gecombineerd in een "1-uur bundel" met de expliciete intentie om onmiddellijk te beginnen met resuscitatie en management. Er moet onmiddellijk begonnen worden met de behandeling, vooral bij patiënten met hypotensie, in plaats van te wachten en de resuscitatiemaatregelen uit te breiden of te verlengen over een langere periode. Het is mogelijk dat er meer dan één uur nodig is voor de resuscitatie af te ronden maar de start van resuscitatie en behandeling, zoals een bloedname voor het meten van lactaat en hemoculturen, toediening van vloeistoffen en antibiotica, en in het geval van levensbedreigende hypotensie, initiatie van vasopressortherapie, moeten onmiddellijk gestart worden.

In verschillende literatuur wordt beschreven dat er door het toepassen van de bundel, er een verlaagde mortaliteit werd waargenomen. Toch is er ook literatuur die bedenkingen hieromtrent hebben. Een andere bedenking is dat er ook bepaalde patiëntengroepen niet worden besproken in de bundel ondanks dat deze net vatbaar zijn voor sepsis, bijvoorbeeld brandwonden patiënten en immuungecompromiteerde patiënten. Verder is er ook nog geen onderzoek verricht naar de werking van deze bundel binnen deze groepen en moeten er ook criteria opgemaakt worden die rekening houden met de leeftijdsafhankelijke

variaties in de normale fysiologische bereiken en in de pathofysiologische reacties. Het is dan ook aangeraden dat hier nog verder onderzoek naar gedaan wordt.

Er is verder onderzoek nodig in de zoektocht naar verbeterde diagnostische technieken die geïndividualiseerde managementstrategieën kunnen vergemakkelijken en naar een farmacologisch middel dat het ziekteproces kan wijzigen, wordt voortgezet. Intussen biedt verbeterde basiszorg, gedreven door onderwijs en kwaliteitsverbeteringsprogramma's, de beste hoop op verbetering van de resultaten. Ziekenhuizen en zorginstellingen dienen programma's te implementeren die de herkenning en behandeling van sepsis bevorderen.

De **derde onderzoeksvraag** was hoe dit te implementeren in de praktijk. Er werd gekozen om de opgedane kennis uit de vorige onderzoeksvragen te delen met andere (spoed)verpleegkundigen door middel van een informatieve website en een poster. Zoals eerder aangehaald in de literatuur kunnen ziekenhuizen best een sepsiscreening toepassen bij elke patiënt met een vermoedelijke infectie. Ook een sepsisprotocol draagt bij tot goede sepsiszorg. Een sepsisteam kan een meerwaarde zijn in het ziekenhuis om alles goed op te volgen en om mogelijke problemen aan te pakken. Uiteraard draagt de goede kennis en kritische blik van elke (spoed)verpleegkundige bij tot een goede sepsiszorg. Een overkoepelende Belgische en/of Europese organisatie kan een meerwaarde zijn. Belgisch cijfermateriaal van sepsis dient in de toekomst correct opgevolgd te worden om de problematiek in kaart te brengen en de verdere evolutie ervan te volgen.

Omdat uit de literatuur bleek dat door betere kennis van de aandoening en bewustwording van de symptomen verpleegkundigen beter in staat zijn om sepsis beter te herkennen en tijdig te behandelen, werd er gekozen om een informatieve website en een poster te maken. Op de website worden volgende aspecten besproken: sepsis, oorzaken, risicofactoren, symptomen, screeningstools, complicaties, preventie, behandeling en triage. Er kan een "test je kennis" gedaan worden en er is een referentielijst voorzien van de literatuur die gebruikt werd. Op de poster staat een korte beschrijving van sepsis, de risicofactoren, de handelingen die dienen te gebeuren en het acroniem "TIME" dat verwijst naar de symptomen. De zandloper verwijst naar het belang van tijd. Onderaan de poster kan de link van de website terug gevonden worden. Omgekeerd kan de poster op de website gedownload worden.

