

BACK TO BASIC:
SCIENCE FICTION?



Behandeling Sepsis: nieuwe gezichtspunten Back to basic !!

26 en 27 april 2007

Fleur Nooteboom, internist-intensivist
Intensive Care Midden Limburg

Dave Tjan, anesthesioloog-intensivist
Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede voor SSC Nederland



IC Midden Limburg



Samenwerkingsverband Intensive Cares van
Sint Jans Gasthuis te Weert en
Laurentius Ziekenhuis te Roermond

[Kom verder](#)

Probleem Internationaal

- 750.000 nieuwe gevallen van sepsis per jaar
- 210.000 doden
- Meer IC: meer complicaties....
- Wereldwijd dagelijks 1400 doden door sepsis
- Mortaliteit sepsis hoger dan borstkanker !

Nederland

	Sepsis	Ernstige sepsis	Septische shock
Dagelijkse incidentie	57 ± 10	42 ± 9	16 ± 6
Jaarlijkse incidentie	17.516 ± 3.144	13.137 ± 2.821	5.109 ± 1.866

[Van Gestel A et al. Crit Care. 2004 Aug;8\(4\):R153-62](#)

Algemene Behandelprincipes

- Treat first what kills first
 - Behandel oorzaak !
- Do no further harm
- Get help !

Surviving Sepsis Campaign

- 2002 Barcelona
- Behandeling gestructureerd
- Gebaseerd op deugdelijk onderzoek

Surviving Sepsis Campaign

- Doelstelling:
- Reductie mortaliteit in 5 jaar met 25 %

Surviving Sepsis Campaign

- Behandeling volgens vaste protocollen
- Combinatie van maatregelen als “bundel”
- alles of niets.....

Surviving Sepsis Campaign

- Herkennen van ziekte / symptomen complex
- Starten van “bundel”
- Resultaten verzamelen: leren van effect

Definities

- SIRS
 - temp > 38 of < 36
 - HR > 90
 - RR > 20 of $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg (4,5 kPa)
- Sepsis = SIRS met gedocumenteerde infectie (2 van boven)
 - Geestelijk anders
 - Hypoxaemie ($\text{PaO}_2 < 72$ mm Hg ($< 9,5$ kPa))
 - Lactaat verhoogd
 - Oligurie

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

Sepsis

- Severe Sepsis = sepsis met orgaanfalen, hypoperfusie, hypotensie
 - Leuko's $> 12,0 / \mu\text{l}$ of $< 4,0 / \mu\text{l}$ of
 - $> 10\%$ staven
- Sepsis geïnduceerde hypotensie
 - Systolisch , 90 mm Hg of meer dan 40 mm Hg tov basis

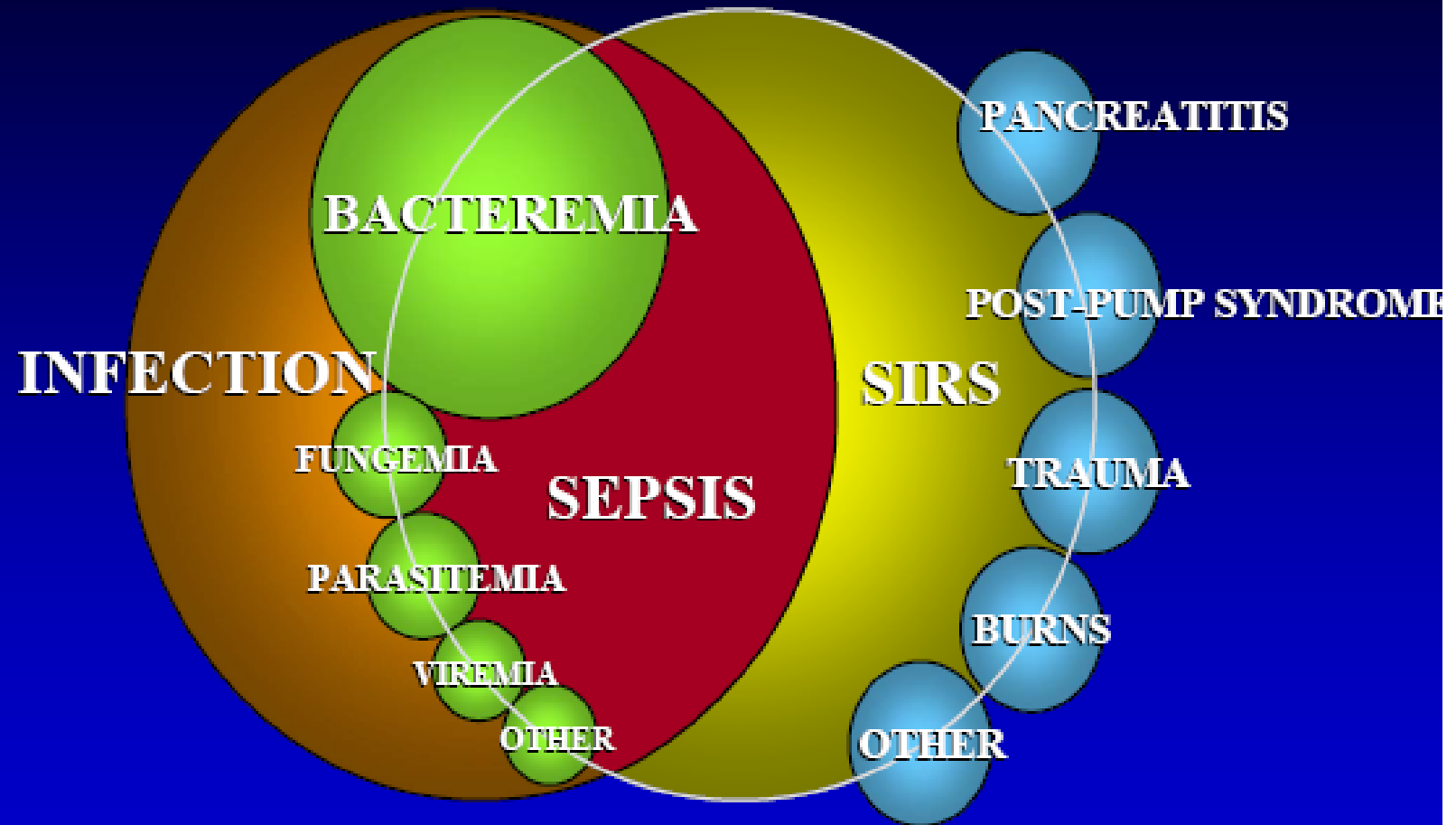
Bone ea. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74 .[Revisie Levie ea Crit Care Med 2003; 31\(4\): 1250 - 1256](#)

