

Sepsis in the intensive care unit

Citation for published version (APA):

Driessen, R. G. H. (2022). *Sepsis in the intensive care unit: from definitions to outcomes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20220407rd>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220407rd](https://doi.org/10.26481/dis.20220407rd)

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.

Summary

Sepsis, a life-threatening syndrome caused by a dysregulated response to infection, has an increasing incidence and unacceptably high mortality, despite the improved understanding of its pathophysiology. Therefore, research on this topic is essential, and this thesis studies various aspects of inflammation, sepsis, and septic shock. The overall aim was to gain more insight into the epidemiology, causes of death and outcomes of sepsis and septic shock. In addition, the COVID-19 pandemic created an opportunity to investigate cardiac manifestations in inflammatory disease.

Part I of the thesis starts with a general introduction on sepsis and septic shock in **Chapter 1**, introducing the different aspects of sepsis studied. Subsequently, **Chapter 2** discusses the aims and outline of this thesis.

In **Part II** of this thesis we discuss the influence of a change in septic shock definition on epidemiology and outcome in intensive care. **Chapter 3** describes a study that compares Sepsis-2 and Sepsis-3 definitions of septic shock in 632 included patients admitted with sepsis in the intensive care unit (ICU). The new Sepsis-3 definition of septic shock identified a smaller but more severely ill subgroup of patients with higher mortality when compared to Sepsis-2 definition. More than one-third of included sepsis patients had cancer, and this was associated with increased mortality. Stratification of serum lactate levels revealed that lactate levels below 6 mmol/L were not associated with increased ICU-mortality in our study population. Thus, the threshold of serum lactate level >2 mmol/L, as an added criterion in the Sepsis-3 definition of septic shock, might be too low to identify patients at higher risk of dying in the hospital or the ICU.

The incidence and causes of early death in sepsis patients are studied in **Part III** of the thesis. **Chapter 4** describes a study in 1107 sepsis patients, indicating that early death (within 48 hours after ICU admission) is common in septic ICU patients and occurs in almost one-third of all deaths. Primary causes of early death were multiple organ failure, mesenteric ischemia, and death after cardio-pulmonary resuscitation in the ICU. An expert panel consisting of four intensivists scored possible influencing factors by assessing the medical files of all these early deaths. A delay in ICU admission was scored in almost one-third of early deceased patients, with a slight agreement between the panel members. Furthermore, futile ICU treatment was scored in one-third of patients, with a moderate agreement between the intensivists. It indicates substantial clinical variability between physicians, strengthening the need for multi-disciplinary decision-making and careful selection regarding which patients could benefit from ICU treatment. In one-third of the early deceased patients, an autopsy was performed, and the study described in **Chapter 5** compared clinical diagnoses versus autopsy findings in these patients. The autopsy revealed 26 missed clinical diagnoses, for instance, four myocardial infarctions and four pneumonias. In 13% of patients, a diagnostic error was found that would have changed clinical management and possibly led to more

prolonged survival. The study underlines the importance of an autopsy as an ultimate diagnostic test, revealing significant discrepancies despite technical improvements nowadays.

Part IV of this thesis describes a possible new targetable mechanism in inflammation and sepsis. **Chapter 6** investigated the possible effect of hypoxia and inflammation, both hallmarks of critical illness, on glyoxalase-1 (GLO-1). GLO-1 is a detoxifying enzyme that converts the highly reactive dicarbonyl methylglyoxal (MGO) into D-lactate. MGO can react with proteins due to arginine modifications forming advanced glycation endproducts (AGE's), known to be involved in the complications in multiple organs in diabetes mellitus. An example of such an AGE is methyl-glyoxal derived hydroimidazolone-1 (MG-H1) and by damaging proteins, it can lead to cell and organ dysfunction. The study investigated inflammation (due to lipopolysaccharide (LPS) administration), hypoxia, and both conditions combined on the dicarbonyl pathway in healthy young males and compared them to a control group. Expression of the protective enzyme GLO-1 was decreased by inflammation, but not hypoxia, in these males. However, experimental hypoxia and inflammation did not significantly differ in MGO concentrations over time. The results urge further investigation of this pathway, for instance, in actual sepsis patients, because it is a plausible mechanism with potential for intervention.