Door het algemeen ter beschikking stellen van de poster en de website op het internet kan dit een bijdrage leveren aan alle (spoed)verpleegkundigen die graag meer kennis willen opdoen over sepsis. Dit met als uiteindelijke doel dat (spoed)verpleegkundigen meer awareness hebben voor sepsis zodat sepsis vroegtijdig herkend wordt en er vroeg kan gestart worden met de behandeling. De literatuur geeft aan dat door een snelle start van de behandeling de mortaliteit, de morbiditeit, de tijd van de ziekenhuisopname en de ziekenhuiskosten die ermee gepaard gaan verminderd. In het "gouden uur" na het ontstaan van sepsis, kan een beginnende infectie zich ontwikkelen tot een massale septische shock met multi-orgaanfalen. Tijd is dus cruciaal!
kNOw SEPSIS! It's al about TIME!

Literatuurlijst

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., . . . Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
- Backer Mogensen, C., Bue Vilhelmsen, M., Jepsen, J., Keene Boye, L., Hjuler Persson, M., & Skyum, F. (2018). Ear measurement of temperature is only useful for screening for fever in an adult emergency department. *BMC Emergency Medicine*.
- Berg, D., & Gerlach, H. (2018). Recent advances in understanding and managing sepsis. *F1000Res*, 7. doi:10.12688/f1000research.15758.1
- Brink, A., Alisma, J., Verdonschot, R., Rood, P. P. M., Zietse, R., Lingsma, H. F., & Schuit, S. C. E. (2019). Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*, 14(1), e0211133. doi:10.1371/journal.pone.0211133
- Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *Lancet*, 392(10141), 75-87. doi:10.1016/s0140-6736(18)30696-2
- Chamberlain, D. J., Willis, E., Clark, R., & Brideson, G. (2015). Identification of the severe sepsis patient at triage: a prospective analysis of the Australasian Triage Scale. *Emerg Med J*, 32(9), 690-697. doi:10.1136/emmermed-2014-203937
- Charbek, E. (2018). www.emedicine.medscape.com.
- Charitos, I. A., Topi, S., Castellaneta, F., & D'Agostino, D. (2019). Current Issues and Perspectives in Patients with Possible Sepsis at Emergency Departments.
- Cohen, J., Vincent, J. L., Adhikari, N. K., Machado, F. R., Angus, D. C., Calandra, T., . . . Pelfrene, E. (2015). Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*, 15(5), 581-614. doi:10.1016/s1473-3099(15)70112-x
- Coopersmith, C. M., De Backer, D., Deutschman, C. S., Ferrer, R., Lat, I., Machado, F. R., . . . Rhodes, A. (2018). Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*, 46(8), 1334-1356. doi:10.1097/ccm.0000000000003225
- Crisma center. (s.a). qSOFA. Online geraadpleegd op 7 mei 2020 op <https://qsofa.org/what.php>
- Day, W. S. (Producer). (2020, 04 03). www.worldsepsisday.org. Retrieved from <https://www.worldsepsisday.org/sepsis>
- Duysburgh, E. (2019). *Surveillance of Bloodstream infections in Belgian Hospitals: Report 2019. Brussels, Belgium: Sciensano; 2019*. Online geraadpleegd op 8 februari op http://www.nsih.be/surv_sep/docs/BSI_Report_Sciensano_2019.pdf
- Evans, T. (2018). Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond)*, 18(2), 146-149. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-146
- Fanofem. (2018). *Antibiotica op de spoedeisende hulp bij sepsis. Think FERRARI and GO!* Online geraadpleegd op 9 februari op <https://fanofem.nl/2018/12/31/antibiotica-op-de-seh-bij-sepsis-think-ferrari-then-go/>
- Federatie Medisch Specialisten. (2020, april 25). Opgehaald van www.richtlijndatabase.nl: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/sepsis_fase_1/vroege_herkenning_van_dreigende_sepsis.html
- Fernando, S. M., Rochweg, B., & Seely, A. J. (2018). Clinical implications of the third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
- Fowler, A. A., 3rd, Truitt, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., DeWilde, C., Priday, A., . . . Halquist, M. (2019). Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *Jama*, 322(13), 1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825
- Freitag, A., Constanti, M., O'Flynn, N., & Faust, S. N. (2016). Suspected sepsis: summary of NICE guidance. *Bmj*, 354, i4030. doi:10.1136/bmj.i4030

