

University of Groningen

Behandeling van sepsis in perspectief 3 definities van sepsis in 25 jaar

Van Der Steen, Marielle J. M. M.; Dieperink, Peter; Pickkers, Peter

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

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:
 2017

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

Citation for published version (APA):

Van Der Steen, M. J. M. M., Dieperink, P., & Pickkers, P. (2017). Behandeling van sepsis in perspectief 3 definities van sepsis in 25 jaar: Wat heeft dit ons gebracht? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161(37), [D1841]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/behandeling-van-sepsis-perspectief>

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.

ZORG

Behandeling van sepsis in perspectief

3 DEFINITIES VAN SEPSIS IN 25 JAAR: WAT HEEFT DIT ONS GEBRACHT?

Marielle J.M.M. van der Steen, Peter Dieperink en Peter Pickkers

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1551

In 1992 werd de eerste officiële definitie van sepsis gepubliceerd. Vorig jaar, in 2016, verscheen de derde versie van de definitie. In dit artikel belichten we de verschillende definities, de veranderende inzichten in pathofysiologie en enkele behandelingen die in de afgelopen 25 jaar de revue zijn gepasseerd.

Onwetend van micro-organismen en infecties, introduceerde Hippocrates 2500 jaar geleden de term 'sepsis' voor het proces van weefselverval. Rond de 19e eeuw werd deze term gerichter gebruikt voor een koortsend ziektebeeld met shock, maar pas in 1992 werd de eerste officiële definitie van sepsis vastgesteld. In dit artikel geven wij een overzicht van de verschillende definities, veranderende inzichten in de onderliggende mechanismen en verschillende behandelingen sinds 1992.

PATHOFYSIOLOGIE

De zogenoemde 'germ theory' was lange tijd de verklaring voor het ontstaan van sepsis. Sepsis werd volgens deze theorie uitgelokt doordat een microbe de gastheer was binnengedrongen en daarbij toxines vrijkwamen die verantwoordelijk waren voor de hoge koorts en shock.¹ Begin 20e eeuw werd dit bevestigd door de bevinding dat Gram-negatieve bacteriën endotoxines bleken te bevatten, voornamelijk het in 1943 door Shear en Turner ontdekte lipopolysaccharide.²

Pas later ontstond de hypothese dat ook patiëntfactoren een rol speelden. Het sepsisbeeld bleef immers bij veel patiënten aanwezig wanneer de bacteriën na behandeling met antibiotica verdwenen waren.³ Daarnaast kon het klinische beeld van systemische inflammatie ook optreden zonder infectie. Dit leidde ertoe dat de focus van behandeling kwam te liggen op de excessieve inflammatoire respons van de gastheer.⁴ Onderdrukking van deze respons kon wellicht therapeutisch zijn, zo was de gedachte. Er is veel klinisch onderzoek gedaan naar het remmen van verschillende aspecten van de afweerrespons, maar zonder gunstig effect.⁵

De huidige hypothese is dat tijdens sepsis tegelijkertijd pro- en anti-inflammatoire processen optreden. De pro-inflammatoire processen zorgen voor herkenning en destructie van het pathogeen, maar kunnen ook bijkomende schade opleveren, zoals verstoring van de stolling en acute nierschade. Daarnaast kan verminderde weefseloxygenatie leiden tot orgaanschade.⁶ De anti-inflammatoire respons moet zorgen dat het systeem terug in homeostase komt. Het immuunsuppressieve effect houdt echter lang aan, waardoor een verhoogde gevoeligheid voor secundaire infecties optreedt.⁷

In de afgelopen decennia is er steeds meer informatie

Martini Ziekenhuis, afd. Intensive Care, Groningen.

Drs. M.J.M.M. van der Steen, internist-intensivist.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Intensive Care, Groningen.

Drs. P. Dieperink, anesthesioloog-intensivist.

Radboudumc, afd. Intensive Care, Nijmegen.

Prof.dr. P. Pickkers, internist-intensivist.

