

SEPSIS (KOORTS VAN ONBEKENDE OORSPRONG): VOORAFGAANDELIJKE OPMERKINGEN

• Definities

- **Systemische inflammatoire respons syndroom (SIRS)** = syndroom gekenmerkt door de aanwezigheid van minstens 2 van de volgende tekens.
 - Koorts > 38,3 °C of hypothermie < 36 °C.
 - Hartfrequentie van > 90 slagen/ minuut.
 - Ademhalingsfrequentie van > 20 bewegingen/ minuut.
 - Aantal leukocyten > 12.000/mm³ of < 4.000/mm³.
- **Sepsis** = (vermoeden van of bewezen) infectie + SIRS.
 - Infectie = microbiële invasie van een normalerwijze steriel gedeelte van het lichaam.
 - Aanwezigheid van tekens en symptomen die wijzen op sepsis moeten leiden tot het onmiddellijk opsporen van de infectiehaard.
- **Ernstige sepsis** = sepsis met hypoperfusie of dysfunctie van minstens 1 orgaan waarvan verondersteld wordt dat die wordt veroorzaakt door de infectie.
 - Arteriële hypotensie.
 - Lactaatconcentratie in bloed hoger dan de bovenste normale limiet die door het labo wordt gehanteerd.
 - Diurese < 0,5 ml/kg/uur gedurende > 2 uur ondanks een correcte toediening van vloeistoffen.
 - Acuut respiratoir falen met $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ in afwezigheid van een pneumonie als bron van infectie.
 - Acuut respiratoir falen met $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ in aanwezigheid van een pneumonie als bron van infectie.
 - Creatininemie > 2 mg/dl (176,8 µmol/l).
 - Bilirubinemie > 2 mg/dl (34,2 µmol/l).
 - Aantal trombocyten < 100.000/µl.
 - Coagulopathie (INR > 1,5).
- **Septische shock** = ernstige sepsis + persisterende (ondanks een adequate vulling) hypotensie [systolische arteriële bloeddruk van < 90 mm Hg of daling van de systolische bloeddruk met ≥ 40 mm Hg ten opzichte van de baseline (in afwezigheid van andere oorzaken van hypotensie)] die behandeling vereist met een vasoconstrictor.

• Principes van de anti-infectieuze behandeling

Gebaseerd op de internationale richtlijnen zoals gepubliceerd in de "Surviving Sepsis Campaign".

- Systematisch opsporen van ernstig zieke patiënten die mogelijks zwaar septisch zijn (moet toelaten vroegtijdig een anti-infectieuze behandeling in te stellen).
 - Diagnose.
 - Uitvoeren van geschikte culturen voor de start van een anti-infectieuze behandeling zonder een belangrijke vertraging (> 45 minuten) op te lopen bij deze initiatie: 2 series van hemoculturen (aërobe en anaërobe) met minimaal een percutane bloedafname en een bloedafname via elk van de vasculaire leidingen [tenzij deze slechts recent werden aangebracht (< 48 uur)].
 - Bèta (1-3) D glucaan test (bepalen van de mannan antigen- en antilichaamconcentraties) wanneer een invasieve candidase wordt geïdentificeerd als mogelijke oorzaak van de sepsis.
 - Beeldvorming ter bevestiging van de lokalisatie van de infectiehaard.
 - Anti-infectieuze behandeling.
 - Op te starten binnen het uur na het stellen van de diagnose van ernstige sepsis of septische shock (reduceert op significante wijze de mortaliteit bij septische shock).
 - Combinatietherapie met meerdere anti-infectieuze middelen die:
 - samen alle potentiële pathogenen dekken (bacteriën, virussen, fungi).
 - goed doordringen in de infectiehaard die verondersteld wordt aan de basis te liggen van de sepsis en er voldoende hoge concentraties bereiken.
 - Dagelijkse evaluatie van het geselecteerde regime (met het oog op mogelijke vereenvoudiging van het regime of aanpassing van het regime).
 - De gemiddelde totale duur van de geschikte (empirische + gedocumenteerde) anti-infectieuze behandeling bedraagt 7 tot 10 dagen. Langere duurtijden zijn verdedigbaar in geval van trage klinische respons, de aanwezigheid van onmogelijk te draineren infectiehaarden, bacteriëmie door *Staphylococcus aureus*, immuundepressie (neutropenie), specifieke infecties door virussen, fungi,
 - Gebruik van een aminoside (amikacine) in associatie met andere antibiotica wordt soms aanbevolen. Dit gebeurt:
 - omwille van de toegenomen resistentie van Gram-negatieve bacteriën en het snelle bactericide effect.
 - enkel en alleen voor de behandeling van neutropene patiënten of in geval van infectie door *Pseudomonas aeruginosa* (internationale richtlijnen).
- Er zijn geen duidelijke bewijzen van synergie met andere antibiotica.

- Empirische regimes actief tegen resistente pathogenen.
 - Patiënten met risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door methicilline resistente stafylokokken: regimes voor patiënten zonder risicofactoren voor infecties door multiresistente pathogenen + (indien nog niet in het regime opgenomen) vancomycine (oplaaddosis van 25 tot 30 mg/kg iv, onmiddellijk gevolgd hetzij door een continu infuus getitreerd om serumconcentraties te bereiken van 20 tot 30 µg/ml hetzij door een intermitterend infuus q12h getitreerd om dalserumconcentraties te bereiken van 15 tot 20 µg/ml).
 - Patiënten met risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door vancomycine resistente enterokokken (VRE): regimes voor patiënten zonder risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen + linezolid [600 mg iv q12h (specialist in infectieziekten raadplegen)].
 - Patiënten met risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door ESBL producerende Enterobacteriaceae: regimes voor patiënten zonder risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen + (indien nog niet in het regime opgenomen) meropenem (2 g iv q8h).
 - Patiënten met risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door carbapenemase producerende Enterobacteriaceae (CPE): regimes voor patiënten zonder risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen + 2 of 3 van de volgende antibiotica [indien nog niet in het regime opgenomen (specialist in infectieziekten raadplegen)].
 - ▲ Amikacine [doses van 25 tot 30 mg/kg iv toegediend met de kortst mogelijke intervallen (minimum 24 uur) die toelaten dalserumconcentraties te bereiken van < 3 µg/ml].
 - ▲ Colistimethaat (oplaaddosis van 9 miljoen internationale eenheden, gevolgd door 3 miljoen internationale eenheden iv q8h).
 - ▲ Gentamicine [doses van 4,5 tot 7,5 mg/kg iv toegediend met de kortst mogelijke intervallen (minimum 24 uur) die toelaten dalserumconcentraties te bereiken van < 1 µg/ml].
 - ▲ Fosfomycine [4 tot 8 g iv q8h (iv formulatie niet gecommercialiseerd in België, kan ingevoerd worden)].
 - ▲ Meropenem [2 g iv q8h (zinloos indien de meropenem MIC van de betrokken patho-geen > 8 µg/ml)].
 - ▲ Tigecycline (100 tot 150 mg iv q12h).
- Identificatie en controle van de bron van infectie [frequentst voorkomende bronnen: pneumonie (44%), urogenitale infectie (9%), abdominale infectie (9%), infectie op catheter].
 - Anatomische diagnose moet zo snel mogelijk worden gesteld.
 - Geschikte (chirurgische) interventie binnen de 12 uur na het stellen van de diagnose (rekening houdend met de verhouding tussen het risico van de gekozen procedure en de voordelen ervan).
- Preventie van infecties (decontaminatie).