Part V of the thesis handles the appropriateness of antibiotic treatment in septic shock patients admitted to the ICU. The study described in **Chapter 7** investigated the appropriateness of antibiotic treatment in 203 septic shock patients with an abdominal, urogenital, or unknown focus of infection. Inappropriate antibiotic therapy was defined as a prescription within the first 24 hours that did not cover cultured bacteria during the first 5 days of admission. This outcome was studied in the overall group, patients receiving adjunctive gentamicin (combination therapy), and patients receiving monotherapy (no adjunctive gentamicin). Mortality and shock reversal were also studied in these groups. In 14% of septic shock patients, antibiotic coverage was inappropriate, which occurred more often in patients with monotherapy when compared to combination therapy (17% vs. 10%). In 11% of patients, fungal infection was found. Shock reversal occurred significantly more often in the monotherapy group. However, binomial logistic regression analysis showed no association of gentamicin administration with shock reversal. The clinician should still consider the possibility of inadequate therapy due to extended-spectrum beta-lactamase-producing (ESBL) Gram-negative bacteria or fungi, even in this severely ill patient group with broad-spectrum antibiotic coverage. Additional aminoglycoside and/or antifungal therapy should be considered in these patients if the clinical course of these patients is unfavourable.

Part VI of this thesis uses the Maastricht Intensive Care COVID (*MaastrICht*) cohort to investigate both the association between coronary artery calcification (CAC) and organ failure (as assessed by the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score) (**Chapter 8**) and the development of the cardiac biomarkers and the electrocardiogram (ECG)

(**Chapter 9**) during the disease course in mechanically ventilated COVID-19 patients. COVID-19, first appearing as mainly a pulmonary disease, proved to be a multi-systemic disease, sharing similarities with sepsis, such as multiple organ failure, abnormal coagulation, hypoxia, and acute respiratory failure. **Chapter 8** showed that patients in the highest tertile of CAC had, on average, over time, 1.8 points higher SOFA score when compared to those in the lowest tertile. The association was independent of age, sex, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II score. Therefore, reporting CAC in all radiological chest CT reports in COVID-19 patients might benefit clinical decision-making because it comes at no additional costs. **Chapter 9** investigated serial cardiac biomarkers and electrocardiograms during the disease course of mechanically ventilated COVID-19 patients, comparing survivors to non-survivors. Higher high-sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) at admission was associated with mortality, whereas serial NT-proBNP values decreased more in survivors than in non-survivors. ECG abnormalities were common in these patients. However, no essential differences between survivors and non-survivors were found. The findings underscore the importance of serial assessment of cardiac biomarkers in these patients, as they drive outcomes independent of confounders like sex, age, and COVID-19 related cardiovascular risk factors.

Finally, **Part VII** contains the general discussion of this thesis in **Chapter 10**. Herein, I place the results of this thesis in the context of the available literature and discuss the methodological issues that need to be addressed to evaluate the results of this thesis properly. Furthermore, the clinical implications of the results of this thesis are discussed. Finally, I propose several additional research hypotheses in the future perspectives section of the general discussion.

Sepsis is a final common pathway to death for several infectious diseases and although our understanding of the pathophysiology has remarkably improved, multiple trials targeting the response to infection have not led to new treatments. This thesis contributes to gaining insight into the definitions of septic shock, the causes of early death, new possible mechanisms, appropriateness of antibiotic treatment, and cardiac manifestations in patients with inflammation, sepsis, and septic shock in the ICU. In addition, it confirms that sepsis is a heterogeneous disorder regarding diagnostic criteria, different pathophysiologic pathways, multi-organ (including cardiac) involvement, and treatments.

