

## “Back to Basic: Science Fiction?”

### De behandeling van patiënten met ernstige septische shock in 2007

Fleur Nootboom, internist-intensivist  
Intensive Care Midden Limburg  
(SJG Weert & LZR Roermond)



#### Back to basic science. Fiction ?

De behandeling van een patiënt met sepsis en in bijzonder een patiënt met een septische shock is een uitdaging, voor iedereen die werkt op een Intensive Care. Het is een ziektebeeld dat een bijzonder grillig verloop kan hebben en waarbij de uitkomst allerminst zeker is. De mortaliteit is al jaren onveranderd hoog. Wel lijkt het aantal complicaties ten gevolge van de IC behandeling de laatste jaren af te nemen. Sinds de 80 er jaren wordt er erg veel basaal onderzoek gedaan naar de pathofysiologie van het ziektebeeld / symptomencomplex, waarbij aanvankelijk een rol van grote betekenis was voorzien voor de ontstekingsmediatoren en de interacties van de humorale met de cellulaire immuniteit. Vele stoffen werden in trialverband getest; de praktische resultaten bleven erg ver achter bij de goede theoretische onderbouwing. Eigenlijk is geen van de destijds onderzochte veelbelovende stoffen geworden tot een nu nog op de markt zijnd effectief geneesmiddel.

We moeten dus concluderen, dat hoewel er steeds meer van weten en de onderliggende processen beter begrijpen, we de samenhang der dingen onvolledig doorzien om daadwerkelijk succesvol in te grijpen in het complexe basale mechanisme. Ernstige sepsis en met name septische shock zijn en blijven een indrukwekkende ziektebeelden met een hoge mortaliteit en morbiditeit. De mortaliteit van sepsis, gepaard gaande met orgaanfalen is 40 %. Shock als gevolg van sepsis leidt tot een sterftkans tot wel 60 %.

#### Back to basic. Science Fiction ?

In 2002 werd in Barcelona de basis gelegd voor een ambitieus project: de European Society of Intensive Care, de Society of Critical Care Medicine en het International Sepsis forum legden vast om een campagne te ontwikkelen aan de hand van “*evidence based guidelines*” om de mortaliteit van sepsis in 5 jaar met 25 % te laten afnemen. De Surviving Sepsis Campaign<sup>1</sup> was geboren. De richtlijnen werden voor wereldwijd gebruik opgesteld door 11 internationale organisaties, verspreid over 3 continenten.

Uit deze richtlijnen volgden een pakket van te nemen maatregelen na vaststellen van de diagnose sepsis en septische shock, waarbij vooral de snelheid van handelen op de voorgrond trad. Snel resusciteren, de oorzaak aanpakken en zo mogelijk wegnemen en complicaties voorkomen. Niks “*rocket science*”, maar eigenlijk gewoon “*good clinical practice*”, zoals al jaren bekend. Eigenlijk gewoon boerenverstand, maar dan wel met tempo en doelgericht. Sommige doorbraken zijn gewoon ongewoon simpel en voor de hand liggend.....

*Treat first what kills first*  
*Lose the cause*  
*Do no further harm*  
*Get help.*

Het ligt geenszins in mijn bedoeling om ook maar in enige mate afbreuk te doen aan de inspanningen van de allen die de Surviving Sepsis Campaign (SSC) uitdragen. In tegendeel. Het is een geweldige prestatie om wereldwijd een campagne starten met een ambitieus doel, gebruik makend van grotendeels algemeen bekende kennis. Des te indrukwekkender is het, dat het doel haalbaar is gebleken.

Waar hebben we het over ?

Wat is shock, ontsteking, SIRS, sepsis, severe sepsis en septische shock ? Definities.

Shock is een toestand waarbij door onvoldoende weefselperfusie de weefseloxygenatie onvoldoende is voor het adequaat functioneren van cellen en leidt tot orgaanfalen. Eigenlijk dus hét model voor Multi Orgaan Falen. Duidelijk is ook, dat wanneer de weefseloxygenatie langere tijd onvoldoende is, het orgaanfalen gaat leiden tot orgaanschade en celdood. De behandeling van shock is dus van (cellulair) levensbelang.

In relatie tot ontstekingsreactie is het zaak heldere afspraken te maken over de definities van de verschillende begrippen. Oorspronkelijk zijn deze definities geformuleerd ze beschreven om de groepen in sepsisonderzoek goed te kunnen beschrijven. Hoewel wat lastiger in het gebruik in de dagelijkse praktijk zijn ze ook daarin goed bruikbaar en vormen ze de basis voor de inclusiecriteria voor de behandeling van patiënten conform de “bundles” van de SSC. In 2001 zijn ze nogmaals herzien; geen wijzigingen. Zie kader 1.

De begrippen zijn feitelijk hiërarchisch in opbouw. Er worden symptomen en kenmerken toegevoegd aan de voorgaande.

## Definitives (kader 1) :<sup>2</sup>

**Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):** The systemic inflammatory response to a wide variety of severe clinical insults manifests by 2 or more of the following conditions:

- Temperature greater than 38°C or less than 36°C
- Heart rate greater than 90 beats per minute (bpm)
- Respiratory rate greater than 20 breaths per minute or PaCO<sub>2</sub> less than 32 mm Hg
- White blood cell count greater than 12,000/μL, less than 4000/μL, or 10% immature (band) forms

**Sepsis:** This is a *systemic inflammatory response to a documented infection*. The manifestations of sepsis are the same as those previously defined for SIRS. The clinical features include 2 or more of the following conditions as a result of a documented infection:

- Rectal temperature greater than 38°C or less than 36°C
- Tachycardia (>90 bpm)
- Tachypnea (>20 breaths per min)

With sepsis, at least 1 of the following manifestations of inadequate organ function/perfusion also must be included:

- Alteration in mental state
- Hypoxemia (PaO<sub>2</sub> <72 mm Hg at FiO<sub>2</sub> [fraction of inspired oxygen] 0.21; overt pulmonary disease not the direct cause of hypoxemia)
- Elevated plasma lactate level
- Oliguria (urine output <30 mL or 0.5 mL/kg for at least 1 h)

**Severe sepsis:** This is *sepsis and SIRS associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension*. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status. The systemic response to infection is manifested by 2 or more of the following conditions:

- Temperature greater than 38°C or less than 36°C
- Heart rate greater than 90 bpm
- Respiratory rate greater than 20 breaths per minute or PaCO<sub>2</sub> less than 32 mm Hg
- White blood cell count greater than 12,000/μL, less than 4000/μL, or 10% immature (band) forms

**Sepsis-induced hypotension** (ie, systolic blood pressure <90 mm Hg or a reduction of >40 mm Hg from baseline): This may develop despite adequate fluid resuscitation, along with the presence of perfusion abnormalities that may include lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental state.

**Septic shock:** A subset of people with *severe sepsis develop hypotension despite adequate fluid resuscitation, along with the presence of perfusion abnormalities that may include lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status*. Patients receiving inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive by the time that they manifest hypoperfusion abnormalities or organ dysfunction.

**Multiple organ dysfunction syndrome (MODS):** This is the presence of altered organ function in a patient who is acutely ill and in whom homeostasis cannot be maintained without intervention.

NB: 1 kPa = 7,6 mm Hg

Bone ea. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74 .[Revisie Levie ea Crit Care Med 2003; 31\(4\): 1250 - 1256](#)

## Surviving Sepsis Campaign, internationaal<sup>3</sup> en in Nederland<sup>4</sup>

De campagne is gericht op een aantal processen:

1. Herkennen van de patiënt met ernstige sepsis en de patiënt met sepsis en shock is van wezenlijk belang. Door de aandacht van alle betrokkenen wordt het beeld beter en eerder herkend en dus behandeld.
2. Behandelplan in “bundles”: pakketten van maatregelen, die als geheel een beter resultaat hebben dan de afzonderlijke delen. De maatregelen zijn gebaseerd op grote randomised trials met grote impact. De “bundles” of pakketten vereenvoudigen het behandelplan, zonder verlies van resultaat.
  - a. De resuscitatie “bundle”
  - b. Sepsismanagement “bundle”
  - c. Aanvullende uitkomst verbeterende maatregelen
3. Leerproces; evaluatie; leercyclus en veranderingscyclus (plan – do – study - act ). Organisatorische aspecten, opzetten van team dat hele proces begeleid, binnen een ziekenhuis of landelijke organisatie.

In dit stuk zal ik mij voornamelijk beperken tot de eerste twee punten, vooral vanwege de ruimte en de praktische aspecten. Als je als IC, of beter nog, als ziekenhuis (het beste kan de SSC campagne op de Spoed Eisende Hulp beginnen, of op de gewone verpleegafdeling), is een goed implementatietraject van groot belang. Het samenstellen van een multidisciplinair begeleidingsteam is dan van groot belang voor het welslagen van de campagne binnen je organisatie. Hulp hiervoor is te vinden op de Nederlandse en de Internationale website van de SSC (referentie 3 en 4: Implementing the Surviving Sepsis Campaign).

Herkennen van de patiënt met ernstige sepsis.

Met behulp van de in kader 1 genoemde definities is een screeningslijst op te stellen.

Uitgangspunt is of er een nieuwe infectie als oorzaak voor de huidige toestand is aan te merken, op basis van anamnese of lichamenlijk onderzoek.

Als dat zo is, moet vastgesteld worden of er sprake is van sepsis met orgaanfunctiestoornis. In de Nederlandse situatie kan gebruik gemaakt worden van de screeningslijst<sup>5</sup>, zoals die in gebruik is in ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede. (Zie [www.survivingsepsis.nl](http://www.survivingsepsis.nl) voor een grotere afbeelding dan hiernaast)

Voldoet de patiënt aan deze criteria, dan is behandeling volgens de resuscitatiebundle aangewezen.

**Surviving Sepsis Campaign Nederland**

**Screeningslijst ernstige sepsis**

**Bestaat er op basis van de anamnese een verdenking op een nieuwe infectie?** ja / nee

<input type="checkbox"/> pneumonie / empyeem	<input type="checkbox"/> wond infectie
<input type="checkbox"/> urineweg infectie	<input type="checkbox"/> bloedbaan katheter infectie
<input type="checkbox"/> acute abdominale infectie	<input type="checkbox"/> endocarditis
<input type="checkbox"/> meningitis	<input type="checkbox"/> implantaat / prothese infectie
<input type="checkbox"/> huid / weta delen ontsteking	<input type="checkbox"/> andere infectie
<input type="checkbox"/> bot / gewricht infectie	

**Zijn er twee van de volgende symptomen aanwezig en nieuw voor de patiënt?** ja / nee

<input type="checkbox"/> hyperthermie > 38,3 °C	<input type="checkbox"/> tachypnoe > 20 / min
<input type="checkbox"/> hypothermie < 36 °C	<input type="checkbox"/> leucocytose (WBC > 12.000/ml)
<input type="checkbox"/> acuut veranderd bewustzijn	<input type="checkbox"/> leucopenie (WBC < 4000/ml)
<input type="checkbox"/> rillingen	<input type="checkbox"/> hyperglycemie in afwezigheid van diabetes (glucose > 6,8 mmol/l)
<input type="checkbox"/> tachycardie > 90 sl / min	

**Is één van de volgende orgaan disfunctie criteria aanwezig?** ja / nee  
(en niet chronisch bestaand)

<input type="checkbox"/> SBP < 90 mmHg of MAP < 65 mmHg	<input type="checkbox"/> bilaterale longinfiltraten met een oxygenatie-index (P/aO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ) < 300
<input type="checkbox"/> SBP met > 40 mmHg gedaald	
<input type="checkbox"/> creatinine > 178 µmol/l of dubbele > 0,5 mg/kgv gedurende 2 uur	<input type="checkbox"/> bilaterale longinfiltraten met een O <sub>2</sub> behoefte om de sat > 90% te houden (nieuw of toegenomen)
<input type="checkbox"/> bilirubine > 34 µmol/l	
<input type="checkbox"/> trombocytopenie < 100/ml	
<input type="checkbox"/> lactaat > 2 mmol/l	
<input type="checkbox"/> stollingstoornis INR > 1,5 of APTT > 90 sec	

Als alle drie vragen met ja zijn beantwoord, voldoet de patiënt aan de criteria van ernstige sepsis en wordt de patiënt gerecendeerd.

