

University of Groningen

Early detection of patient deterioration in patients with infection or sepsis

Quinten, Vincent

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Quinten, V. (2019). *Early detection of patient deterioration in patients with infection or sepsis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 10

Summary in Dutch

Dit proefschrift heeft tot doel meer inzicht te verkrijgen in factoren die een rol spelen bij het verslechteren van patiënten die zich presenteren met een infectie of sepsis (bloedvergiftiging), zodat een model ontwikkeld kan worden voor de vroegtijdige ontdekking van verslechtering. Ongeveer de helft van de patiënten met een sepsis presenteert zich via de spoedeisende hulp (SEH) van het ziekenhuis. Ondanks behandeling verslechtert één op de vijf patiënten met infectie of sepsis binnen de eerste 48-uur van ziekenhuisopname (zoals beschreven in **HOOFDSTUK 1**). Verslechtering omvat het ontwikkelen van (meervoudig) orgaanfalen, de noodzaak tot opname op de intensive care of soms overlijden. Het is echter nog grotendeels onbekend hoe tekenen van verslechtering tijdig gesignaleerd kunnen worden. Nieuwe inzichten in de factoren die meespelen bij verslechtering zouden kunnen helpen bij het vroegtijdig herkennen hiervan. Deze vroegtijdige herkenning vergroot de kans om patiënten met risico op verslechtering te identificeren, vroegtijdige behandeling in te zetten en in het ideale geval zelfs de verslechtering te voorkomen. In dit proefschrift onderzoeken we de aan infectie en sepsis gerelateerde verslechtering vanuit verschillende perspectieven met een verscheidenheid aan instrumenten. Deze instrumenten variëren van klinische score systemen, biomarkers (specifieke stoffen in bloed of urine) tot continue variabiliteitsanalyse van vitale parameters. In het eerste deel van dit proefschrift focussen we op eenmalige metingen van klinische scores en biomarkers op de SEH met mortaliteit (sterfte), intensive care opname en orgaanfalen als uitkomstmaten.

In **HOOFDSTUK 2** onderzoeken we de voorspellende waarde van een aantal klinische score systemen voor het voorspellen van intensive care opname en sterfte gedurende de ziekenhuisopname, binnen 28-dagen en binnen 6 maand na opname, bij 193 patiënten met sepsis, ernstige sepsis en septische shock. De klinische blik van de verpleegkundige en dienstdoende arts werd vergeleken met de Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction (PIRO) score en de recent geïntroduceerde quick SOFA (qSOFA) score. De verpleegkundige en arts werden naar hun klinische blik gevraagd nadat ze de patiënt kort hadden beoordeeld en de eerst gemeten vitale functie waarden hadden gezien. Hun klinische blik werd genoteerd met behulp van de klinische blik score, dit is een score bestaande uit één getal waarbij 1 niet ziek betekend en 10 zeer ernstig ziek. De PIRO score werd berekend met behulp van routine bloedwaarden, sociale- en demografische gegevens verzameld tijdens de opname op de SEH en informatie uit het elektronische medisch dossier van de patiënt. De qSOFA score werd berekend op basis van de eerste gemeten vitale functie waarden van de patiënt op de SEH. Onze hypothese was dat de klinische blik net zo goed zou zijn in het voorspellen van intensive care opname en sterfte als de PIRO en qSOFA scores. De klinische blik bleek voor intensive care opname inderdaad vergelijkbaar te zijn met de PIRO en qSOFA scores. Echter mist de qSOFA score één derde van de patiënten die een intensive care opname nodig hebben vanwege zijn lage sensitiviteit. De klinische blik bleek niet geschikt voor het nauwkeurig voorspellen van sterfte. Deze studie liet zien dat de klinische blik zowel snel als betrouwbaar is in het beslissen tussen opname van de patiënt op de intensive care of verpleegafdeling, en dat de klinische blik even accuraat was als klinische score systemen voor korte termijn uitkomsten (intensive care opname), maar dat de klinische blik niet accuraat was voor lange termijn uitkomsten (sterfte). Daarom zou het adagium *'behandel eerst wat het eerst doodt'* uit de ABCDE-beoordelingsmethodiek voor de opname van acuut zieke patiënten kunnen worden aangevuld met *'beoordeel eerst, bereken later'*.

