

Een nieuwe, eenvoudige score voor sepsis

Feike Loots

Tijdige herkenning en behandeling van sepsis kan veel sterfte voorkomen. Vooral kwetsbare ouderen hebben een verhoogd risico en juist bij hen zijn de symptomen vaak subtiel of aspecifiek. Er is een nieuwe sepsisscore voor huisartsen op basis van leeftijd, temperatuur, bloeddruk, pols, saturatie en bewustzijn, die het risico op sepsis goed voorspelt.

Sepsis is een levensbedreigende complicatie van een infectie, waarbij organen uitvallen als gevolg van een ontregelde immuunrespons.¹ De kans op sepsis neemt sterk toe met de leeftijd; de incidentie verdubbelt vanaf het vijftigste levensjaar grofweg elke 10 jaar.² Ook (zeer jonge) kinderen hebben een verhoogd risico, maar in dit artikel richten we de aandacht op ouderen. De incidentie van *community-acquired sepsis* stijgt, vooral door de vergrijzing van de bevolking.³ De incidentie is

in Nederland momenteel ongeveer 0,4-4,5 per 1000 persoonsjaren, maar is in 2050 naar verwachting bijna dubbel zo hoog.⁴ Bij sepsis is snel handelen van levensbelang; de patiënt moet zo snel mogelijk naar een ziekenhuis. Vaak is de huisarts de eerste die de patiënt moet beoordelen en de symptomen zijn in de vroege fase niet altijd makkelijk te herkennen.^{5,6} Vooral bij patiënten met een verminderde afweer, zoals kwetsbare ouderen, zijn de symptomen vaak subtiel of aspecifiek, bijvoorbeeld afwezigheid van koorts. De standaarden en behandelrichtlijnen van het NHG bieden weinig houvast bij een vermoeden van sepsis, en de scoresystemen die in ziekenhuizen gebruikt worden [kader 1] zijn niet gevalideerd in de eerste lijn.⁷⁻⁹ Wij hebben gezocht naar een methode waarmee huisartsen bij een vermoeden van sepsis gestructureerd kunnen bepalen of de patiënt naar het ziekenhuis moet worden verwezen.



Een nieuwe eenvoudige score op basis van 6 klinische variabelen helpt huisartsen sepsis te herkennen bij acuut zieke volwassenen.

DE KERN

- Een nieuwe eenvoudige score op basis van 6 klinische variabelen helpt huisartsen sepsis te herkennen bij acuut zieke volwassenen op de HAP.
- De score geeft 1 punt aan leeftijd (> 65 jaar), temperatuur (> 38 °C), bloeddruk (systolisch ≤ 110 mmHg), puls (> 110/min), saturatie (≤ 95%) en veranderd bewustzijn. Hoe hoger de score, des te sterker is het vermoeden op sepsis.
- Ademfrequentie en bloedwaarden dragen niet bij aan de voorspellende waarde van de score.
- Of de score inderdaad de uitkomsten van acuut zieke patiënten verbetert zonder onevenredige toename van het aantal ziekenhuisverwijzingen, moet nog verder worden onderzocht.

SEPSIS NIET ALTIJD HERKEND OP DE HAP

In een retrospectief onderzoek van dossiers uit 2011-2015 analyseerden we 263 patiënten die binnen 24 uur na presentatie op de SEH waren opgenomen op een afdeling in Midden-Nederland.¹⁰ Van deze 263 patiënten hadden er 127 (48%) voorafgaand aan de opname contact gehad met een huisartsenpost (HAP) en 100 daarvan waren persoonlijk beoordeeld door de huisarts – 76 tijdens een visite en 24 op de HAP. Opvallend was dat de huisarts bij 43 van deze 100 patiënten niet

aan een infectie dacht. In deze laatste subgroep, die dus geen duidelijke tekenen van infectie vertoonde, was de mortaliteit 43%. In de subgroep bij wie de huisarts wél aan een infectie dacht, was dat slechts 16%.

NIEUWE SEPSISSCORE VOOR DE EERSTE LIJN

De bevindingen uit ons dossieronderzoek waren aanleiding voor een vervolgonderzoek (TeSD-IT) waarvoor we deelnemers includeerden op 4 HAP's in Midden-Nederland. De dienstdoende huisartsen includeerden tijdens huisvisites alle acuut zieke volwassenen die klachten hadden zoals koorts, verwardheid of algehele malaise, met of zonder tekenen van een infectie.¹¹ Ze includeerden tussen juni 2018 en maart 2020 in totaal 357 deelnemers.¹² De inkluderende huisarts noteerde van iedere deelnemer de temperatuur, bloeddruk, ademfrequentie, hartfrequentie, perifere saturatie, aanwezigheid van koude rillingen, snelle klinische achteruitgang en veranderd bewustzijn, en nam bloed af voor de bepaling van lactaat, C-reactief proteïne (CRP) en procalcitonine. Een panel van deskundigen beoordeelde op basis van de beschikbare informatie van huisarts en ziekenhuis of er binnen 72 uur na inclusie sprake was geweest van sepsis. Bij 151 (42%) van de 357 deelnemers bleek dit het geval; 28 deelnemers (8%) bleken uiteindelijk geen infectie te hebben. De inkluderende huisartsen verwezen 199 patiënten direct naar het ziekenhuis en daarvan werden er 188 (94%) vervolgens ook opgenomen. Van de 158 patiënten die eerst thuis behandeld werden, wer-