**"Treat first what kills first!"**

Start met de behandeling van de onvoldoende weefselperfusie om de orgaanschade te beperken of zelfs op te heffen. Vullen als primaire resuscitatie is aangewezen. Rek van de myofibrillen van de linker ventrikel is de sterkste inotrope en contractiliteitsverhogende stimulus die we kennen.

Op grond van het onderzoek van Rivers ea uit 2001<sup>6</sup> is duidelijk geworden om dat te doen met duidelijke klinische eindpunten voor ogen, in een zo vroeg mogelijk stadium (dus eigenlijk juist VÓÓR de IC opname); in duidelijke, elkaar opvolgende stappen:

- fluid challenges van 500 – 1000 crystalloiden of 300 - 500 colloiden ml in 30 minuten tot CVD > 8 mm Hg
  - streven naar een minimale MAP (mean arterial pressure) bij die CVD. Dan vasoactieve stoffen en / of inotropica. MAP > 65 mm Hg
  - streven naar een minimale ScvO<sub>2</sub> (als maat voor cellulaire oxygenatie). Scv > 70 %
  - streven naar een minimale hematocriet (als zuurstof transportvector). Ht > 0,30
  - streven naar een minimale diurese (als teken van weefselperfusie) Diurese minimaal 0,5 ml / kg / hr
- (zie figuur 2)

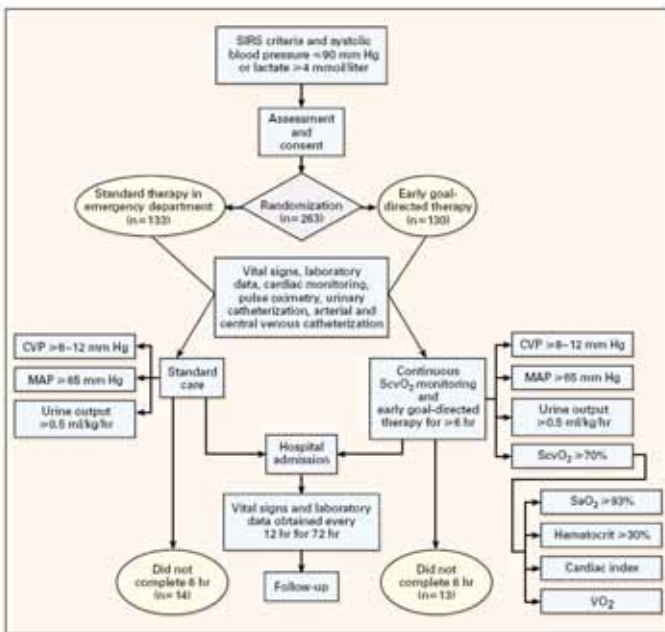


Figure 1. Overview of Patient Enrollment and Hemodynamic Support.

SIRS denotes systemic inflammatory response syndrome, CVP central venous pressure, MAP mean arterial pressure, ScvO<sub>2</sub> central venous oxygen saturation, SaO<sub>2</sub> arterial oxygen saturation, and VO<sub>2</sub> systemic oxygen consumption. The criteria for a diagnosis of SIRS were temperature greater than or equal to 38°C or less than 36°C, heart rate greater than 90 beats per minute, respiratory rate greater than 20 breaths per minute or partial pressure of arterial carbon dioxide less than 32 mm Hg, and white-cell count greater than 12,000 per cubic millimeter or less than 4000 per cubic millimeter or the presence of more than 10 percent immature band forms.