Op de SEH wordt routinematig veneus bloed afgenomen van elke patiënt die zich met verdenking op infectie of sepsis presenteert. Naast de biomarkers die routinematig worden bepaald uit dit bloed bestaat er nog een groot aantal aan sepsis-gerelateerde biomarkers. De

lijst met vermoedelijk aan sepsis-gerelateerde biomarkers blijft nog altijd groeien. Tot nu toe heeft vrijwel geen van de biomarkers uit deze lijst een sensitiviteit en specificiteit die geschikt is voor klinische toepassingen. In **HOOFDSTUK 3** onderzochten we of het toevoegen van de relatief nieuwe biomarkers voor sepsis en orgaanfalen, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, angiopoietin-2 (Ang-2), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), en insulin-like growth factor-binding protein-7 (IGFBP-7) aan de routine laboratoriumbepalingen op de SEH helpt bij het meten van de ernst van de sepsis, noodzaak tot intensive care opname, en het risico op orgaanfalen en sterfte. Voor het bepalen van deze biomarkers werd bloed verzameld bij binnenkomst op de SEH bij 94 patiënten met sepsis, ernstige sepsis of septische shock. De biomarkers KIM-1 en IGFBP-7 bleken het beste te onderscheiden tussen sepsis en ernstige sepsis. NGAL was de beste voorspeller van meervoudig orgaanfalen en IGFBP-7 was de enige biomarker die acuut nierfalen voorspelde. Ang-2 voorspelde voor zowel respiratoir falen als intensive care opname. We concludeerden dat (een combinatie van) biomarkers zou kunnen helpen bij de behandelings- en plaatsingsbeslissingen in de toekomst. Echter, voor deze doeleinden is het noodzakelijk dat de biomarkers direct beschikbaar zijn op de SEH. Tot die tijd blijven routine biomarkers, klinische blik en vitale functies de belangrijkste instrumenten bij de diagnose van sepsis en het detecteren van verslechtering.

In de afgelopen decennia is de sepsis-gerelateerde sterfte afgenomen, vermoedelijk door de introductie van vroegtijdige en agressieve behandelprotocollen en de toegenomen bewustwording van sepsis. Daarentegen is het optreden van sepsis-gerelateerd orgaanfalen en verslechtering vrijwel onveranderd gebleven. Daarom beargumenteren we in **HOOFDSTUK 4** dat het tijd is geworden om de focus van sepsis onderzoek te verleggen van sterfte naar de vroegtijdige detectie van orgaanfalen aangezien orgaanfalen mogelijk behandelbaar c.q. te voorkomen is. Verder geloven we dat het onderzoek niet alleen zou moeten focussen op patiënten met tekenen van orgaanfalen (zoals door de nieuwe Sepsis-3 criteria wordt gesuggereerd), aangezien één op de vijf patiënten die zich zonder tekenen van orgaanfalen op de SEH presenteert binnen 48 uur verslechterd, ondanks behandeling. In de tweede helft van dit proefschrift focussen we op de (vroegtijdige) detectie van verslechtering door middel van herhaalde metingen op de SEH en aansluitend op de verpleegafdelingen in het ziekenhuis. Hierbij hebben we speciale aandacht voor de bovengenoemde patiënten die zich op de SEH presenteren zonder tekenen van orgaanfalen en daarna verslechteren.