Contactpersoon: drs. M.J.M.M. van der Steen

(m.vandersteen@live.nl).

TABEL 1 Criteria voor de diagnose 'systemisch inflammatoire-responsyndroom' volgens de definitie uit 1992

criterium	
temperatuur	< 36°C of > 38°C
hartfrequentie	> 90/min
ademhalingsfrequentie	>20/ minuut of $P_aCO_2 < 4,3$ kPa
leukocytengetal	< 4×10^9 of > 12×10^9 of > 10% staafkernige granulocyten

gekomen over hoe micro-organismen herkend worden, welke interacties er zijn tussen pathogeen en immuuncellen, wat de invloed op de stolling is, maar ook over hoe het lichaam de pro- en anti-inflammatoire respons reguleert.⁸

DEFINITIE

Vanwege de verwarring rond de term 'sepsis' en de vele andere vergelijkbare termen – zoals ernstige sepsis en septische shock – werd in 1992 een eenduidige definitie ontwikkeld voor de systemische inflammatoire respons op een infectie. Het doel was snellere herkenning en behandeling van sepsis. Daarnaast was de verwachting dat uniforme definities zouden leiden tot standaardisatie van onderzoeksprotocollen en homogener patiëntengroepen, wat het onderzoek zou vergemakkelijken.⁹

Sepsis werd gedefinieerd als een klinische respons op een infectie. Voor een soortgelijke respons op een niet-infectieuze prikkel werd de term 'systemisch inflammatoire responsyndroom' (SIRS) voorgesteld. Tevens werden de eerste criteria voor sepsis en SIRS voorgesteld (tabel 1). Sepsis met orgaanfunctie, hypotensie of hypoperfusie werd gedefinieerd als ernstige sepsis. Als de hypotensie ondanks vloeistofresuscitatie persisteerde, werd gesproken van een septische shock.

Hoewel deze definities en criteria een grote stap voorwaarts waren, kwam er direct kritiek. Zo waren de SIRS-criteria zó ruim dat veel patiënten zonder sepsis eraan voldeden.¹⁰ In 2001 volgde een tweede sepsisconferentie met als conclusie dat de definities van sepsis, ernstige sepsis en septische shock nog voldeden. Men was het eens met het commentaar dat de SIRS-criteria onvoldoende specifiek waren en publiceerde een lijst van aanvullende diagnostische criteria.¹¹ Een echte wijziging van de definitie van sepsis en de criteria voor deze diagnose vond plaats tijdens de derde internationale sepsisconferentie in 2016 (tabel 2).¹² Deze nieuwe definitie wordt elders in dit tijdschrift uitvoerig toegelicht.¹³

BEHANDELINGEN

De verbeterde inzichten in sepsis hebben op veel gebieden vooruitgang gebracht. Naast deze vooruitgang is de grootste verandering in behandeling van patiënten met sepsis de implementatie van zogenoemde 'bundels', een combinatie van diagnostische en therapeutische maatregelen. Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste veranderingen in de afgelopen 25 jaar.

'EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY'

In 2001 werd het concept 'Early goal-directed therapy' (EGDT) geïntroduceerd. Dit hield in dat patiënten met sepsis volgens een vast protocol behandeld moesten worden, met als doel diverse hemodynamische parameters zo snel mogelijk te verbeteren. Deze gestandaardiseerde aanpak leidde tot snellere vloeistofresuscitatie en verbetering van de hemodynamiek.¹⁴ Belangrijker nog, de aanpak leidde tot betere overleving in de geprotocolleerde groep. Intrigerend genoeg konden 3 grote trials (ProMISe, ARISE, ProCESS) de gunstige effecten van EGDT niet bevestigen.¹⁵ Een van de mogelijke verklaringen is dat in de afgelopen jaren het bewustzijn rond sepsis al verbeterd is, wat op zichzelf al leidt tot een snellere herkenning en behandeling van sepsis.¹⁶