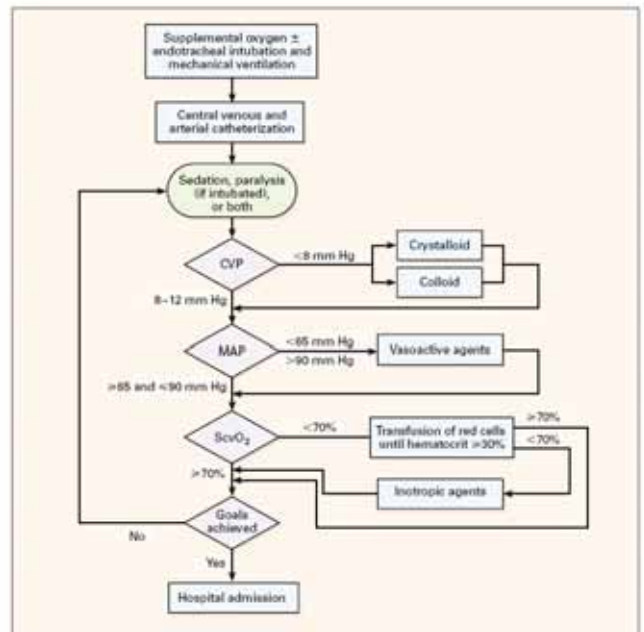
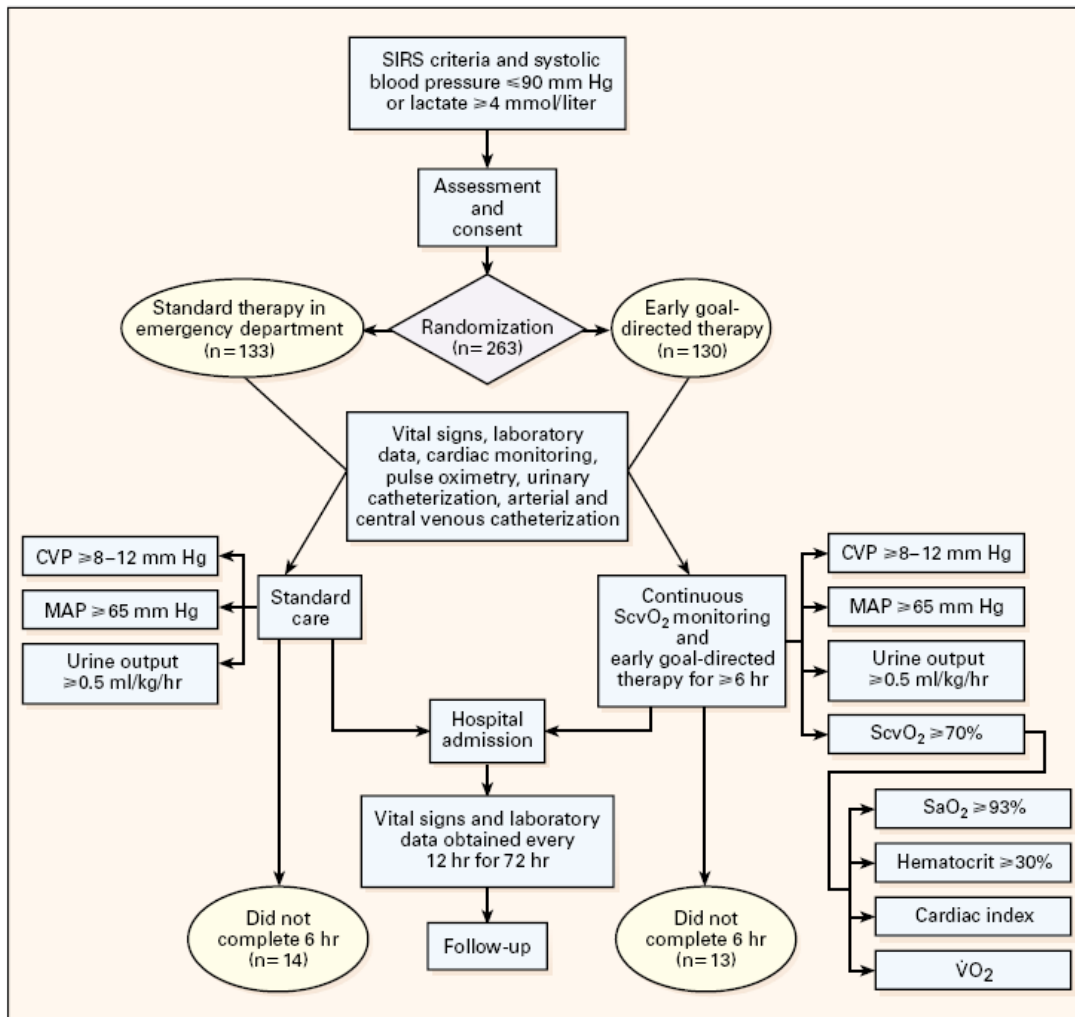


Figure 2. Protocol for Early Goal-Directed Therapy.

CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, and ScvO<sub>2</sub> central venous oxygen saturation.



**Figure 1.** Overview of Patient Enrollment and Hemodynamic Support.

SIRS denotes systemic inflammatory response syndrome, CVP central venous pressure, MAP mean arterial pressure, ScvO<sub>2</sub> central venous oxygen saturation, SaO<sub>2</sub> arterial oxygen saturation, and  $\dot{V}O_2$  systemic oxygen consumption. The criteria for a diagnosis of SIRS were temperature greater than or equal to 38°C or less than 36°C, heart rate greater than 90 beats per minute, respiratory rate greater than 20 breaths per minute or partial pressure of arterial carbon dioxide less than 32 mm Hg, and white-cell count greater than 12,000 per cubic millimeter or less than 4000 per cubic millimeter or the presence of more than 10 percent immature band forms.