KADER 1 TWEDELIJNS SCORESYSTEMEN VOOR SEPSIS

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)⁷

Er is sprake van SIRS bij ≥ 2 van onderstaande symptomen:

- temperatuur < 36 of > 38 °C
- hartfrequentie > 90/min
- ademfrequentie > 20/min
- leukocyten < 4 of > 12 × 10⁹/L

Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)⁸

Er is sprake van sepsis bij een vermoeden van infectie en ≥ 2 van onderstaande symptomen:

- ademfrequentie ≥ 22/min
- veranderd bewustzijn
- systolische bloeddruk ≤ 100 mmHg

National Early Warning Score (NEWS2)⁹

Score	3	2	1	0	1	2	3
Ademfrequentie	≤ 8/min		9-11/min	12-20/min		21-24/min	≥ 25/min
SpO ₂ schaal 1	≤ 91%	92-93%	94-95%	≥ 96%			
SpO ₂ schaal 2	≤ 83%	84-85%	86-87%	88-92%	93-94% [†]	95-96% [†]	≥ 97% [†]
Zuurstof?		ja		nee			
Systolische bloeddruk	≤ 90 mmHg	91-100 mmHg	101-110 mmHg	111-219 mmHg			≥ 220 mmHg
Hartfrequentie	≤ 40/min		41-50/min	51-90/min	91-110/min	111-130/min	≥ 131/min
Bewustzijn				alert			CVPU [‡]
Temperatuur	≤ 35,0 °C		35,1-36,0 °C	36,1-38,0 °C	38,1-39,0 °C	≥ 39,1 °C	

* Zonder zuurstof.

† Met zuurstof.

‡ Is verward (*confused*), reageert op aanspreken (*verbal*), reageert op pijnprikkels (*pain*) of reageert nergens meer op (*unresponsive*).

den er 22 (14%) binnen 72 uur alsnog opgenomen.

Op basis hiervan hebben we met behulp van multivariabele logistische regressie een predictiemodel ontwikkeld dat alleen klinische parameters bevat. Het toevoegen van de bloedwaarden maakte geen klinisch relevant verschil. Aangezien een versimpeld model met dichotome variabelen ongeveer even accuraat bleek te zijn, stellen we voor om dit versimpelde model in de praktijk toe te passen [kader 2]. Het scorebereik is 0-6 punten: bij een score < 2 is sepsis zeer onwaarschijnlijk; bij een score ≥ 4 is de kans op sepsis groot. In ons onderzoek had een score < 2 een negatief voorspellende waarde van 97% bij een sensitiviteit van 99% en een specificiteit van 16%. Een score ≥ 4 had een positief voorspellende waarde van 76% bij een sensitiviteit van 60% en een specificiteit van 86%. Van de deelnemers met score 2-3 kreeg 29% sepsis binnen 72 uur.

We vergeleken onze nieuwe sepsisscore met de 3 bestaande scores [kader 1]. De voorspellende waarde van de nieuwe score voor sepsis was beter dan die van (vooral) SIRS en qSOFA, en vrijwel hetzelfde als die van NEWS2. Ook de sensitiviteit voor de noodzaak tot ziekhuisopname was vergelijkbaar met die van NEWS2, en bij validatie in 2 externe databestanden presteerden beide scores even goed voor volwassen patiënten met een vermoeden van een infectie op een SEH.

POINT-OF-CARE TESTING

Onze hypothese was dat point-of-care testing (POCT) tijdens huisvisites bij acuut zieke patiënten een bijdrage kan leveren aan de vroege herkenning van sepsis. In ons onderzoek bleek echter dat het bepalen van CRP, lactaat en procalcitonine het predictiemodel niet verbeterde. Ook andere bloedwaarden, waaronder hs-troponine, creatinine, NT-proBNP, ureum en *pancreatic stone protein*, correleren wel met de aanwezigheid van sepsis, maar geen ervan bleek geschikt om sepsis aan te tonen of uit te sluiten.¹³ Een CRP < 20 mg/L bijvoorbeeld zou, met een sensitiviteit van 87%, ondanks de lage afkapwaarde veel fout-negatieve uitkomsten geven.