Mede door het succes van EGDT werd de 'Surviving sepsis campaign' (SSC) opgestart. Deze campagne werd in 2002 door een Amerikaanse en een Europese vereniging voor IC-geneeskunde geïnitieerd met de Verklaring van Barcelona, een pleidooi voor een beter bewustzijn en betere organisatie van de zorg rond sepsis. Na deze oproep werd in 2004 de eerste 'sepsisbundel' gepubli-

TABEL 2 Opeenvolgende definities van sepsis, vastgesteld in internationale consensusconferenties

definitie (jaar)	
Sepsis-1 (1992) ⁹	een aangetoonde infectie of een sterk vermoeden daarop plus de systemische respons op de infectie SIRS staat centraal
Sepsis-2 (2001) ¹¹	definitie blijft gelijk aanpassing en uitbreiding van klinische criteria
Sepsis-3 (2016) ¹²	levensbedreigend orgaanfalen veroorzaakt door een ontregelde respons van de gastheer op een infectie aanpassing klinische criteria, introductie qSOFA en gebruik van SOFA-score

SIRS = systemisch inflammatoire responsyndroom; SOFA = 'Sequential organ failure assessment'; qSOFA = 'quick SOFA', een vereenvoudigde vorm voor gebruik buiten de IC.

ceerd, een richtlijn voor gestandaardiseerde sepsisbehandeling waarin veel aspecten van deze behandeling onderbouwd werden met de destijds beschikbare gegevens.¹⁷ Deze standaardisatie van de definitie en behandeling van sepsis gaf meer mogelijkheden voor gericht onderzoek.

De SSC-richtlijnen zijn dit jaar opnieuw geactualiseerd.¹⁸ Net als EGDT hebben ook de SSC-richtlijnen veel kritiek gekregen: nog nooit is bewezen dat de sepsisbundel daadwerkelijk leidt tot verlaging van de mortaliteit. De mortaliteit van sepsis daalt al jaren gestaag, ook in landen die niet deelnemen aan de SSC, en voor veel behandelingen in de bundel is alleen bewijs van matige kwaliteit.¹⁹

HEMODYNAMIEK EN VOCHTSUPPLETIE

De eerste interventie bij een sepsispatiënt met hypotensie is het geven van vocht. Aanvankelijk waren colloïdale vloeistoffen populair, omdat deze zorgen voor een betere intravasale volume-expansie. Een vergelijkende studie uit 2012 liet echter zien dat patiënten die waren behandeld met colloïden, vaker dialyse nodig hebben en dat de mortaliteit onder deze patiënten hoger is.²⁰ Dit zorgde voor een verschuiving van colloïdale naar kristallijne infuusvloeistoffen, met uitzondering van albumine. Welk soort kristallijne vloeistof het beste gebruikt kan worden, is tot op heden niet duidelijk.²¹

Belangrijker nog dan welke vloeistof gegeven moet worden, is de vraag hoeveel vloeistof gegeven moet worden, en óf er wel vloeistof gegeven moet worden. De laatste jaren wordt onderzocht bij welke patiënten een bolus vocht ook de gewenste verhoging van het hartminuutvolume ('cardiac output') oplevert. Statische parameters zoals de centraalveneuze druk zijn hier niet bruikbaar voor.²² Dynamische parameters en niet-invasieve bepalingen van het hartminuutvolume, zoals echografie, worden steeds vaker toegepast in plaats van invasieve meetmethodes zoals de A.-pulmonaliskatheter.²³

Ook op het punt van vasopressie is er geen overtuigend bewijs dat een bepaald middel de voorkeur verdient.²⁴ Over het algemeen heeft noradrenaline de voorkeur gekregen boven het vroeger vaker gebruikte dopamine. Dopamine geeft meer hartritme stoornissen en beschermt de nieren niet, zoals eerder gedacht werd. Op indicatie kan een inotropicum worden toegevoegd bij patiënten met een verlaagd hartminuutvolume. Het is overigens nog onduidelijk welke bloeddruk nagestreefd moet worden met de toediening van vasopressoren of inotropica.²⁵