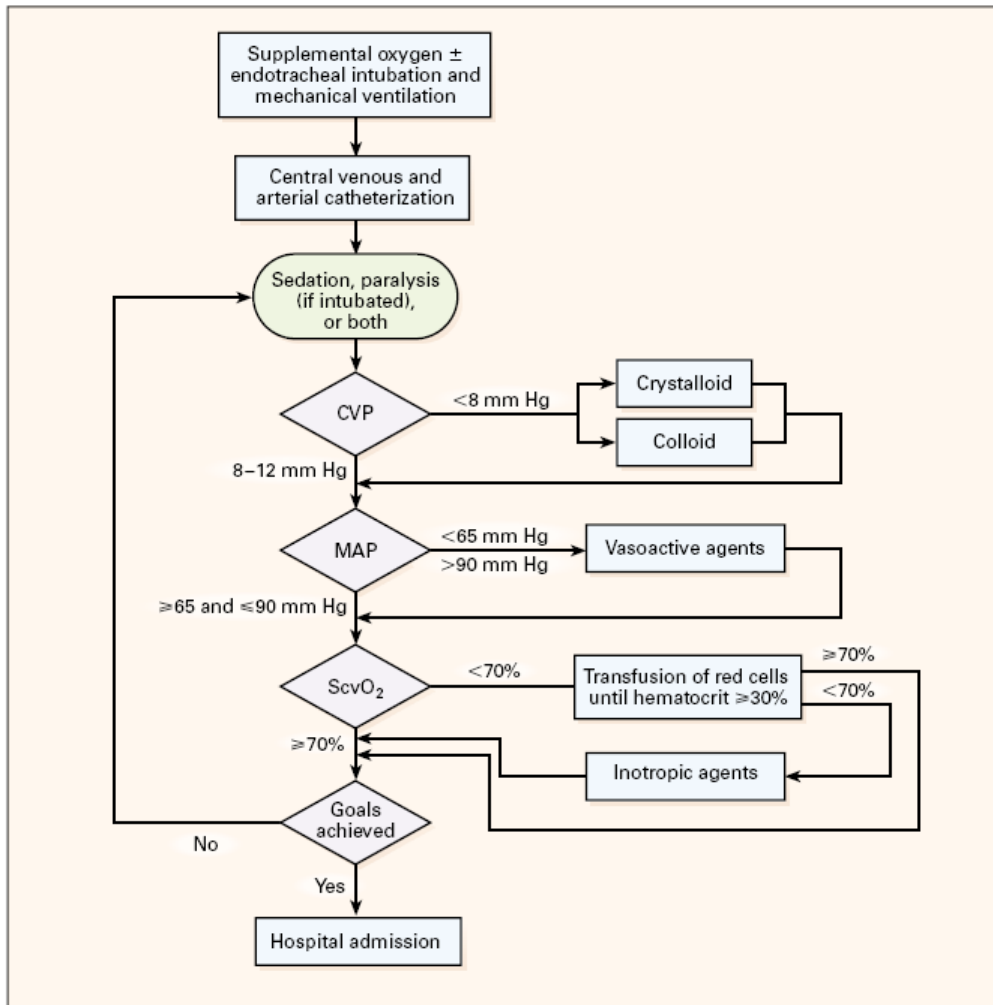


Figure 2. Protocol for Early Goal-Directed Therapy.

CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, and ScvO<sub>2</sub> central venous oxygen saturation.

De resultaten van een dergelijke behandeling met het bereiken van genoemde eindpunten binnen 6 uur na binnenkomst zijn indrukwekkend te noemen :

**TABLE 3. KAPLAN-MEIER ESTIMATES OF MORTALITY AND CAUSES OF IN-HOSPITAL DEATH.\***

VARIABLE	STANDARD THERAPY	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	(N=133)	(N=130)		
	no. (%)			
In-hospital mortality†				
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)	0.58 (0.38–0.87)	0.009
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)	0.46 (0.21–1.03)	0.06
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)	0.60 (0.36–0.98)	0.04
Patients with sepsis syndrome	44 (45.4)	35 (35.1)	0.66 (0.42–1.04)	0.07
28-Day mortality†	61 (49.2)	40 (33.3)	0.58 (0.39–0.87)	0.01
60-Day mortality†	70 (56.9)	50 (44.3)	0.67 (0.46–0.96)	0.03
Causes of in-hospital death‡				
Sudden cardiovascular collapse	25/119 (21.0)	12/117 (10.3)	—	0.02
Multiorgan failure	26/119 (21.8)	19/117 (16.2)	—	0.27

\*CI denotes confidence interval. Dashes indicate that the relative risk is not applicable.

†Percentages were calculated by the Kaplan-Meier product-limit method.

‡The denominators indicate the numbers of patients in each group who completed the initial six-hour study period.

**TABLE 4. TREATMENTS ADMINISTERED.\***

TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0–6	7–72	0–72
<b>Total fluids (ml)</b>			
Standard therapy	3499±2438	10,602±6,216	13,358±7,729
EGDT	4981±2984	8,625±5,162	13,443±6,390
P value	<0.001	0.01	0.73
<b>Red-cell transfusion (%)</b>			
Standard therapy	18.5	32.8	44.5
EGDT	64.1	11.1	68.4
P value	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Any vasopressor (%)†</b>			
Standard therapy	30.3	42.9	51.3
EGDT	27.4	29.1	36.8
P value	0.62	0.03	0.02
<b>Inotropic agent (dobutamine) (%)</b>			
Standard therapy	0.8	8.4	9.2
EGDT	13.7	14.5	15.4
P value	<0.001	0.14	0.15
<b>Mechanical ventilation (%)</b>			
Standard therapy	53.8	16.8	70.6
EGDT	53.0	2.6	55.6
P value	0.90	<0.001	0.02
<b>Pulmonary-artery catheterization (%)‡</b>			
Standard therapy	3.4	28.6	31.9
EGDT	0	18.0	18.0
P value	0.12	0.04	0.01

\*Plus-minus values are means ±SD. Because some patients received a specific treatment both during the period from 0 to 6 hours and during the period from 7 to 72 hours, the cumulative totals for those two periods do not necessarily equal the values for the period from 0 to 72 hours. EGDT denotes early goal-directed therapy.

†Administered vasopressors included norepinephrine, epinephrine, dopamine, and phenylephrine hydrochloride.

‡All pulmonary-artery catheters were inserted while patients were in the intensive care unit.

net als overigens de verschillen in de twee behandelplannen. Hoewel het vloeistof toedienen erg gericht op einddoelen gebeurd lijkt het toch verdacht veel op “niet lullen maar vullen”, zeker in de eerste uren.

Zeker opvallend is het verschil in gebruik van het inotropica.

Recent heeft JL Vincent in Critical Care Medicine nog een overzicht over het toepassen van fluid challenges gepubliceerd. (500 -1000 ml cristalloïden of 300 – 500 ml colloïden in 30 minuten) maakt een wezenlijk verschil).<sup>7</sup> Het artikel gaat ook in op vijf “vooroordelen” voor het niet geven van een fluid challenge.



Het onderzoek van Rivers toont aan, dat vroege behandeling van shock en sepsis de vroege en late mortaliteitscijfers doet dalen, de complicaties doet afnemen, en bovendien minder interventies bij de behandeling noodzakelijk maakt (Zij het dat er meer bloedtransfusies noodzakelijk lijken.).

Overigens zijn de *goals* van de Early goal directed therapy helemaal niet zo buitengewoon: de MAP van 65 mm Hg is relatief laag; de CVD van minimaal 8 vrijwel normaal en ook een diurese van > 0,5 ml / kg / hr binnen 6 uur is niet meer dan net boven de grens die normaliter als grens voor onvoldoende perfusie van de nieren wordt beschouwd (zoals bij voorbeeld bij de hypovolemische shock, ATLS). Basic dus....