- Fujii, T., Luethi, N., Young, P. J., Frei, D. R., Eastwood, G. M., French, C. J., Deane, A. M., Shehabi, Y., Hajjar, L. A., Oliveira, G., Udy, A. A., Orford, N., Edney, S. J., Hunt, A. L., Judd, H. L., Bitker, L., Cioccarri, L., Naorungroj, T., Yanase, F., Bates, S., ... VITAMINS Trial Investigators (2020). Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(5), 423-431. Advance online publication. Garbero, R. F., Simoes, A. A., Martins, G. A., Cruz, L. V. D., & von Zuben, V. G. M. (2019). SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turk J Emerg Med*, 19(3), 106-110. doi:10.1016/j.tjem.2019.05.002
- Gijssels, J. (2016). Oor- of rectale thermometer bij kinderen met koorts? *Huisarts en wetenschap*.
- Global Sepsis Alliance. (s.a). *Sepsis*. Online geraadpleegd op 20 december 2019 op <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis>
- Greco, E., Lupia, E., Bosco, O., Vizio, B., & Montrucchio, G. (2017). Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*, 18(10). doi:10.3390/ijms18102200
- Hager, D. N., Hooper, M. H., Bernard, G. R., Busse, L. W., Ely, E. W., Fowler, A. A., . . . Martin, G. S. (2019). The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*, 20(1), 197. doi:10.1186/s13063-019-3254-2
- Hanrath, C., & Hamel, M. (2017b). 5 vragen over sepsis. *Nursing*, 23(12), 52-55. doi:10.1007/s41193-017-0196-5
- Hassan, E. (2020). *Evolutie en huidige status van de sepsis-bundels*. Online geraadpleegd op 4 mei 2020 op <http://sepsisprogramoptimization.com/spo-bundles>
- Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R., & Vincent, J. L. (2017). Sepsis and septic shock. In *W. E. D. Deming (Producer) (2020, 05 05). www.deming.org/explore/p-d-s-a*. Retrieved from <https://deming.org/explore/p-d-s-a>
- Kalantari, A., & Rezaie, S. R. (2019). Challenging the One-hour Sepsis Bundle. *West J Emerg Med*, 20(2), 185-190. doi:10.5811/westjem.2018.11.39290
- Kempker, J. A., Wang, H. E., & Martin, G. S. (2018). Sepsis is a preventable public health problem. In *Crit Care* (Vol. 22, pp. 116). England.
- Kumar, P., Jordan, M., Caesar, J., & Miller, S. (2015). Improving the management of sepsis in a district general hospital by.
- Lamontagne, F., Rochwerg, B., Lytvyn, L., Guyatt, G. H., Møller, M. H., Annane, D., . . . Siemieniuk, R. A. C. (2018). Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical. *BMJ*
- Leisman, D. E., Doerfler, M. E., Schneider, S. M., Masick, K. D., D'Amore, J. A., & D'Angelo, J. K. (2018). Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid Responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*, 46(2), 189-198. doi:10.1097/ccm.0000000000002834
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*, 46(6), 997-1000. doi:10.1097/ccm.0000000000003119
- Loughlin, P. C., Sebat, F., & Kellet, J. G. (2018). Respiratory Rate: The Forgotten Vital Sign - Make It Count! *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*.
- Macic, M. B. F., & Bridges, E. (2018). CE: Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. *Am J Nurs*, 118(2), 34-39. doi:10.1097/01.NAJ.0000530223.33211.f5
- Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H., & Catravas, J. (2017). Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*, 151(6), 1229-1238. doi:10.1016/j.chest.2016.11.036
- Marshall, L. (2016). Septic and septic shock.
- Mayo clinic. (2018). *Sepsis*. Online geraadpleegd op 4 mei 2020 op <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-q-and-a-understanding-sepsis-and-septic-shock/SCC>. (s.a).