Onze hypothese was dat herhaalde metingen beter zouden zijn in het detecteren van verslechtering in vergelijking met een eenmalige meting bij binnenkomst op de SEH. Daarom was ons doel in **HOOFDSTUK 5** om te onderzoeken in hoeverre vitale functies en routine biomarkers veranderen gedurende het gemiddeld 4 uur durende verblijf van de patiënt op de SEH. Onze hypothese was dat veranderingen over de tijd (trends) van vitale functies en biomarkers informatie kunnen leveren over de respons op de behandeling in deze zeer vroege fase. Hiervoor hebben we de meting van de vitale functies en de routine bloedafname na 3 uur op de SEH herhaald. Deze pilotstudie met 99 patiënten met sepsis, ernstige sepsis en septische shock laat zien dat de waarden van vitale functies en biomarkers gedurende behandeling van sepsis op de SEH significant veranderen. De meeste waarden daalden ten opzichte van de eerste meting, behalve waarden die rechtstreeks beïnvloed worden door de behandeling, zoals perifere zuurstofsaturatie, natrium, chloride en N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Deze studie laat zien dat trends in herhaalde vitale functie en biomarker

metingen in potentie de respons op behandeling kunnen meten en daarmee zouden kunnen dienen als leidraad voor de behandeling.

Er is weinig bekend over de veranderingen van vitale functies over de tijd bij SEH-patiënten met infectie of sepsis, in het bijzonder over de relatie tussen deze veranderingen en verslechtering. In **HOOFDSTUK 6** was ons doel om te onderzoeken of patiënten die binnen 72 uur zouden verslechteren geïdentificeerd konden worden op basis van herhaaldelijke vitale functie metingen op de SEH. Hiervoor werden de vitale functies (hartfrequentie, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur) elke 30 minuten gemeten gedurende de eerste 3 uur op de SEH bij 359 patiënten met een infectie of sepsis. De hartfrequentie, bloeddruk en ademhalingsfrequentie bij opname, evenals de veranderingen in bloeddruk en ademhalingsfrequentie, en variabiliteit van de bloeddruk waren gerelateerd aan verslechtering. Deze studie liet zien dat herhaalde vitale functie metingen patiënten met risico op verslechtering beter identificeren dan een eenmalige meting bij binnenkomst op de SEH. Daarnaast liet deze studie zien dat één op vijf patiënten die zich op de SEH presenteren met infectie en één op drie patiënten die zich met sepsis presenteren binnen 72 uur na binnenkomst verslechteren, ondanks behandeling. Dit bevestigt resultaten van eerdere studies en onderstreept het belang van het vroegtijdig detecteren van verslechtering, aangezien verslechtering mogelijk behandelbaar of zelfs te voorkomen zou kunnen zijn.