### *"Loose the cause"*

Tijdens de 6 uur van de resuscitatie bundel is er tijd voor nadere infectiologische diagnostiek: wat is de bron van de sepsis. Bij voorkeur 2 sets bloedkweken met een tussenpoos van 30 minuten, afgenomen door een aseptisch voorbereide venapunctie en insturen van kweken van alle excreta en wonden is noodzakelijk. Vanwege de hoge incidentie van lijninfectie of contaminatie is ook het afnemen van kweken vanuit alle lijnen, die langer dan 48 uur in situ zijn belangrijk. Eventueel aangevuld met nadere beeldvorming om abscessen of een andere door interventie te behandelen bron als oorzaak aan te tonen.

Na diagnostiek moet terstond worden gestart met empirisch zo gericht mogelijk antibiotisch beleid. De website van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid<sup>8</sup> kan hiervoor hulp bieden. De meeste geneesmiddelformularia van ziekenhuizen zijn mede aangepast aan de door de SWAB geformuleerde richtlijnen. Het verdient overigens aanbeveling ALTIJD contact op te nemen met de eigen afdeling Medische Microbiologie in verband met mogelijk lokaal bestaande andere flora of resistenties. Wanneer een bron kan worden gesaneerd, moet ook dit zo spoedig mogelijk worden gedaan, eigenlijk vanzelfsprekend via de minst invasieve, maar meest effectieve wijze.

In de SSC bundle wordt uitgegaan van het geven van antibiotica binnen drie uur na het stellen van de diagnose.

De Surviving Sepsis Campaign bundle biedt handvaten om langs een eenduidige weg de ernstige sepsis te behandelen en biedt hulp om de gang in het proces te houden. De hemodynamiek moet hersteld zijn binnen 6 uur na het stellen van de diagnose; de diagnostische workup vereist meer snelheid: binnen drie uur na stellen diagnose moeten de meest adequate antibiotica zijn gegeven. vanzelfsprekend moet tevoren de diagnostiek dan zijn afgerond.

Plaats corticosteroïden.

Strikt genomen hebben die pas een plaats in de eerste 24 uur na het stellen van de behandeling. Een pragmatische benadering is om ze een plaats te geven, wanneer herstel van de hemodynamiek feitelijk onvoldoende succesvol blijkt met de hierboven genoemde maatregelen. Als er na herhaalde fluid challenges en adequate doseringen van inotropica en vasoactieve stoffen nog geen adequate weefselperfusie (onvoldoende diurese of onvoldoende ScvO<sub>2</sub>) is, dan zou er mogelijk sprake kunnen zijn van een relatieve bijnierschorsinsufficiëntie. Een proefbehandeling

met hydrocortison is verantwoord; zeker na het doen van een korte SynACTHentest\*.

De basis voor deze behandeling is beschreven in het artikel van Annane<sup>9</sup> in JAMA<sup>1</sup> in 2001. Omdat er sprake lijkt te zijn van een relatieve bijnierschorsinsufficiëntie zijn slechts LAGE doseringen

\* Afnemen van basale cortisolwaarde in serum. Injectie van 250 microgram Synthetisch ACTH op tijdstip 0. Na 30 en 60 minuten afnemen van cortisolspiegels. Bij een (relatieve) bijnierschorsinsufficiëntie wordt ook na stimulatie met ACTH onvoldoende cortisol door de bijniere geproduceerd en is externe suppletie aangewezen. Het begrip "relatieve bijnierschorsinsufficiëntie" is nog steeds in enige mate controversieel. Ook is er twijfel of de in deze voetnoot beschreven standaard SynACTHentest voldoende sensitief is voor deze subtiele afwijking. Er is nog geen eenduidigheid bereikt in deze. Vooralnog lijkt het de best mogelijke test. Er zijn ook veel intensivisten die om dezelfde gronden de diagnostiek achtwege laten en handelen naar de klinische resultaten.

corticosteroïden vereist. (7 dagen 3 x 100 mg hydrocortison of daaraan equivalente dosering van een ander glucocorticoïd). Bij een normale SynACTHtest uitslag zou de hydrocortisondosering meteen kunnen worden gestaakt; anders pas na 7 dagen of anders geleidelijk afbouwen bij het verdwijnen van de symptomen en verschijnselen van de sepsis.

De effecten op de langere termijn van het behandelen van de relatieve bijnierschorsinsufficiëntie is een daling van de mortaliteit; op de korte termijn wordt vaak een stabilisatie van de hemodynamiek gezien en worden betere hemodynamische parameters waargenomen, bij veelal lagere doseringen inotropica en vasoactieve stoffen. (Om deze redenen heb ik de corticosteroïden vroeger opgenomen dan feitelijk beschreven in de resuscitatiebundle).

Menselijk geactiveerd proteïne C = r aPC = dotrecogin alpha = xigris®

Er is zeker een indicatie voor toepassen van dit bijzonder en kostbaar geneesmiddel. Met name bij patiënten met een ernstig ziektebeeld (Apache II score boven 25 of zelfs 30) is er een significante reductie van de mortaliteit te bereiken. Ook is het aantal orgaansystemen dat faalt bij opname op de IC bepalend voor het eventuele succes van deze therapie (bij meer dan 3 falende orgaansystemen zijn er aanwijzingen voor een significante reductie mortaliteit).

Toepassing te overwegen bij:

- High risk of death
  - APACHE II  $\geq$  25
  - Sepsis-induced multiple organ failure
  - Septic shock
  - Sepsis induced ARDS
- No absolute contraindications
- Weigh relative contraindications

Uit persoonlijke communicatie met een van de initiatiefnemers van de SSC heb ik vernomen, dat met de uitrol van de SSC in tegenstelling tot de verwachting het wereldwijde gebruik van r aPC juist niet is gestegen, maar juist relatief is afgenomen.