Septische Shock

- Subgroep die ondanks resuscitatie met vloeistof hypotensief blijft met tekenen van hypoperfusie (orfaanfalen als CZS, lactaat, oligurie)

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

Relationship of SIRS, Sepsis, and Infection



The ACCP/SCCM consensus Conference Committee, *Chest* 1992;101:1644-55.



Screeningsblad ernstige sepsis

Bestaat er op basis van de anamnese een verdenking op een nieuwe infectie?

ja / nee

- | | |
|---|---|
| ☐ pneumonie / empyeem | ☐ wond infectie |
| ☐ urineweg infectie | ☐ bloedbaan katheter infectie |
| ☐ acute abdominale infectie | ☐ endocarditis |
| ☐ meningitis | ☐ implantaat / prothese infectie |
| ☐ huid / weke delen ontsteking | ☐ andere infectie |
| ☐ bot / gewricht infectie | |

www.survivingsepsis.nl

Zijn er twee van de volgende symptomen aanwezig en nieuw voor de patiënt?

ja / nee

- | | |
|---|---|
| ☐ hyperthermie > 38,3 °C | ☐ tachypnoe > 20 / min |
| ☐ hypothermie < 36 °C | ☐ leucocytose (WBC > 12.000/nl) |
| ☐ acuut veranderd bewustzijn | ☐ leucopenie (WBC < 4000/nl) |
| ☐ rillingen | ☐ hyperglycemie in afwezigheid van diabetes (glucose > 6.8 mmol/l) |
| ☐ tachycardie > 90 sl / min | |

Is één van de volgende orgaan disfunctie criteria aanwezig?

ja / nee

(en niet chronisch bestaand)

- | | |
|---|---|
| ☐ SBP <90 mmHg of MAP <65 mmHg | ☐ bilaterale longinfiltraten met een oxygenatie-index ((PaO ₂ /FiO ₂ ratio) < 300) |
| ☐ SBP met >40 mmHg gedaald | ☐ bilaterale longinfiltraten met een O ₂ -behoefte om de sat >90% te houden (nieuw of toegenomen) |
| ☐ kreatinine >176 umol/l of diurese <0.5 ml/kg/u gedurende 2 uur | |
| ☐ bilirubine >34 umol/l | |
| ☐ trombocyten <100/nl | |
| ☐ lactaat >2 mmol/l | |
| ☐ stollingsstoornis INR > 1.5 of APTT >60 sec | |

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



Behandeling

- A B C D
- Bundels:
 - Resuscitatie
 - Sepsismangement
 - Aanvullende maatregelen

Resuscitatie bundel

- Lactaat meten
- Diagnostiek doen: kweken
- Infectie behandelen
- Shock behandelen
 - Vloeistof bolus
 - Vasopressoren / inotropica
 - Monitoring: CVD en SvO2