- Medicine, S. o. C. C. (2019). *Early Identification of Sepsis: Insights for Implementation of the Hour-1 Bundle*.
- NHG. (2016). NHG standaard: Kinderen met koorts. *NHG richtlijnen*.
- NICE (Producer). (2019). www.nice.org.uk. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>
- Nolt, B., Tu, F., Wang, X., Ha, T., Winter, R., Williams, D. L., & Li, C. (2018). Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock*, *49*(2), 120-125. doi:10.1097/shk.0000000000000958
- Olijslagers, L. A. H., Loots, F. J., Bles, G. W. A. M., Giesen, P., & van Zanten, A. R. H. (2018). Vroege herkenning van sepsis: Een diagnostische uitdaging voor de huisarts.
- Pelfrene, E. (2015). Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet. Infectious diseases*, *15*(5), 581-614. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X) <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22176>
- Prescott, H. C., & Angus, D. C. (2018). Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *Jama*, *319*(1), 62-75. doi:10.1001/jama.2017.17687
- Rello, J., Valenzuela-Sanchez, F., Ruiz-Rodriguez, M., & Moyano, S. (2017). Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*, *34*(11), 2393-2411. doi:10.1007/s12325-017-0622-8
- 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
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., . . . Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, *395*(10219), 200-211. doi:10.1016/s0140-6736(19)32989-7
- Rudd, K. E., Kissoon, N., Limmathurotsakul, D., Bory, S., Mutahunga, B., Seymour, C. W., . . . West, T. E. (2018). The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care*, *22*(1), 232. doi:10.1186/s13054-018-2157-z
- Ryging, S. (2018) *Stadia van sepsis*. Online geraadpleegd op 4 mei 2020 op <https://www.news-medical.net/health/The-Stages-of-Sepsis.aspx>
- Salomao, R., Ferreira, B. L., Salomao, M. C., Santos, S. S., Azevedo, L. C. P., & Brunialti, M. K. C. (2019). Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*, *52*(4), e8595. doi:10.1590/1414-431x20198595
- Sciensano. (s.a). *Bloedstroominfecties*. Online geraadpleegd op 8 februari 2020 op <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/bloedstroominfecties/cijfers>
- Sepsis Alliance. (s.a.) *Symptomen*. Online geraadpleegd op 23 februari 2020 op <https://www.sepsis.org/sepsis-basics/symptoms/>
- Sepsistrust. (2020). *Kan covid-19 sepsis veroorzaken?* Online geraadpleegd op 13 mei 2020 op <https://sepsistrust.org/covid-19-recovery-response/>
- Sepsistrust. (s.a). *Mogelijke symptomen van sepsis*. Online geraadpleegd op 28 februari 2020 op <https://sepsistrust.org/professional-resources/education-resources/>
- Sepsistrust. (s.a). *References and sources*. Online geraadpleegd op 28 februari 2020 op <https://sepsistrust.org/about/about-sepsis/references-and-sources/>
- Shetty, A. L., Thompson, K., Byth, K., Macaskill, P., Green, M., Fullick, M., . . . Iredell, J. (2018). Serum lactate cut-offs as a risk stratification tool for in-hospital adverse outcomes in emergency department patients screened for suspected sepsis. *BMJ Open*, *8*(1), e015492. doi:10.1136/bmjopen-2016-015492
- Simpson, S. Q. (2016). New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*, *149*(5), 1117-1118. doi:10.1016/j.chest.2016.02.653
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, *315*(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- Smyth, M. A., Gallacher, D., Kimani, P. K., Rago, M., Ward, M., & Perkins, G. D. (2019). Derivation and internal validation of the screening to enhance prehospital identification of sepsis (SEPSIS) score in adults on arrival at the emergency