LANGBESCHERMENDE BEADEMING

Een van de gebieden waar grote vooruitgang is geboekt is de longbeschermende beademing. Het bewijs dat longschade geïnduceerd kan worden door mechanische beademing werd definitief geleverd in 2001.²⁶ Beademing

met een teugvolume van 6 ml/kg bleek de mortaliteit te verlagen in vergelijking met het gebruikelijke teugvolume van 12 ml/kg. Sindsdien is dit concept vele malen bevestigd en is er een trend naar 'ultrabeschermende' beademing' met een teugvolume van 4 ml/kg, al dan niet ondersteund door extracorporele systemen voor oxygenatie en decarboxylatie.²⁷

Naast de longschade die door de beademing veroorzaakt wordt kan er ook schade optreden door een asynchronie tussen de patiënt en de beademingsmachine. Vooral door het beademen met lage teugvolumina en de respiratoire acidose die dat veroorzaakt, hebben patiënten met sepsis een hoge 'ademdrive'. Het is misschien zinvol de ademdrive van de patiënt in de vroege fase te onderdrukken met neuromusculaire blokkade, maar dit wordt niet standaard gedaan.²⁸

Andere manieren om longschade te verminderen zijn het beperken van de beademingsdruk ('driving pressure') en het aanbieden van kleinere teugvolumes.²⁹ Daarnaast heeft het openhouden van alveoli met positieve eind-expiratoire druk zijn waarde bewezen.³⁰ Het beademen van patiënten in buikligging bevordert het openen van longvelden en verbetert de ventilatie-perfusieverhouding, wat eveneens een betere overleving geeft.³¹

ANTIMICROBIEEL BELEID

Snel beginnen met antibiotica en het onder controle brengen of verwijderen van de infectiehaard zijn essentieel bij de behandeling van sepsis. In het begin worden breedspectrumantibiotica gegeven, die op geleide van kweken worden omgezet naar middelen met een smaller spectrum. De mortaliteit neemt proportioneel toe naarmate het langer duurt voordat de patiënt antibiotica krijgt.³² Hoewel niet iedere studie dit effect laat zien, werd deze bevinding onlangs nog bevestigd.³³

Naast antibiotica tegen de pathogenen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de sepsis, krijgen patiënten op veel Nederlandse IC's selectieve darmdecontaminatie (SDD). SDD is een antibiotisch regime van intraveneuze antibiotica en orale, niet-absorbeerbare antibiotica. Het heeft als doel mogelijke endogene verwekkers van nosocomiale infecties uit te roeien. Inmiddels zijn er veel studies gepubliceerd die een betere overleving laten zien na SDD.³⁴

ANDERE MEDICAMENTEUSE BEHANDELINGEN EN VOEDING

Volgens een trial die in 2001 werd gepubliceerd, neemt de mortaliteit van sepsis af door verlaging van de glucoseconcentratie met insuline en strikte regulatie van de glucoseconcentratie tussen de 4,5 en 6,5 mmol/l.³⁵ Jaren later meldde een grote Australische trial echter betere uitkomsten bij een hogere glucoseconcentratie (tot 10 mmol/l) door het minder vaak optreden van hypo-

glykemieën.³⁶ In Nederland houden we over het algemeen de streefwaarde van ≤ 10 mmol/l aan.

Tegenwoordig krijgt een patiënt met sepsis al vroeg enterale voeding. Dat heeft de voorkeur boven lang wachten met het aanbieden van voeding of vroege parenterale voeding.³⁷