Resuscitatie

- Levensbelang

- Opschieten en vlug een beetje

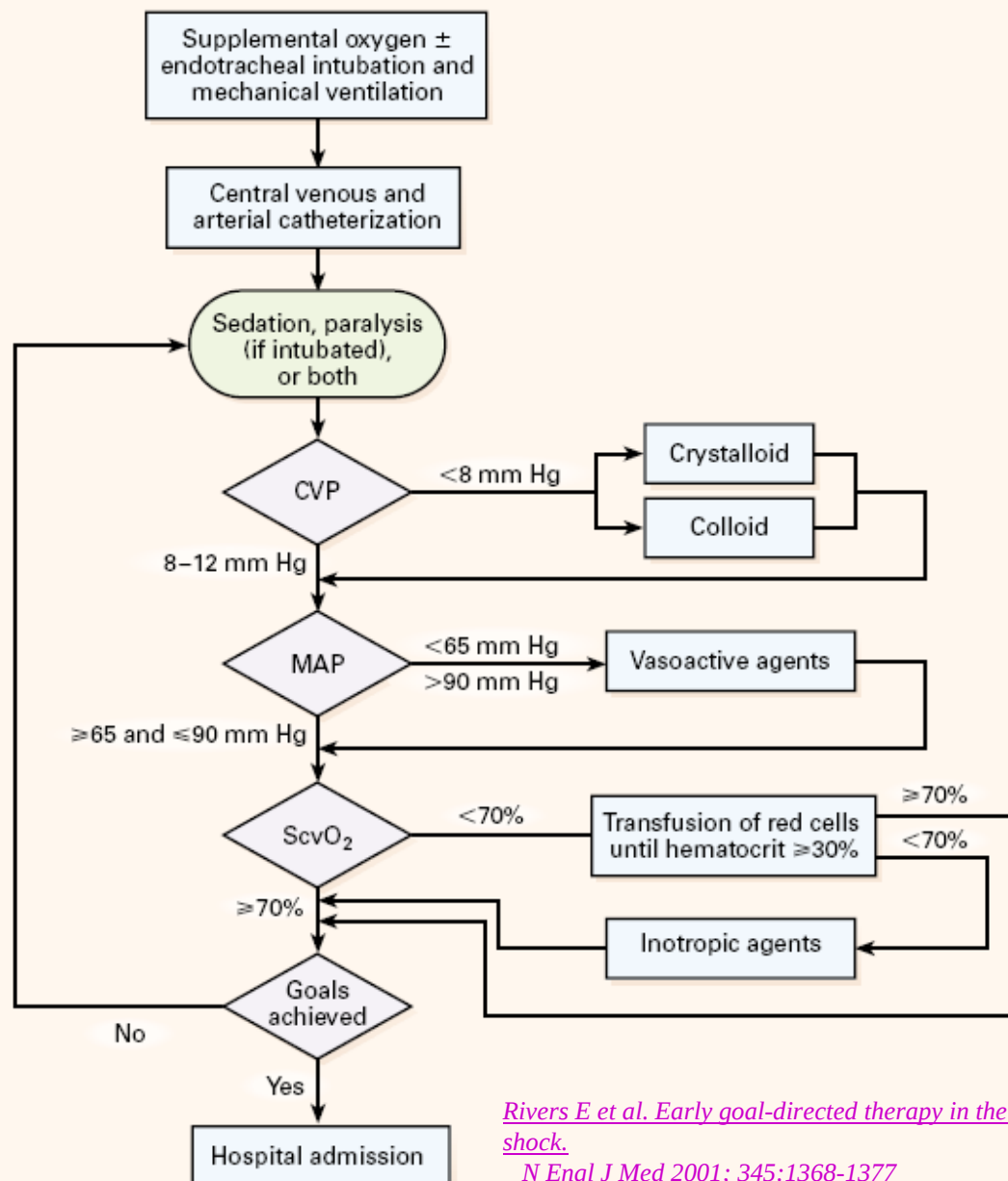
Binnen 3 uur na SEH of 1 uur elders

- Antibiotica starten !
 - Empirisch
 - Naar lokale situatie: Medische Microbiologie
- Diagnostiek TEVOREN

Binnen 6 uur

- De rest bereikt !!

Bi



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

Figure 2. Protocol for Early Goal-Directed Therapy.

CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, and ScvO₂ central venous oxygen saturation.

TABLE 4. TREATMENTS ADMINISTERED.*

TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0-6	7-72	0-72
Total fluids (ml)			
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
Red-cell transfusion (%)			
Standard therapy	18.5	32.8	44.5
EGDT	64.1	11.1	68.4
P value	<0.001	<0.001	<0.001
Any vasopressor (%)†			
Standard therapy	30.3	42.9	51.3
EGDT	27.4	29.1	36.8
P value	0.62	0.03	0.02
Inotropic agent (dobutamine) (%)			
Standard therapy	0.8	8.4	9.2
EGDT	13.7	14.5	15.4
P value	<0.001	0.14	0.15
Mechanical ventilation (%)			
Standard therapy	53.8	16.8	70.6
EGDT	53.0	2.6	55.6
P value	0.90	<0.001	0.02
Pulmonary-artery catheterization (%)‡			
Standard therapy	3.4	28.6	31.9
EGDT	0	18.0	18.0
P value	0.12	0.04	0.01

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

TIJD lijkt uitkomstbepalende factor !