*“Do no further harm”*

Basaal vertaald: maak het niet erger dan het al is...Voorkom complicaties van de behandeling.

Voor mechanische beademing bij patiënten met Acute Lung Injury of ARDS als gevolg / symptoom bij severe sepsis biedt de Lung Protective Ventilatory Strategy<sup>10</sup> uitkomst. In het kort komt deze strategie op het volgende neer:

*Tidal volume* tussen 6 en 8 ml / kg ideaal lichaamsgewicht

*Inspiratoire Plateau druk* < 30 cm H<sub>2</sub>O.

*FiO<sub>2</sub>* < 0,60

*PEEP* ter voorkoming van expiratoire long collaps en meer shear stress

*PEEP* als middel om Mean Airway Pressure te verhogen (bepaalt naast FiO<sub>2</sub> de oxygenatie)

*PEEP* verbetert thoracopulmonale compliance

*PEEP* vergroot Functionele Residuaal Capaciteit

Optimaal Niveau PEEP vaststellen door gebruik te maken van onderste inflectie punt (Druk – volume curve; Open the lung concept)

Er is erg veel controverse rond deze studie ontstaan, met name door de opzet van de studie en toch wel erg hoge tidal volumes in de controlegroep. Ondanks alle kritieken<sup>11</sup> is er ook steun vanuit latere onderzoeken<sup>12</sup> en reviews<sup>13</sup> en zijn de aanbevelingen van het ARDS Network sinds 2000 *standard of care* om complicaties van mechanische beademing te voorkomen.

Het spreekt dan ook vanzelf dat zo snel als maar enigszins mogelijk begonnen zou moeten worden met weaning en gestreefd zou moeten worden naar zo spoedig mogelijke detubatie.

Daaruit volgt een noodzaak voor een standaard sedatiebeleid<sup>14</sup>, bij voorkeur een *nurse driven*

#### ***Intermezzo naast de Surviving Sepsis Campaign Bundles***

In de SSC wordt nadrukkelijk aandacht gevraagd om oog te hebben voor comfort en sedatie van de patiënten. Zoals beschreven kunnen *nurse driven protocols* buitengewoon behulpzaam zijn bij het handhaven van de juiste sedatiediepte en goede niveau van comfort. Keerzijde van morfinomimetica en sedativa – in het bijzonder de benzodiazpines- is het kunnen uitlokken van delier. De aandacht voor het vroegtijdig herkennen van dit symptomencomplex krijgt mijns inziens pas sinds kort de aandacht die het verdient. Het tijdig behandelen van het “IC delier” (niets anders dan een gewoon delier, maar dan vaker voorkomend op een specifieke ziekenhuisafdeling) of beter nog het voorkomen ervan heeft ook een gunstig effect op de ic sterfte en ic ligduur.

De website [www.icudelirium.org](http://www.icudelirium.org) van de Vanderbilt University Medical Center biedt buitengewoon veel goed toegankelijke informatie over dit onderwerp.

*protocol*<sup>15</sup>, om de sedatiediepte zo comfortabel maar oppervlakkig mogelijk te doen zijn, zodat de duur van de mechanische beademing zo kort mogelijk en de coaching van de weaningperiode zo optimaal mogelijk kan zijn. Dagelijks staken<sup>16</sup> van alle sedativa en morfinomimetica, indien als adjuvans voor de sedativa gebruikt, verbetert de stuurbaarheid en voorkomt complicaties. Aandacht voor de bijwerkingen en

complicaties van sedatie en analgesie is eveneens van groot belang.<sup>17</sup>

De strikte glucoseregulatie past ook goed onder het kopje “do no further harm”. Met het niet strikt reguleren van de bloedsuikerwaarden bij septische patiënten berokken je ze schade. Het allereerste artikel<sup>18</sup> van mevrouw Greet van den Berghe deed buitengewoon veel stof opwaaien in 2001. Nog steeds zijn er naschokken. En uitbreiding van de indicatiegebieden. Was er aanvankelijk alleen sprake van effecten in chirurgische IC's (2001), sinds 2006 gelden dezelfde richtlijnen ook voor medische IC's.<sup>19</sup>

Duidelijk is wel geworden, dat het handhaven van de strikte glucoseregulatie (tussen 4 en 6 mmol / l) niet zo eenvoudig is als beschreven. Getuige alleen alom verkrijgbare onderling toch wel sterk verschillende glucoseprotocollen. Om over de controversen erom en de discussies daarom binnen de verschillende IC's maar te zwijgen. Feit blijft, dat de mortaliteit lager en de ligduur korter wordt door het handhaven van strikte glucoseregulatie. Zelfs zonder dat het preciese mechanisme achter dit effect bekend is.

## *“Get Help”<sup>20</sup>*

De beoogde resultaten van deze campagne zijn ambitieus: een reductie van 25 % van de mortaliteit in 5 jaar. De studies die de basis vormen van de richtlijnen in de bundles zijn algemeen bekend en hebben alle grote effecten aangetoond op de overlevenskansen. De effecten van de bundles zijn groter dan de som der delen. In Nederland zijn de effecten van het implementeren van de Surviving Sepsis Campaign gevolgd door Ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede (Dave Tjan, anesthesioloog – intensivist). In mijn voordracht zal ik hun resultaten tonen. Het is haalbaar !

De diagnostiek en zorg voor patiënten met sepsis wordt verbeterd door het behandelen van patiënten conform de richtlijnen van de SSC. Dit kan natuurlijk op individuele basis gebeuren. De bal gaat natuurlijk pas echt rollen, als je een dergelijke verandering teweeg brengt op een grotere schaal. Niet alleen op je eigen afdeling, maar binnen je hele ziekenhuis organisatie, of binnen je hele regio. Daarvoor is samenwerking, coördinatie en dus hulp bij het invoeren een absolute vereiste. En het meten van de resultaten. SSC Nederland vraagt ziekenhuizen hun gegevens over behandelingen in te voeren in de database van de Surviving Sepsis Campaign Nederland. Detectie, inclusie, en behandeling moeten dan strikt geuniformeerd zijn om mooie, harde resultaten te krijgen. Dat is lastig om te bereiken. Maar ook dat blijkt zelfs wereldwijd niet onmogelijk.

