

Balancing between sepsis, AKI and gentamicin in the emergency department

Citation for published version (APA):

Cobussen, M. (2021). *Balancing between sepsis, AKI and gentamicin in the emergency department*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210527mc>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210527mc](https://doi.org/10.26481/dis.20210527mc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Sepsis is een ernstige en levensbedreigende ziekte. Het wordt veroorzaakt door een infectie, waarbij het lichaam heel heftig reageert op deze infectie. Patiënten zijn vaak erg ziek, hebben hoge koorts, een hoge hartslag en snelle ademfrequentie en ze kunnen erg bleek of zweterig zien. Ook kan de bloeddruk erg laag zijn. Uiteindelijk leidt sepsis tot orgaan falen, waarbij vaak verschillende organen van het lichaam tegelijkertijd niet meer functioneren. Zo kan er afzonderlijk nier-, long-, hart- of leverfalen optreden, maar ook gelijktijdig met elkaar. Uiteindelijk resulteert multi-orgaan falen vaak in overlijden. In 2018 werden in Nederland meer dan 5000 patiënten met sepsis opgenomen op de Intensive Care (IC). Het aantal patiënten met sepsis dat de spoedeisende hulp bezoekt is nog vele malen hoger.

Vaak wordt sepsis veroorzaakt door een bacteriële infectie. Gezien de ernst van de ziekte, is het essentieel dat sepsis vroegtijdig wordt herkend en er ook vroegtijdig behandeling wordt gestart in de vorm van vochtinfusie, antibiotica en zo nodig bloeddruk verhogende medicijnen. Dit omdat vroegtijdige behandeling bij kan dragen aan minder ernstige ziekte en een lager risico op overlijden.

Om sepsis vroegtijdig te kunnen herkennen zijn er verschillende sepsis scores ontwikkeld. En omdat we in het begin nog niet weten welke ziekteverwekker de oorzaak van de infectie is, wordt er breedspectrum antibiotica gegeven. Dit zijn antibiotica die tegen veel verschillende soorten bacteriën werken. In veel ziekenhuizen worden aminoglycosiden, zoals gentamicine, gegeven als onderdeel van de behandeling met breedspectrum antibiotica. Met name als spectrumverbreding voor de behandeling van Gram-negatieve bacteriën (dit zijn vooral bacteriën die normaal gesproken in de darmen van mensen voorkomen). De reden om gentamicine toe te voegen aan de antibiotische behandeling is dat vooral Gram-negatieve bacteriën in toenemende mate resistent zijn voor de eerstelijns antibiotica die worden gegeven aan patiënten. De resistentie voor aminoglycosiden, zoals gentamicine, ligt over het algemeen een stuk lager waardoor je met gentamicine bacteriën, die resistent zijn voor de eerstelijns middelen, wel kunt behandelen. Daarnaast steriliseren aminoglycosiden snel de bloedbaan, zijn ze goedkoop en zijn ze gemakkelijk verkrijgbaar.

Daarnaast kunnen aminoglycosiden het gebruik van reserve-antibiotica verminderen. Reserve-antibiotica zijn antibiotica die niet binnen het normale antibioticabeleid opgenomen zijn en waarbij gebruik alleen geïndiceerd is bij speciale resistente micro-organismen of voor specifieke ziektegevallen. Omdat deze middelen soms een laatste redmiddel zijn heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) geadviseerd om het gebruik van deze reserve-antibiotica zoveel mogelijk te beperken. Aminoglycosiden kunnen hier dus bij helpen.

Het gebruik van aminoglycosiden voor de behandeling van sepsis is echter niet onomstreden. Dit komt doordat acute nierschade een belangrijke bijwerking van aminoglycoside is. Aangezien patiënten met sepsis op zichzelf al risico hebben op acute nierschade, onder andere door een lage bloeddruk en daardoor verminderde bloedaanvoer naar de nieren, is het niet altijd duidelijk wat nu de oorzaak van de acute nierschade is bij patiënten met sepsis wanneer ook aminoglycosiden zijn toegediend. Aangezien acute nierschade een belangrijk teken is van ernstige ziekte en een risicofactor voor overlijden, zijn sommige artsen terughoudend met het geven van aminoglycosiden aan patiënten met sepsis. Vanwege de belangrijke consequenties van acute nierschade zijn ook hiervoor verschillende scores ontwikkeld, zodat men bij vroegtijdige herkenning maatregelen kan nemen om te proberen de nierschade te herstellen of verdere schade te voorkomen.

Hoofdstuk 1, de introductie, geeft een overzicht over sepsis, het gebruik van aminoglycosiden en acute nierschade, dat zowel geassocieerd is met sepsis, als met het gebruik van aminoglycosiden. Daarnaast geeft het een overzicht van de wetenschappelijke literatuur die reeds bestaat. Deze introductie is de opmaat voor de overige onderdelen van het proefschrift en zet het doel en de achterliggende vragen uiteen.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we de invloed van verschillende definitie scores voor sepsis en acute nierschade op het vóórkomen van acute nierschade. In 2016 werd er na 15 jaar een nieuwe sepsis score geïntroduceerd. De SIRS (systemic inflammatory response syndrome) score werd verlaten en de SOFA (sequential organ failure assessment) score werd in gebruik genomen. Daarnaast is er een afgeleide score van de SOFA score, de qSOFA (quick sequential organ failure assessment) score, ontwikkeld. Deze scores

zijn vooral handig om snel patiënten met sepsis te herkennen, zodat deze patiënten snel behandeld kunnen worden. Om acute nierschade te definiëren zijn er ook verschillende definities ontwikkeld.