Sepsis Management binnen 24 uur

- Corticosteroiden low dose
- aPC = Xigris (drotrecogin alpha)
- Strikte glucoseregulatie
- Lung Protective Strategy Mechanical Ventilation

Doelstellingen

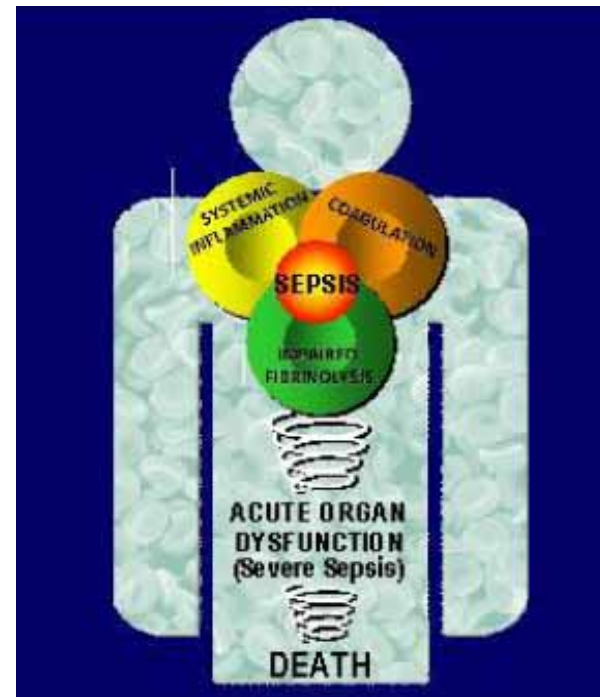
- 25 % mortaliteitsreductie in 5 jaar

Resultaten Nederland

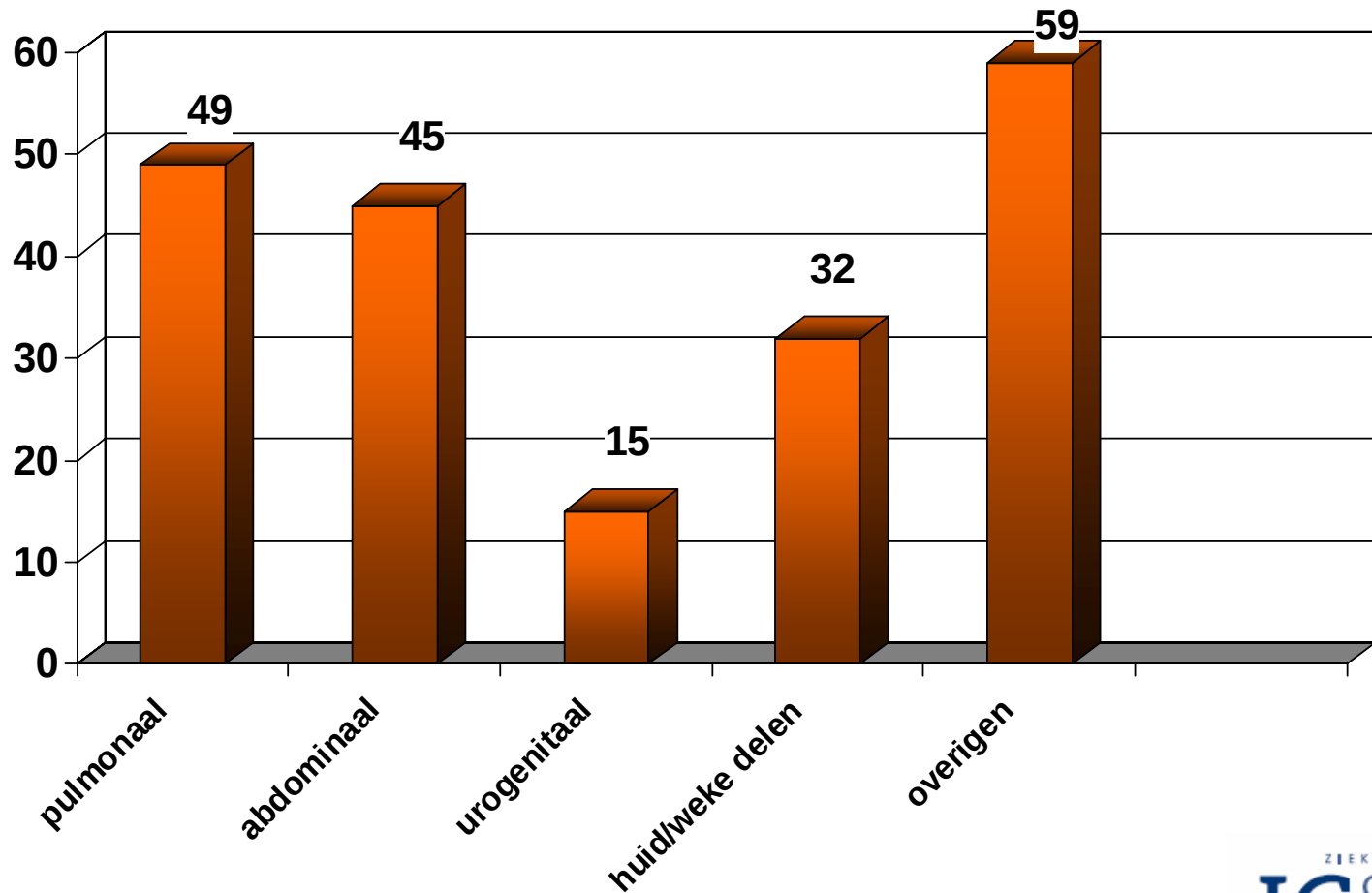
- Surviving Sepsis Campaign Nederland
- Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede
- Dank aan Dave Tjan voor beschikbaar stellen dia's en resultaten.