Samenvatting

Sepsis, een levensbedreigend syndroom veroorzaakt door een ontregelde reactie op een infectie, heeft een toenemende incidentie en onaanvaardbaar hoge mortaliteit, ondanks het verbeterde inzicht in de pathofysiologie. Onderzoek naar dit onderwerp is derhalve essentieel en dit proefschrift bestudeert verschillende aspecten van inflammatie, sepsis, en septische shock. Het algemene doel van de thesis was om meer inzicht te krijgen in de epidemiologie, doodsoorzaken, nieuwe mechanismen, antibiotische behandeling, en uitkomsten van sepsis en septische shock. Bovendien ontstond door de COVID-19-pandemie een mogelijkheid om cardiale manifestaties bij inflammatie en sepsis te onderzoeken.

Deel I van het proefschrift begint met een algemene inleiding over sepsis en septische shock in **Hoofdstuk 1**, waarin de verschillende aspecten van sepsis besproken in dit proefschrift worden geïntroduceerd. Vervolgens wordt in **Hoofdstuk 2** ingegaan op de doelstellingen en hoofdlijnen van dit proefschrift.

In **Deel II** van dit proefschrift bespreken we de invloed van een nieuwe definitie van septische shock op de epidemiologie en uitkomstmaten van patiënten op de intensive care. **Hoofdstuk 3** beschrijft een studie die de Sepsis-2 en Sepsis-3 definities van septische shock vergelijkt bij 632 geïnccludeerde patiënten opgenomen met sepsis op de intensive care (ICU). De nieuwe Sepsis-3 definitie van septische shock identificeerde een kleinere, maar zekere subgroep van patiënten met een hogere sterfte in vergelijking met Sepsis-2 definitie. Meer dan een derde van de opgenomen sepsispatiënten had een maligniteit (kanker) en dit was geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. Stratificatie van serum lactaatspiegels toonde aan dat lactaatspiegels lager dan 6 mmol/L niet geassocieerd waren met verhoogde IC-mortaliteit in onze onderzoekspopulatie. De drempel van serumlactaatniveau >2 mmol/L, als een toegevoegd criterium in de Sepsis-3-definitie van septische shock, kan dus te laag zijn om patiënten met een hoger risico op overlijden in het ziekenhuis of de ICU te identificeren.

De incidentie en oorzaken van vroege dood bij sepsispatiënten worden bestudeerd in **Deel III** van het proefschrift. **Hoofdstuk 4** beschrijft een studie onder 1107 sepsispatiënten, waaruit blijkt dat vroege dood (binnen 48 uur na IC-opname) vaak voorkomt bij septische IC-patiënten, namelijk in bijna een derde van alle overlijdens. Belangrijkste oorzaken van vroegtijdig overlijden waren multi-orgaanfalen, darmischemie en overlijden na reanimatie op de ICU. Een expertpanel bestaande uit vier intensivisten scoorde mogelijke beïnvloedende factoren bij vroeg overlijden, door de medische dossiers van deze sterfgevallen te beoordelen. Er werd bij bijna een derde deel van de vroeg overleden patiënten een vertraging in intensive care opname

gescoord, met een geringe overeenstemming tussen de panelleden. Verder werd bij een derde van de patiënten gescoord dat een IC-behandeling eigenlijk niet (meer) zinvol was, met een middelmatige overeenstemming tussen de intensivisten. De matige overeenstemming tussen de verschillende intensivisten bij het scoren van deze factoren duidt op een aanzienlijke variabiliteit in klinische beoordeling tussen artsen. Dit versterkt de behoefte aan multidisciplinaire besluitvorming en zorgvuldige selectie met betrekking tot welke patiënten baat kunnen hebben bij IC-behandeling. Bij een derde van de vroeg overleden patiënten werd een obductie (lijkschouw) uitgevoerd en de studie beschreven in **Hoofdstuk 5** vergelijkt klinische diagnoses versus obductie bevindingen bij deze patiënten. Bij obductie werden er 26 gemiste klinische diagnoses gevonden, waaronder vier hartinfarcten en vier longontstekingen. Bij 13% van de patiënten werd een gemiste diagnose gevonden die de behandeling zou hebben veranderd en mogelijk zou hebben geleid tot een langere overleving van de betreffende patiënt. Deze studie onderstreept het belang van een obductie als een ultieme diagnostische test en laat zien dat er aanzienlijke discrepanties blijven bestaan tussen kliniek en obductie ondanks alle technische ontwikkelingen in de geneeskunde van tegenwoordig.