Er is veel materiaal voor de screening, behandeling, de bundles, de implementatie, het vergaren van gegevens en het behouden van de uniformiteit beschikbaar. De Plan Do Study Act cyclus ligt klaar voor je te wachten.

De behandeling van patiënt met ernstige septische shock blijft ook in 2007 en later een uitdaging. De Surviving Sepsis Campaign zet ons wel weer terug met beide voeten op de vloer. *Back to basis*. Het is beslist geen *science fiction* wat we doen, maar *facts*. En eigenlijk alleen maar met *Good Clinical Practice. Evidence based Medicine* op een bijzonder goed toepasbare manier. Alles simpel op een rijtje, onderbouwd, volledig en als je een beetje doorwerkt (opschiet) werkt het ook nog fantastisch !

## Referenties.

De meeste literatuur referenties zijn als pdf beschikbaar via de website van Intensive Care Midden Limburg. Gebruik de links in de "werkafspraken" pdf, kijk in de index onder Definities en Surviving Sepsis Campaign. En als je er toch bent, kijk ook eens onder "nascholing". Je bent van harte welkom !  
<http://webdisk.planet.nl/noot174/publiek/album/icu@midden-limburg/website/index.pps>

- 
- <sup>1</sup> [Dellinger RP et al. Guidelines for management of severe sepsis and septic shock; Crit Care Med 2004;32:858-873 en Intensive Care Med 2004;30:536-555](#)
  - <sup>2</sup> [Bone et al. Crit Care Med. 1992;20\(6\):864-74 .  
Revisie Levie ea Crit Care Med 2003; 31\(4\): 1250 – 1256](#)
  - <sup>3</sup> [http://www.survivingsepsis.com](#) en [http://www.ihl.org/ihl/topics/criticalcare/sepsis](#)
  - <sup>4</sup> [http://www.survivingsepsis.nl.](#)
  - <sup>5</sup> [http://www.survivingsepsis.nl/ resources/downloads/screeningsblad.pdf](#)
  - <sup>6</sup> [Rivers E et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377](#)
  - <sup>7</sup> [Vincent JL et al. Fluid Challenge revisited. Crit Care Med 2006; 34:1333-1337](#)
  - <sup>8</sup> [http://customid.duhs.duke.edu/NL/MAIN/START.ASP](#)
  - <sup>9</sup> [Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871](#)
  - <sup>10</sup> [ARDSNetwork:  
Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory stress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-1378;](#)
  - <sup>11</sup> [Steinbrook R. How best to ventilate ?  
Trial Design and Patient Safety in Studies of the Acute Respiratory Distress Syndrome N Engl J Med 2003;348:1393 – 1401](#)
  - <sup>12</sup> [The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network\\*:  
Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome N Engl J Med 2004;351:327 – 336](#)
  - <sup>13</sup> [Tobin M: Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 2001;344:1986 – 1996](#)
  - <sup>14</sup> [Kollef MH et al.  
The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. Chest 1998;114: 541-548](#)

- 
- <sup>15</sup> Brook AD et al.  
Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation.  
*Crit Care Med* 1999;27: 2609-2615 (geen PDF beschikbaar)
- <sup>16</sup> [Kress JP et al.](#)  
[Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation.](#)  
*N Engl J Med* 2000;342 :1471 – 1477
- <sup>17</sup> [www.icudelirium.org](#) . Website van Vanderbilt University Medical Center volledig gewijd aan delier in brede context. Screeningstesten, behandelplannen, effecten van delier op uitkomst, onderwijsmateriaal, patiënten video's. Aandacht voor Goal directed Sedation.
- <sup>18</sup> [Van den Berghe, G et al. Intensive Insulin therapy in critical ill patients.](#)  
*N Engl J Med*, 2001; 345: 1359 – 1367.
- <sup>19</sup> [Van den Berghe, G. et al. Intensive Insuline Therapy in the medical ICU.](#)  
*N Engl J Med*, 2006; 345: 449 - 461.
- <sup>20</sup> De volgende websites bieden achtergrond informatie voor implementatie van de Surviving Sepsis Campaign

#### Internationaal:

<http://www.survivingsepsis.com/node/112>  
<http://www.ihl.org/ihl/topics/criticalcare/sepsis>  
<http://www.ihl.org/ihl/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/>  
<http://www.ihl.org/ihl/Topics/CriticalCare/Sepsis/Resources/>  
<http://www.survivingsepsis.com/campaign/background>  
<http://www.ihl.org/ihl/topics/criticalcare/sepsis>  
<http://www.survivingsepsis.com : Manual SSCM om SSC te implementeren>  
[SSC Slideset Final Feb82005.ppt](#)

Software:image naar CD  
De Bundles  
Implementing the SSC  
Zeer uitgebreide diaserie

#### Nederland

<http://www.survivingsepsis.nl>

bundles; glucoseprotocollen:

[http://www.survivingsepsis.nl/richtlijnen\\_protocollen.php](http://www.survivingsepsis.nl/richtlijnen_protocollen.php)

Patiëntherkenning:

<http://www.survivingsepsis.nl/resources/downloads/screeningsblad.pdf>

Alles gedaan binnen termijn. Checklist volledigheid:

[http://www.survivingsepsis.nl/resources/downloads/checklist\\_database.pdf](http://www.survivingsepsis.nl/resources/downloads/checklist_database.pdf)

Hele richtlijn op 2 pagina's. Complete Bundle.

<http://www.survivingsepsis.nl/resources/downloads/richtlijn.pdf>