Analyse data ZGV

- 99 patiënten
- Jan - dec 2006
- APACHE II score
- SSC doelen
- Zkh mortaliteit



Ziekenhuis mortaliteit naar sepsisbron



SSC doelen na optreden ernstige sepsis

- Lactaat zo snel mogelijk meten
- Bloedkweken voor breed spectrum antibiotica toediening
- Breed spectrum antibiotica < 1 uur na optreden ernstige sepsis
- Bij hypotensie of lactaat > 4 mmol/L: 20 ml/kg crystalloïden, gevolgd door vasopressoren tot MAP > 65 en CVD > 8-12 mmHg (beademd 12-15 mmHg)
- ScvO₂ > 70% uit centrale lijn (of > 65% uit Swan Ganz)
- Steroiden
- Glucose regulatie en drukgelimiteerde beademing is standaard protocol

Uitkomsten ZGV

N=99

SSC-points	APACHE II (SD)	Death (N)	Survivor (N)	Mortality (%)
0 – 4	20 (7)	19	21	47%
5 – 6	18 (7)	15	44	25%

p = 0.02

Zonder verschil in APACHE-II score (p = 0.27)

Sepsis management bundel < 24 uur na optreden ernstige sepsis

- Steroïden ja
- aPC (Drotrecogin alfa) **neen**
- Glucose > 4,4 mmol/L en gemiddeld < 8,3 mmol/L ja
- tussen 6 en 24 uur na optreden ernstige sepsis
- Gemiddelde inspiratoire plateaudruk < 30 cm H₂O ja
gedurende de eerste 24 uur

Conclusie

- Our hospital mortality of 34% is in range with the reported mortality of severe sepsis-patients
- A significant better outcome after successful implementation of SSC guidelines was demonstrated (mortality 47% vs. 25%; $p=0.02$)

Conclusie

- Time delay data and goals not reached are relevant to plan actions to improve the SSC guidelines implementation

Het werkt !



Impementatie

- Methoden en behandeling is algemeen GCP
- Campagne: niet “op eigen houtje”
- In verband:
 - Aanmelden
 - Draagvlak in ziekenhuis. Breder dan alleen IC !!

Tweede SSC symposium 15 december 2006

Surviving Sepsis Campaign Netherlands



SSC Symposium 2006

Update in sepsis management

15 december 2006
Cinemec Ede, Nederland

Speciale workshops en interactieve sessies
voor verpleegkundigen en artsen

Met medewerking van
(inter)nationale topsprekers

Update in sepsis management

15 december 2006, Cinemec Ede, Nederland

Speciale workshops en interactieve sessies

09.00 uur registratie
09.30 uur opening

Plenaire Sessie I

voorzitters: Dave Tjan & Harold Faber

09.35 uur update: ontstekingsmechanismen bij sepsis
prof. dr. Tim van der Poll, AMC, Amsterdam

10.00 uur update: interventies in het stollingsstelsel bij sepsis
prof. dr. Marcel Levi, AMC, Amsterdam

10.25 uur update: early resuscitation of sepsis patients
dr. Richard Seale, Guy's & St. Thomas NHS Foundation Trust, Londen, UK

10.50 uur update: optimale antimicrobiële therapie bij sepsis
prof. dr. Marc Bonten, UMCG, Utrecht

11.15 uur Pauze

voorzitters: Arthur van Zanten & Maria Niemeijer-Meunstra

11.45 uur update: corticosteroids in sepsis
prof. dr. Djillali Annane, Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France

12.10 uur update: strikte glucose regulatie bij sepsis patiënten
prof. dr. Greet van den Berghe, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, België

12.35 uur update: long-protectieve beademing bij ernstig respiratoire insufficiëntie
prof. dr. Hans van der Hoeven, Erasmus Universiteit, UMCG St. Radboud, Nijmegen

13.00 uur Lunch en posters

Medische Workshops

(selecteer 2 workshops die u graag wil bezoeken)

14.00 uur A early-goal directed therapy in clinical practice
B clinical use of corticosteroids
C hoe bereik ik strikte glucose regulatie?
D long-protectieve beademing: hoe ik het doe?
E how to start the surviving sepsis campaign?
Richard Seale
Djillali Annane
Greet van den Berghe
Hans van der Hoeven
Mitchell Levy

14.40 uur A early-goal directed therapy in clinical practice
B clinical use of corticosteroids
C hoe bereik ik strikte glucose regulatie?
D long-protectieve beademing: hoe ik het doe?
E how to start the surviving sepsis campaign?
Richard Seale
Djillali Annane
Greet van den Berghe
Hans van der Hoeven
Mitchell Levy

15.20 uur Pauze

How to Begin?