Deel IV van dit proefschrift beschrijft een potentieel nieuw mechanisme bij inflammatie en sepsis met ook aangrijpingspunten voor interventie. **Hoofdstuk 6** onderzoekt het mogelijke effect van hypoxie en inflammatie, beide kenmerken van kritische ziekte, op glyoxalase-1 (GLO-1). GLO-1 is een enzym dat het zeer reactieve dicarbonyl methylglyoxal (MGO) omzet in D-lactaat. MGO kan reageren met eiwitten in en buiten de cellen met als gevolg van arginine-modificaties die advanced glycation-endproducts (AGE's) vormen, waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij de complicaties in meerdere organen bij diabetes mellitus. Een voorbeeld van zo'n AGE is methylglyoxal afgeleid hydroimidazolone-1 (MG-H1). Deze stof kan, door eiwitten te beschadigen, leiden tot cel- en orgaanfunctie. De studie onderzoekt de invloed van inflammatie (als gevolg van toediening van lipopolysaccharide (LPS)), hypoxie, en beide condities gecombineerd op de dicarbonyl pathway bij gezonde jonge mannen en vergeleek ze met een controlegroep zonder blootstelling aan LPS of hypoxie. Genexpressie van het beschermende enzym GLO-1 werd duidelijk verminderd door inflammatie, maar niet door hypoxie, bij deze mannen. MGO-concentraties verschilden echter niet significant tussen de verschillende condities (inflammatie, hypoxie en beiden gecombineerd) en de controlegroep over de tijd. Verder onderzoek van deze potentiële pathway zou interessant zijn, bijvoorbeeld bij daadwerkelijke sepsispatiënten, omdat het een biologisch plausibel mechanisme is met potentieel voor interventie.

Deel V van het proefschrift behandelt de vraag hoe adequaat de antibioticabehandeling is bij patiënten met septische shock die op de IC worden opgenomen. De studie beschreven in **Hoofdstuk 7** onderzoekt de adequaatheid van

antibiotica bij 203 septische shockpatiënten met een abdominaal, urogenitaal, of onbekend focus van infectie. Inadequate antibiotische therapie werd gedefinieerd als een middel toegediend binnen de eerste 24 uur dat geen adequate dekking gaf voor gekweekte bacteriën tijdens de eerste 5 dagen van opname. Deze uitkomst werd onderzocht in de totale groep, maar ook bij de patiënten die aanvullend gentamicine (combinatietherapie) kregen en patiënten die monotherapie kregen (geen gentamicine). Verder werden sterfte en shock reversibiliteit bestudeerd in deze groepen. Bij 14% van de septische shock patiënten was de initiële antibiotische dekking niet adequaat. Dit kwam vaker voor bij patiënten met monotherapie in vergelijking met combinatietherapie (17% versus 10%). Bij 11% van de patiënten werd een schimmelinfectie gevonden. Shock reversibiliteit kwam significant vaker voor in de groep die monotherapie kreeg. Binomiale logistische regressieanalyse toonde echter geen associatie van gentamicine toediening met shock reversibiliteit. De clinicus dient dus nog steeds de mogelijkheid van ontoereikende therapie te overwegen als gevolg van extended-spectrum bèta-lactamase-producerende (ESBL) Gram-negatieve bacteriën of schimmels, zelfs in deze ernstig zieke patiëntengroep met breedspectrum antibiotische dekking. Aanvullende aminoglycoside en/of antifungale therapie zouden bij deze patiënten overwogen kunnen worden bij een ongunstig klinische beloop.