- department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 27(1), 67. doi:10.1186/s13049-019-0642-2
- Society of Critical Care Medicine. (2019). *Early Identification of Sepsis on the Hospital Floors: Insights for Implementation of the Hour-1 Bundle*.
- Specialisten, F. M. (Producer). (2020, april 25). *www.richtlijndatabase.nl*. Retrieved from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/sepsis_fase_1/vroege_herkenning_van_dreigende_sepsis.html
- SSC. (sd). Opgehaald van <https://www.sccm.org:https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle.pdf?lang=en-US>
- Surviving Sepsis Campaign. Online geraadpleegd op 13 december 2019 op <http://www.survivingsepsis.org/Pages/default.aspx>
- The W. Edwards Deming Institute. (2020, 05 05). *www.deming.org/explore/p-d-s-a*. Opgehaald van [www.deming.org: https://deming.org/explore/p-d-s-a](http://www.deming.org:https://deming.org/explore/p-d-s-a)
- UZA. (2018). *Sepsis snel herkennen*. Opgehaald van <https://www.uza.be/sepsis-snel-herkennen-redt-levens>
- van der Steen, M. J. M. M., Dieperink, P., & Pickkers, P. (2017). Behandeling van sepsis in perspectief 3 definities van sepsis in 25 jaar: wat heeft dit ons gebracht?
- van der Woude, S. W., van Doormaal, F. F., Hutten, B. A., F, J. N., & Holleman, F. (2018). Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. *Neth J Med*, 76(4), 158-166.
- Vincent, J. L., & De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *N Engl J Med*, 369(18), 1726-1734. doi:10.1056/NEJMra1208943
- Walters, E. (2018). Raising Awareness for Sepsis, Sepsis Screening, Early Recognition, and Treatment in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*, 44(3), 224-227. doi:10.1016/j.jen.2017.10.008
- WHO. (2018). *Sepsis*. Online geraadpleegd op 21 februari 2020 op <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
- Wiersinga, J. W., van Zanten, A. R. H., Kaasjager, K. A., & van der Poll, T. (2017). Sepsis: nieuwe inzichten, nieuwe definitie.
- Winters, M., Crull, M., Markenstein, S., & Stolze, M. (2019). Temperatuur meten in het verpleeghuis. *Tijdschrift voor ouderengeneeskunde*.
- Worapratya, P., & Wuthisuthimethawee, P. (2019). Septic shock in the ER: diagnostic and management challenges. *Open Access Emerg Med*, 11, 77-86. doi:10.2147/oaem.s166086
- World Sepsis Day. (2020, 04 03). Opgehaald van www.worldsepsisday.org:https://www.worldsepsisday.org/sepsis
- Yang, W.-C., Kua, H.-T., Lin, C.-H., Wu, K.-H., Chen, C.-Y., & Wu, H.-P. (2016). Tympanic temperature versus temporal temperature in patients with pyrexia and chills.
- Yuki, K., & Murakami, N. (2015). Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 15(1), 57-69.
- Zabet, M. H., Mohammadi, M., Ramezani, M., & Khalili, H. (2016). Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*, 5(2), 94-100. doi:10.4103/2279-042x.179569
- Zhou, F., Du, R., Fan, G., Liu, Z., Wang, Y., Song, B., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult. *Lancet*.
- Zick, M. (2020). Opgehaald van www.africansepsisalliance.org:https://www.africansepsisalliance.org/news/2020/4/7/update-can-covid-19-cause-sepsis-explaining-the-relationship-between-the-coronavirus-disease-and-sepsis-cvd-novel-coronavirus