De studies beschreven in de voorgaande hoofdstukken maakten gebruik van metingen gedaan tijdens het verblijf van de patiënt op de SEH. Om patronen te kunnen ontdekken in veranderingen van vitale functies over de tijd in relatie tot verslechtering hebben we de metingen uitgebreid naar de verpleegafdelingen met de SepsisVIT studie. **HOOFDSTUK 7** beschrijft het protocol van de SepsisVIT studie. Doel van deze studie was om te evalueren of continue meting van hartfrequentie variabiliteit (HRV) gedurende de eerste 48 uur van de ziekenhuisopname bij patiënten die zich op de SEH presenteerden met infectie of sepsis zou kunnen resulteren in een vroegtijdig waarschuwingssignaal bij verslechtering binnen 72 uur vanaf binnenkomst. De voorlopige resultaten van de SepsisVIT studie, gebaseerd op de eerste 122 van de benodigde 171 patiënten, staan beschreven in **HOOFDSTUK 8**. Voor deze studie werden ecg met hoge meetfrequentie (500Hz), ademhalingsfrequentie, bloeddruk en perifere zuurstofsaturatie permanent gemeten gedurende de eerste 48 uur van ziekenhuisopname met behulp van een mobiele bewakingsmonitor (Philips Intellivue MP70). Uit het ruwe ecg-signaal werden HRV-kenmerken berekend in tijd, frequentie en non-lineaire domeinen. De relatie tussen de HRV-kenmerken en verslechtering werd vanuit twee verschillende perspectieven geanalyseerd: een uitkomstgeoriënteerd en een data-gestuurd perspectief. Gemiddeld werd 16 uur aan voor HRV-analyse bruikbare data opgenomen, waarbij de voornaamste oorzaak van vroegtijdige uitval van patiënten het ongemak was veroorzaakt door de kabels tussen bewakingsmonitor en patiënt. Vanuit het uitkomstgeoriënteerde perspectief hebben we de gemiddelde patronen voor elk van de HRV-kenmerken weergegeven gegroepeerd naar wel/niet verslechterd. In het data-gestuurde perspectief hebben we een techniek genaamd group-based trajectory modeling (GBTM) toegepast voor het analyseren van patronen die ontstaan uit de data zonder dat de uitkomst van de patiënt (verslechtering) wordt meegenomen in het modeleringsproces. GBTM leidt deze patronen af door patiënten die een vergelijkbaar verloop om hun HRV-kenmerken over de tijd laten zien te groeperen. Afhankelijk van het aantal te onderscheiden patronen in de data levert dit een model op met twee of meer groepen. De groepen die met behulp van GBTM zijn geïdentificeerd zijn vervolgens vergeleken met de werkelijk geobserveerde uitkomsten van de patiënt. Vanuit het uitkomstgeoriënteerde

perspectief hadden verslechterende patiënten minder variabiliteit in hun HRV-kenmerken in de tijd en non-lineaire domeinen. In het frequentie domein hadden verslechterende patiënten meer genormaliseerde hoogfrequente componenten (HF_{norm}) en minder genormaliseerde laagfrequente componenten (LF_{norm}). De patronen geïdentificeerd vanuit het data-gestuurde perspectief bevestigen dat een verloop met minder variabiliteit geassocieerd is met een hoger risico op verslechtering. Over het geheel gezien was het HF_{norm} model de beste voorspeller van verslechtering. De gevonden associatie tussen een lagere variabiliteit en een verhoogd risico op verslechtering was consistent met eerdere studies bij kinderen en intensive care patiënten met sepsis. Onze voorlopige resultaten lieten echter ook zien dat voordat continue HRV-analyse toegepast kan worden in de kliniek, het gebruik van kleine draagbare meetapparatuur ('wearables') met daarnaast een voor de clinicus begrijpelijke representatie van het risico op verslechtering voor de individuele patiënt noodzakelijk is. Op het moment dat deze kwesties zijn opgelost, zou continue HRV-analyse een eenvoudig toe te passen methode voor de continue detectie/ vroegtijdige waarschuwing van verslechtering kunnen zijn bij patiënten op de SEH en op de verpleegafdelingen.

Samengevat hebben we met de in dit proefschrift beschreven studies de klinische blik, klinische score systemen, biomarkers en vitale functies onderzocht met als doel om tekenen van verslechtering bij patiënten die zich met infectie of sepsis op de SEH presenteren te voorspellen of vroegtijdig op te sporen. Hieruit kunnen de volgende conclusies worden getrokken: de klinische blik is het meest behulpzaam bij beslissingen over opname op de intensive care of de verpleegafdeling. Klinische scores zijn het nuttigst voor het voorspellen van lange termijn uitkomsten (sterfte). Biomarkers beschikken niet over de sensitiviteit en specificiteit voor klinische toepassing en (nieuwe) biomarkers zijn niet direct beschikbaar op de SEH. Patronen in vitale functies over de tijd bevatten waardevolle informatie over verslechtering. Echter, de grootste uitdaging bij deze patronen is om de modellering te verbeteren en de informatie in een voor de clinicus begrijpelijke representatie te condenseren.

SUMMARY IN DUTCH