Deel VI van dit proefschrift gebruikt het Maastricht Intensive Care COVID (*MaastrICht*) cohort om de associatie tussen kransslagaderverkalking (coronary artery calcification, CAC) op een computed tomografie (CT) scan en orgaanfalen (bepaald door middel van de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score) te onderzoeken (**Hoofdstuk 8**). Tevens wordt het beloop van de cardiale biomarkers en het electrocardiogram (ECG) (**Hoofdstuk 9**) tijdens het gehele ziekteverloop bij beademde COVID-19 patiënten onderzocht. COVID-19 presenteerde zich initieel als een longaandoening maar bleek later veel meer een multi-systeemziekte te zijn, die veel overeenkomsten heeft met sepsis, zoals multi-orgaanfalen, abnormale stolling, hypoxie, en acute respiratoire insufficiëntie. **Hoofdstuk 8** toonde aan dat patiënten in het hoogste tertiel van kransslagader verkalking gemiddeld, na verloop van tijd, een 1.8 punten hogere SOFA-score hadden in vergelijking met die in het laagste tertiel. Deze associatie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, en Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-score. Het standaard beschrijven van de mate van kransslagader verkalking in alle radiologische CT-verslagen bij COVID-19-patiënten kan de klinische besluitvorming ten goede komen, temeer ook omdat het geen extra kosten met zich meebrengt. **Hoofdstuk 9** onderzocht het seriële beloop van de cardiale biomarkers en electrocardiogrammen tijdens het ziekteverloop van beademde COVID-19-patiënten, waarbij overlevenden met niet-overlevenden werd vergeleken. Verhoogde high sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) bij opname was geassocieerd met een hogere kans op sterfte, terwijl NT-proBNP-waarden meer afnamen over de tijd bij overlevenden dan bij niet-overlevenden. ECG-afwijkingen kwamen vaak voor bij deze

patiënten. Er werden echter geen essentiële verschillen tussen overlevenden en niet-overlevenden gevonden. De bevindingen tonen het belang aan van seriële bepaling van de cardiale biomarkers bij deze patiënten, omdat deze gerelateerd zijn aan uitkomsten van patiënten, onafhankelijk van geslacht, leeftijd, en COVID-19-gerelateerde cardiovasculaire risicofactoren.

Ten slotte bevat **Deel VII** de algemene bespreking van dit proefschrift en de belangrijkste bevindingen worden besproken in **Hoofdstuk 10**. Hierin plaats ik de resultaten van dit proefschrift in de context van de beschikbare literatuur en bespreek ik de belangrijkste methodologische kwesties om de resultaten van dit proefschrift goed te evalueren. Verder worden de klinische implicaties van de resultaten van dit proefschrift besproken. Tot slot stel ik een aantal aanvullende onderzoekshypothesen voor de toekomst voor.

Concluderend is sepsis een levensbedreigend syndroom met hoge sterfte, veroorzaakt door een reactie van het lichaam op verschillende infectieziekten. Hoewel ons begrip van de pathofysiologie van sepsis de laatste jaren aanmerkelijk is verbeterd, hebben meerdere onderzoeken gericht op de respons op infectie niet geleid tot werkzame nieuwe behandelingen. Dit proefschrift draagt bij aan het verkrijgen van inzicht in de definities van septische shock, de oorzaken van vroege dood, nieuwe mogelijke onderliggende mechanismen, adequaatheid van antibiotische behandeling, en cardiale manifestaties bij patiënten met ontsteking, sepsis, en septische shock op de IC. Bovendien bevestigt dit proefschrift het beeld dat sepsis een heterogene aandoening is met betrekking tot diagnostische criteria, verschillende pathofysiologische routes, multi-orgaan (inclusief cardiale) betrokkenheid en behandelingen.