Bijlagen

Bijlage 1 Bundle Elements With Strength of Recommendations and Under-Pinning Quality of Evidence

Bundle Element	Grade of Recommendation and Level of Evidence
Measure lactate level. Re-measure if initial lactate is > 2 mmol/L	Weak recommendation, low quality of evidence
Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics	Best practice statement
Administer broad-spectrum antibiotics	Strong recommendation, moderate quality of evidence
Rapidly administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate \geq 4 mmol/L	Strong recommendation, low quality of evidence
Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure \geq 65 mm Hg	Strong recommendation, moderate quality of evidence

(Levy et al., 2018)

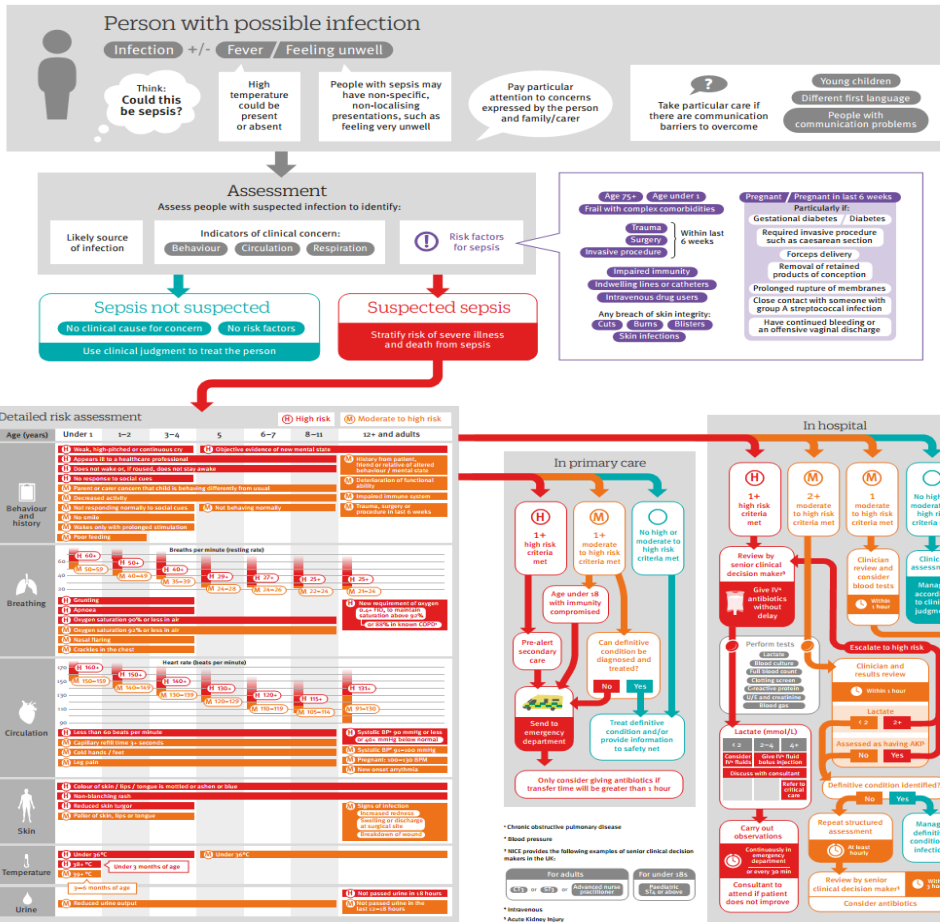
Bijlage 2 NICE sepsis guidance

Visual summary NICE sepsis guidance

How to assess risk and identify appropriate level of monitoring and management for suspected sepsis

v70 - updated 28th June 2017

Evidence level
Based on the opinion of the guideline development committee, supported by generally very low quality evidence



(Freitag et al., 2016)