Eerder is er veel onderzoek gedaan naar het aantal patiënten met sepsis volgens de oude SIRS criteria dat ook acute nierschade heeft. Er was nog geen onderzoek gedaan naar het aantal patiënten met sepsis volgens de SOFA score, dat zich presenteert op de eerste hulp met ook acute nierschade. Deze studie richt zich hier op, zodat dokters zich hiervan bewust kunnen zijn en de juiste maatregelen kunnen nemen om zowel de sepsis, als de acute nierschade, goed te kunnen behandelen.

In dit hoofdstuk toonden we aan dat het vóórkomen van acute nierschade bij patiënten met sepsis sterk afhankelijk is van de gebruikte definitie van zowel sepsis, als acute nierschade. Afhankelijk van de gebruikte definities had tussen de 17.7 en 51.1% van de patiënten acute nierschade. Wanneer acute nierschade optrad, ging dit gepaard met een langere opnameduur en een hogere kans op chronische nierschade en overlijden.

Hoofdstuk 3 toont de resultaten van een onderzoek naar het optreden van acute nierschade na een eenmalige gift gentamicine aan patiënten met sepsis op de spoedeisende hulp. Patiënten met sepsis veroorzaakt door verschillende soorten infecties, die behandeld werden met gentamicine, werden vergeleken met patiënten met sepsis veroorzaakt door een longontsteking. Deze patiënten met een sepsis door longontsteking werden gekozen als controle groep, omdat deze patiënten nooit met gentamicine worden behandeld aangezien gentamicine niet werkt tegen de bacteriën die meestal een longontsteking veroorzaken.

We vonden dat een groot deel van de patiënten al acute nierschade had bij presentatie op de spoedeisende hulp. Van de patiënten die gentamicine kregen op de spoedeisende hulp had 26.8% al acute nierschade bij presentatie op de spoedeisende hulp, dus nog voordat ze behandeld waren. Bij patiënten in de controle groep was dit percentage 16.3%. Gedurende de opname, na een eenmalige gift gentamicine, had 6.7% acute nierschade. Bij de controle groep zonder gentamicine was dit percentage 3.3%. Statistisch gezien was dit echter niet verschillend. Bij aanvullende analyses vonden we dat acute nierschade niet geassocieerd was met een eenmalige gift gentamicine, maar met de ernst van de sepsis. Dit zou een verklaring kunnen zijn waarom we een klein, niet

statistisch significant, verschil zagen in het optreden van acute nierschade ten nadele van de gentamicine groep; deze patiënten hadden vaker een ernstigere sepsis en bij presentatie al vaker acute nierschade.

Concluderend zagen wij geen verhoogd risico op acute nierschade na een eenmalige gift gentamicine aan patiënten met sepsis op de spoedeisende hulp.

In **hoofdstuk 4** borduurden wij voort op het vorige hoofdstuk. Teneinde meer solide bewijs te vergaren hadden wij een grotere patiëntengroep nodig en daarnaast een meer gelijke controle groep. Daarom zetten we een nieuwe studie op in meerdere ziekenhuizen. In één ziekenhuis werd gentamicine, als onderdeel van de antibiotische behandeling, gegeven aan patiënten met sepsis met geselecteerde infecties. In twee andere ziekenhuizen werd ongeacht de oorzaak van de sepsis geen gentamicine gegeven als onderdeel van de antibiotische behandeling. Dit zorgde voor een natuurlijk experiment, waarbij we de invloed van een eenmalige gift gentamicine op het optreden van acute nierschade bij patiënten met sepsis konden onderzoeken. Daarnaast konden we evalueren wat eventuele andere risicofactoren voor het optreden van acute nierschade zijn.

Hoewel de groepen meer gelijk waren, zagen we opnieuw kleine verschillen. Van de patiënten die gentamicine kregen, had 31.7% acute nierschade bij presentatie op de spoedeisende hulp. Bij de controle groep was dit aantal 22.8%. Gedurende de opname en na één gift gentamicine, trad bij 11.2% van de patiënten acute nierschade op, in vergelijking met 8.2% bij de patiënten zonder gentamicine (statistisch gezien geen significant verschil). Middels aanvullende analyses toonden we opnieuw aan dat niet gentamicine geassocieerd was met de toediening van gentamicine, maar een meer ernstige vorm van sepsis. Daarnaast bleken ook een slechtere uitgangsnierfunctie en diabetes mellitus risicofactoren voor het optreden van acute nierschade bij sepsis.