- Create Change team
- Introduce bundles
- Determine method of data collection
- Record baseline
- Introduce changes and measures
- Data Collection
- Determine data entry method
 - Monthly

Richtlijnen in Nederlands



Richtlijn: Behandeling ernstige sepsis en septische shock



Initiële reanimatie in de eerste 6 uur te bewerkstelligen

Begin direct bij die patienten met hypotensie of een verhoogd lactaat:

De doelstellingen:

- CVD 8-12 mm Hg
- MAP > 65 mm Hg
- Diurese > 0.5 ml/kg/uur
- ScvO₂ > 70% (uit centraal veneuze catheter)

Indien bij een CVD van 8-12 de ScvO₂ niet > 70%:

- Bloedtransfusie tot Hct > 30%
- En/of dobutamine i.v. tot max. 20µg/kg/min

Diagnostiek zo snel mogelijk

1. Haal minimaal 2 bloedkweeken
Minimaal 1 steriele bloedafname percutaan en minimaal 1 via elke lijn, die langer dan 48 uur aanwezig is.
2. Bij verdenking kweeken van urine, sputum, wonden, cerebrospinaal vocht, ascites etc. afnemen.

Antibiotica toediening

Start intraveneuze antibiotica direct en liefst na afname van de kweeken.

1. Start empirisch met een of meerdere middelen tegen de meest waarschijnlijke verwekker (op basis van onder andere anamnese en comorbiditeit) en houdt rekening met resistentiepatronen in de omgeving en in het ziekenhuis.
2. Hervalueer na 48-72 uur en probeer het spectrum te vermallen op basis van bekende kweekuitslagen en resistentiepatronen.
3. Overweeg combinatie therapie bij neutropene patienten en bij pseudomonas infecties en afhankelijk van lokale protocollen.
4. Stop de antibiotica direct wanneer aangetoond is dat er geen sprake is van een infectie.

Broncontrolo

1. Zoek naar een infectiebron die kan worden gesaneerd, bijvoorbeeld door middel van chirurgische drainage, debridement of door het verwijderen van geïnfecteerd materiaal.
2. Kies de minst invasieve methode van bronsanering.
3. Zo snel mogelijk actieve bronsanering.
4. Verwijder intraveneuze lijnen die verdacht zijn voor infectie, zo snel mogelijk, maar na inbrengen van een nieuwe lijn.

Vasopressoren

1. Start vasopressoren indien met adequate vulling (nog) niet voldoende bloeddruk en/of orgaanperfusie is bereikt. Idealiter pas vasopressoren starten na adequate vulling, maar in de praktijk is het vaak nodig al eerder te starten
2. Noradrenaline of dopamine zijn eerste keus (toedienen via een centraal veneuze lijn).
3. Lage dosering dopamine voor nierprotectie wordt niet geadviseerd.
4. Breng bij het starten van een vasopressor zo snel mogelijk een arteriële lijn in.
5. Vasopressine/ Terlipressine kan bij patienten met een refractaire shock worden overwogen als ondanks adequate vulling en hoge doses conventionele vasopressoren geen verbetering van de shocktoestand wordt bereikt. (als aanvulling op en niet als vervanging van noradrenaline en dopamine!). Dosering: 0.01-0.04 U/min. Vasopressine is niet geregistreerd in Nederland.

Inotrope ondersteuning

1. Overweeg dobutamine i.v. bij patienten met een lage CO ondanks adequate vulling.
2. Ga door met het ophogen van de vasopressoren tot MAP > 65 mm Hg bij adequate CVD.
3. Er is geen bewijsvoering voor het streven naar een supra-normale cardiac index.

Steroiden

1. Behandel patienten in septische shock die ondanks vulling vasopressoren nodig hebben met hydrocortison 200-300 mg/d gedurende 7 dagen in 3-4 giften of continu.
 - Synacthen-test (250 µg ACTH) en stop de steroiden bij een normale respons (stijging cortisol > 9 µg/dl)
 - Verminder de dosis als de septische shock verbetert, bij kortdurend gebruik is geen afbouw nodig.
 - Bouw de dosering af op het eind van de therapie
 - Fludrocortison (1 dd 50 µg PO) is een mogelijk alternatief
2. Gebruik geen hoge doseringen hydrocortison
3. Gebruik geen steroiden voor de behandeling van sepsis in afwezigheid van shock, tenzij geïndiceerd op basis van de voorgeschiedenis van de patient (endocriene pathologie, steroidgebruik).