METING VAN DE ADEMFREQUENTIE

We onderzochten ook de betrouwbaarheid en toepasbaarheid van ademfrequentiemetingen door 130 huisvisites aan acuut zieke patiënten te observeren.¹⁴ In 33 visites (25%) telde de huisarts de ademfrequentie gedurende ≥ 15 seconden. Deze metingen waren accuraat, met een gemiddelde afwijking van slechts 0,27 ademhalingen ten opzichte van de referentiemeting door de onderzoeker gedurende 60 seconden. Schatten van de ademfrequentie (zonder te tellen) leidde vaak tot onderschatting van de werkelijke frequentie. Uit interviews met 14 huisartsen bleek dat zowel praktische als medisch-inhoudelijke argumenten een rol spelen om niet bij alle acuut zieke patiënten de ademhaling te tellen.

BESCHOUWING

Huisartsen op de HAP zijn vrij goed in staat om tijdens huisvisites in te schatten welke acuut zieke volwassen patiënten,

KADER 2 EERSTELIJNS SEPSISSCORE OP BASIS VAN 6 SYMPTOMEN

• Leeftijd > 65 jaar	1 punt
• Temperatuur > 38 °C	1 punt
• Systolische bloeddruk ≤ 110 mmHg	1 punt
• Hartfrequentie > 110/min	1 punt
• Perifere zuurstofsaturatie $\leq 95\%$	1 punt
• Veranderd bewustzijn	1 punt

Score < 2: sepsis onwaarschijnlijk

Score ≥ 4 : grote kans op sepsis

bij wie ze een ernstige infectie vermoeden, direct naar het ziekenhuis verwezen moeten worden. In ons diagnostische onderzoek (TeSD-IT) werd 94% van de verwezen patiënten opgenomen in het ziekenhuis en werd 14% van de niet-verwezen patiënten binnen 3 dagen alsnog opgenomen. Dit kan worden beschouwd als een bevestiging van de hoge kwaliteit van de acute huisartsenzorg in Nederland, maar toch blijft het belangrijk te streven naar verdere verbetering van de herkenning van sepsis in de eerste lijn. Een belangrijke kanttekening is ook dat huisartsen tijdens TeSD-IT door de prospectieve opzet altijd de diagnose sepsis overwogen. Ook ons onderzoek op de ic-afdeling liet zien dat er ruimte is voor verbetering bij de herkenning van sepsis, zeker in de acute huisartsenzorg. Bij de behandeling van spoedeisende aandoeningen zoals myocardinfarct of beroerte is de laatste decennia veel vooruitgang geboekt, onder andere doordat er richtlijnen zijn gekomen voor de eerste lijn om vertraging te voorkomen. Ook bij sepsis is snelle behandeling essentieel en gezien de toenemende incidentie is het hoog tijd dat er goede eerstelijns richtlijnen komen. Dit moet echter niet overhaast gebeuren. Bij kwetsbare ouderen met veel acute klachten is sepsis niet goed uit te sluiten en een protocol dat te zeer gericht is op het niet-missen van sepsis kan veel extra ziekenhuisverwijzingen veroorzaken.

De recent gepubliceerde *Multidisciplinaire richtlijn Sepsis* adviseert ziekenhuizen de NEWS of de vergelijkbare Modified Early Warning Score (MEWS) te gebruiken voor het screenen van patiënten met een vermoede infectie op (dreigende) sepsis.^{15,16} In ons onderzoek bleek dat de NEWS sepsis inderdaad goed kan voorspellen, maar wij zouden voor de eerste lijn de voorkeur geven aan de door ons ontwikkelde sepsisscore. Het belangrijkste argument is dat een eenvoudiger score sneller en laagdrempeliger is. De nieuwe sepsisscore is niet alleen makkelijker doordat elke variabele een enkel afkappunt heeft, maar vooral ook doordat de ademfrequentie ontbreekt. Een onderzoek op huisartsenposten wees uit dat de ademfrequentie van alle vitale parameters veruit het minst werd bepaald bij patiënten met koorts en sowieso geen invloed had op de beslissing om te verwijzen. Toch werd sepsis weinig gemist; de auteurs vermoedden dat het pluis/niet-pluisgevoel hierbij een belangrijke rol speelde.¹⁷

De door ons ontwikkelde sepsisscore is niet bedoeld om beoordeling door de huisarts te vervangen, maar eerder om deze te ondersteunen. Bij een score < 2 is het risico op sepsis zeer klein en is directe verwijzing alleen nodig bij een vermoeden van een andere diagnose waarvoor ziekenhuisbehandeling nodig is. Bij een score ≥ 4 adviseren we de patiënt direct te verwijzen. Bij een score 2-3 moet de diagnose sepsis altijd overwogen worden, maar is verwijzing zeker niet altijd nodig. Bij deze patiënten kan het pluis/niet-pluisgevoel de doorslag geven of kan binnen enkele uren een herbeoordeling worden uitgevoerd.