Concluderend zagen we ook in deze studie dat een eenmalige gift gentamicine niet geassocieerd is met een verhoogde kans op acute nierschade. Een ernstigere vorm van sepsis, diabetes mellitus en een al verminderde nierfunctie zijn dat wel.

Om gentamicine goed zijn werk te laten doen moet het middel voldoende hoog gedoseerd worden. Al langer zijn er berichten dat ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC een hogere dosis gentamicine zouden moeten krijgen om een voldoende hoge concentratie in het bloed te bereiken. Dit komt voort uit het feit dat bij ernstig zieke patiënten allerlei veranderingen in het lichaam kunnen zorgen voor lagere concentraties in het bloed, waardoor de effectiviteit van het middel af kan nemen. Juist voor gentamicine is het van belang om een voldoende hoge concentratie in het bloed te bereiken, omdat de hoogte van de piekconcentratie (de hoogste concentratie die in het bloed wordt bereikt, bij gentamicine meestal 1 uur na het begin van de infusie) een belangrijke maat is voor de effectiviteit van gentamicine.

Gentamicine wordt, zoals alle aminoglycosiden, gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. Eerder was al aangetoond dat het gewicht van de patiënt op de spoedeisende hulp niet altijd goed bekend is. Vaak is wegens de hectiek van een spoedeisende hulp niet mogelijk en regelmatig wordt er een verkeerde schatting gemaakt door zowel de patiënt als de zorgverleners. Vanwege het belang van een juiste dosering gentamicine gingen we in **hoofdstuk 5** na wat nu de exacte dosering van gentamicine (in milligram per kilogram (mg/kg)) was bij patiënten met sepsis op de spoedeisende hulp. Daarnaast wilden we weten hoeveel patiënten ondergedoseerd werden (gedefinieerd als een meer dan 10% lagere dosis).

Uiteindelijk bleek 19.7% van de patiënten ondergedoseerd. Mogelijke oorzaken hiervoor zouden een verkeerde schatting van het lichaamsgewicht kunnen zijn of angst voor acute nierschade, aangezien de patiënten die ondergedoseerd waren vaker een verminderde nierfunctie hadden.

Omdat ook patiënten op de spoedeisende hulp erg ziek kunnen zijn, was onze hypothese dat ook patiënten met sepsis op de spoedeisende hulp baat kunnen hebben bij een hogere gentamicine dosis, net als patiënten op de IC. Daarom hebben we in **hoofdstuk 6** direct gemeten of de dosis (gentamicine 5 mg/kg) adequate concentraties in het bloed gaf door piekconcentraties te meten in patiënten met sepsis op de spoedeisende hulp.

Bij 86 patiënten werden piekconcentraties gemeten na een dosis van 5 mg/kg. Bij 39.5% bleek een inadequate piekconcentratie. Na deze bevinding hebben we simulaties verricht om te bepalen welke dosis nodig zou zijn om adequate piekconcentraties te bereiken in de meerderheid van de patiënten; dat wil zeggen meer dan 95% van de patiënten met een adequate piekconcentratie.

Simulaties werden verricht voor doses van 6 tot 10 mg/kg met behulp van de gegevens verzameld tijdens de metingen. De simulaties lieten zien dat met een dosis van 7 mg/kg 96.5% van de patiënten een adequate piekconcentratie zou bereiken. Om de uitkomsten van deze simulaties te verifiëren werd het antibioticabeleid aangepast naar deze nieuwe dosis van 7 mg/kg. Na de invoering van dit nieuwe antibioticabeleid hebben we in een nieuwe patiëntengroep opnieuw piekconcentraties gemeten. Hieruit bleek dat na de dosisverhoging de gesimuleerde en ware dosis van 7 mg/kg goed met elkaar overeen kwamen; 84.9% van de patiënten had een adequate piekconcentratie. Na deze verificatie is dit beleid blijvend ingevoerd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Hoofdstuk 7 van dit proefschrift is een samenvatting van alle bevindingen en een algemene discussie met betrekking tot de gevonden resultaten in relatie tot het al bekende bewijs in de medische literatuur. De algemene conclusie van dit proefschrift is dat acute nierschade een veel voorkomende aandoening is bij patiënten met sepsis op de spoedeisende hulp. Een eenmalige toediening van gentamicine bij deze patiënten geeft geen groter risico op acute nierschade en is dus veilig is met betrekking tot de nierfunctie. Verder hebben we aangetoond dat onderdosering van gentamicine veel voorkomt én hebben we laten zien dat een dosis van 5 mg/kg in het merendeel van de patiënten tot te lage piekconcentraties leidt. Een dosis van 7 mg/kg is voor deze patiënten een dosis waarmee het merendeel van de patiënten wel een adequate piekconcentratie bereikt.

We hopen dat dit proefschrift zal bijdragen aan een betere dosering van gentamicine en een positievere kijk op het veiligheidsprofiel van gentamicine, zodat gentamicine voor een nog langere periode kan worden gebruikt en gentamicine het gebruik van reserve-antibiotica kan helpen verminderen. Opdat we in een wereld met stijgende antibioticaresistentie onze antibiotica kunnen blijven gebruiken voor toekomstige generaties.