Volumesuppletie

1. Gebruik crystalloïden of colloïden.
2. 500-1000 ml crystalloïden of 300-500 ml colloïden in 30 minuten en herhaal als de bloeddruk en diurese niet stijgen en er geen aanwijzingen zijn voor overvulling.

Het systeem is sterker dan het individu

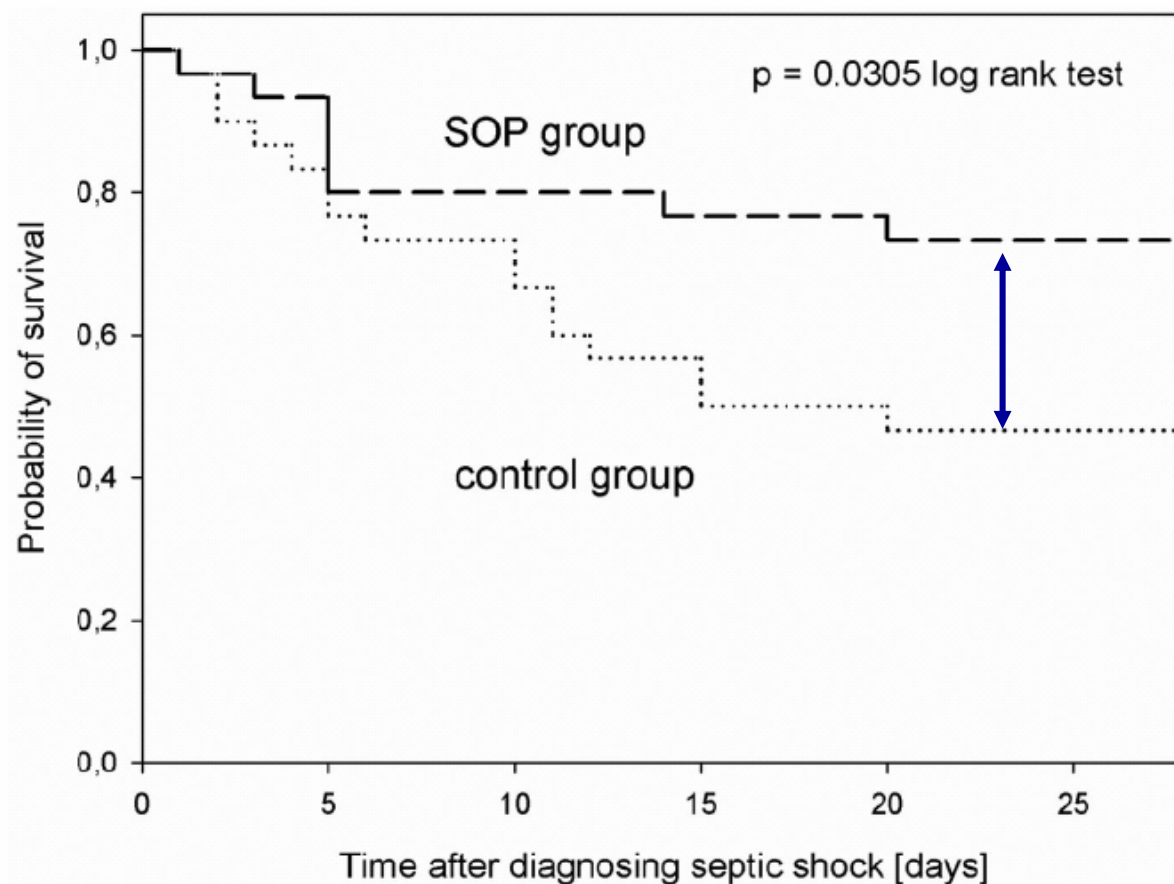
- ❖ Niet afhankelijk zijn van een individuele goede arts of verpleegkundige maar....
- ❖ Een IC met protocollen, checklists, en meetinstrumenten die continu meten of de patiënten wel de optimale behandelingen krijgen
- ❖ Vergelijkbaar met prestatie-indicatoren en doorbraakprojecten

Hoe bereik je deze verandering van werkwijze en gedrag?

- ❖ Informatie
- ❖ Communicatie
- ❖ Enthousiasme
- ❖ Draagvlak
- ❖ Betrokkenheid
- ❖ Samen
- ❖ Verantwoordelijkheid
- ❖ Herhaling
- ❖ geduld



Helpt het nu echt? Ja



Toekomst ontwikkeling bundles ?

- Delier als kenmerk orgaan dysfunctie
 - “decompensatio cerebri”
- Hogere mortaliteit IC patiënten na doormaken delier.
- Behandeling delirium toevoegen ?