De ademfrequentie hoeft in het kader van de sepsisscore niet gemeten te worden. Dit wil niet zeggen dat de ademfrequentie bij een vermoeden van sepsis geen klinische betekenis heeft en nooit hoeft te worden gemeten. Voor POCT geldt hetzelfde: in individuele gevallen kan een CRP-bepaling helpen bij het stellen van de diagnose, maar het is niet nodig om dat altijd te doen bij een vermoeden van sepsis. Bedenk ook dat een substantieel deel van de patiënten met sepsis normale CRP-waarden heeft. Bij hen kan de CRP-bepaling er juist toe leiden dat de sepsis gemist wordt.

Vervolgonderzoek naar de nieuwe sepsisscore is belangrijk voordat deze in richtlijnen wordt opgenomen. Hoe wordt de score in de praktijk gebruikt? Verbetert hij de verwijzing van patiënten met (mogelijke) sepsis daadwerkelijk? Vervolgonderzoek zal in eerste instantie moeten plaatsvinden in de setting waarin de score is ontwikkeld: de populatie visitepatiënten op de HAP. Voor bredere implementatie is validatieonderzoek nodig en uiteraard ook scholing van huisartsen en triagisten in de risicofactoren en klinische kenmerken van sepsis.

CONCLUSIE

Er is een nieuwe sepsisscore die een betrouwbare inschatting geeft van het risico op sepsis bij acuut zieke volwassenen op de HAP. Bij twijfel over de diagnose 'sepsis' zijn 6 klinische kenmerken voldoende: leeftijd, temperatuur, bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofsaturatie en bewustzijn. De ademfrequentie is niet van belang voor de score. Of deze eenvoudige en laagdrempelige score er in de praktijk daadwerkelijk voor kan zorgen dat sepsis sneller herkend wordt, zonder dat het aantal onnodige verwijzingen toeneemt, moet echter nog blijken. ■

LITERATUUR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
3. Tsertsvadze A, Royle P, Seedat F, Cooper J, Crosby R, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review. *Syst Rev* 2016;5:81.

4. Bijkerk P, Van Lier EA, Van Vliet JA, Kretzschmar ME. Effecten van vergrijzing op infectieziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1613.
5. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-44.
6. Angus DC, Bindman AB. Achieving diagnostic excellence for sepsis. *JAMA* 2022;327:117-8.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
8. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-74.
9. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. London: RCP, 2012.
10. Loots FJ, Smits M, Van Steensel C, Giesen P, Hopstaken RM, Van Zanten AR. Management of sepsis in out-of-hours primary care: a retrospective study of patients admitted to the intensive care unit. *BMJ Open* 2018;8:e022832.
11. Loots FJ, Hopstaken R, Jenniskens K, Frederix GW, Van de Pol AC, Van den Bruel A, et al. Development of a clinical prediction rule for sepsis in primary care: protocol for the TeSD-IT study. *Diagn Progn Res* 2020;4:12.
12. Loots FJ, Smits M, Hopstaken RM, Jenniskens K, Schroeten FH, Van den Bruel A, et al. New clinical prediction model for early recognition of sepsis in adult primary care patients: a prospective diagnostic cohort study of development and external validation. *Br J Gen Pract* 2022;72:e437-45.
13. Loots FJ, Smits M, Jenniskens K, Van Zanten AR, Kusters R, Verheij TJ, et al. Added diagnostic value of biomarkers in patients with suspected sepsis: a prospective cohort study in out-of-hours primary care. *J Appl Lab Med* 2022;7:1088-97.
14. Loots FJ, Dekker I, Wang RC, Van Zanten AR, Hopstaken RM, Verheij TJ, et al. The accuracy and feasibility of respiratory rate measurements in acutely ill adult patients by GPs: a mixed-methods study. *BJGP Open* 2022;6:BJGPO.2022.0029.
15. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001;94:521-6.
16. Richtlijn Sepsis. Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging, 2022. <https://richtlijnen-database.nl>, geraadpleegd april 2023.
17. Latten GH, Claassen L, Muris JWM, Cals JW, Stassen PM. Koorts op de HAP: vitals, beslisregels en niet-pluisgevoel. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1507-x.

Loots FJ. Een nieuwe, eenvoudige score voor sepsis. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2297-5.
UMC Utrecht, Julius Centrum, Utrecht: dr. F.J. Loots, arts-epidemioloog: fj.loots@umcutrecht.nl.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is mede gebaseerd op het proefschrift van de eerste auteur: Loots FJ. Improving the recognition of sepsis in primary care. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2022.