Delirium and Outcomes

- Increased ICU Length of Stay (8 vs 5 days)
- Increased Hosp Length of Stay (21 vs. 11 days)
- Increased time on the Ventilator (9 vs 4 days)
- Higher costs (\$22,000 vs \$13, 000 in ICU costs)
- Estimated \$4 to \$16 **billion** associated U.S. costs
- 3-fold increased risk of death
- Possibly increased Long-Term Cognitive Impairment (aka, ICU accelerated dementia)

Ely. ICM2001; 27, 1892-1900 Ely, JAMA 2004; 291: 1753-1762 Lin, SM CCM 2004; 32: 2254-2259
Milbrandt E.,CCM 2004; 32:955-962. Jackson. Neuropsychology Review 2004; 14: 87-98.

- www.icudelirium.org



JAMA[®]

April 14, 2004

The Journal of the American Medical Association

CARING FOR THE
CRITICALLY ILL PATIENT



Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit

Ely EW et al, JAMA 2004;291:1753-1762

www.icudelirium.org



Multivariable Analysis

- After adjustment for age, gender, race, pre-existing comorbidity and cognitive impairment, ICU diagnoses, and severity of illness...
delirium was associated with a 3-fold higher rate of death by 6 months and a 1.6-fold increase in ICU costs, and 10-fold higher rate of cognitive impairment at hospital discharge ($p < 0.001$)
- National implications: Annual cost \$7-20 billion

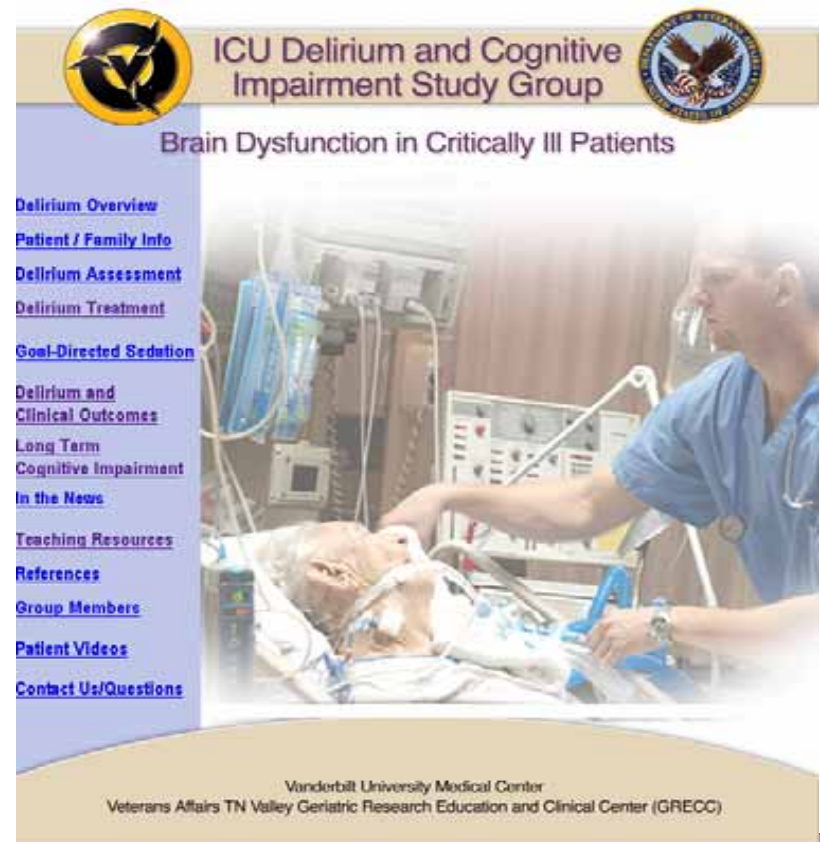
Ely, Shintani, Speroff, Harrell, Bernard, Dittus et al, JAMA 2003;289:2983-91
Milbrandt et al, Crit Care Med 2004;32:955-962

- www.icudelirium.org



Herkennen delier

- Alert
 - Verpleegkundigen
 - Patiënten
- Sedatiescore
- Analgesie
- www.icudelirium.org
 - Veel materiaal



Copyright © 2003, Vanderbilt Medical Center / revised 04/2007



Join the campaign!



[www. survivingsepsis.nl](http://www.survivingsepsis.nl)

Vragen



Referenties en literatuur

- [Link naar PDF artikel F. Nooteboom behorend bij deze presentatie in symposiumboek LVIZ Back to Basic: science fiction ?](#)
 - Literatuurlijst en links opgenomen aan einde artikel. Links actief !
- www.survivingsepsis.nl
- www.survivingsepsis.com
- <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/>
- www.icudelirium.org
- [Diaserie belang herkenning en behandeling \(www.icudelirium.org\)](http://www.icudelirium.org)
- [Flowchart Deliriumprotocol: aandacht voor NON farmaceutische behandeling \(www.icudelirium.org\)](http://www.icudelirium.org)



13^e Intensive Care Symposium

BACK TO BASIC: SCIENCE FICTION?



© 2017 Medisch Bureau, Landgraaf