In een poging de hyperinflammatoire respons te remmen, werd sinds de jaren 70 steroïdsuppletie bij patiënten met sepsis toegepast. In de jaren 80 bleek in grotere studies echter dat dit de overleving niet gunstig beïnvloedde, maar wel een verhoogde kans op secundaire infecties gaf. Steroïdsuppletie werd rond de eeuwwisseling weer opnieuw toegepast, nu als behandeling voor mogelijke relatieve bijnierschorsinsufficiëntie. Een studie uit 2002 liet zien dat patiënten met onvoldoende respons op de ACTH-stimulatietest een grotere kans hadden om te overleven als zij werden behandeld met glucocorticoïden dan patiënten met een adequate respons.³⁸ De CORTICUS-trial en de recentere HYPRESS-studie laten echter geen voordeel zien van behandeling met glucocorticoïden; bij kinderen verhoogt deze behandeling de mortaliteit zelfs aanzienlijk. Een recent artikel in het *NTvG* vat de huidige inzichten pragmatisch samen: glucocorticoïden zijn bij patiënten met septische shock niet geïndiceerd, tenzij zij ernstig hemodynamisch instabiel zijn ondanks adequate vulling en vasopressieve medicatie en mits de behandeling snel geïnitieerd kan worden.³⁹

NEGATIEVE RESULTATEN EN TOCH VERBETERDE OVERLEVING

Opvallend is dat van veel nieuwe medicamenteuze therapieën in de afgelopen 25 jaar geen gunstige effect bewezen kon worden. Een goed voorbeeld is geactiveerd proteïne C (APC). De gedachte was dat de inflammatoire respons met geactiveerde stolling bij sepsis geremd kan worden door het toedienen van APC. Dit middel werd geregistreerd voor de behandeling van sepsis na positieve resultaten die waren gepubliceerd in 2001 en 2003. Een

studie uit 2005 liet echter geen effect zien bij sepsispatiënten die a priori een lager risico op overlijden hadden.⁴⁰ De post-marketingstudie bevestigde dit en APC werd van de markt gehaald.⁴¹

Andere therapieën, zoals antitrombine III, eritoran en tifacogin, bleken in grotere studies evenmin klinisch effect te hebben.⁴²⁻⁴⁴ Hoewel er in de afgelopen 25 jaar maar weinig nieuwe therapieën beschikbaar zijn gekomen, daalde de mortaliteit van sepsis wel elk jaar. Zo is de mortaliteit in Australië en Nieuw-Zeeland gedaald van 35% in 2000 naar minder dan 20% in 2012.⁴⁵ Als verklaring voor de daling van de mortaliteit is betere herkenning en vroegere behandeling van sepsis genoemd, naast verbeteringen in de niet-medicamenteuze behandeling.

CONCLUSIE

Met het verder ontrafelen van de complexe relatie tussen het micro-organisme, de reactie van het lichaam en de gevolgen hiervan voor diverse organen, wordt steeds duidelijker dat sepsis een complex syndroom is.

Sinds de eerste definitie van sepsis in 1992 zijn er talloze studies naar nieuwe behandelmethoden voor sepsis geweest, veelal zonder gunstig resultaat. Toch lijkt de mortaliteit van sepsis langzaam maar gestaag te dalen, mogelijk door het beter herkennen van het ziektebeeld en sneller beginnen met adequate therapie. En laat dat nu net het uitgangspunt zijn van de opstellers van de eerste sepsisdefinitie.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 26 juli 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1841

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1841**

LITERATUUR

- Bantock GG. The modern doctrine of bacteriology, or the germ theory of disease. *BMJ*. 1899;1(1997):846-8.
- Shear MJ, Turner FC. Chemical treatment of tumours; isolation of hemorrhagic-producing fraction from *Serratia marcescens* (*Bacillus prodigiosus*) culture filtrate. *J Natl Cancer Inst*. 1943;4:81-7.
- Cerra FB. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*. 1985;1:591-607.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235-43.
- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25:83-101.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
- Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:426-39.
- Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40:463-75.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al; The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55.

- 10 Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med.* 1997;25:372-4.
- 11 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
- 12 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
- 13 Wiersinga WJ, van Zanten ARH, Kaasjager KA, van der Poll T. Sepsis: nieuwe inzichten, nieuwe definitie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1551.
- 14 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
- 15 Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41:1549-60.
- 16 Russell JA, Møller MH, Annane D. Early goal-directed therapy: from discovery through enthusiasm to equipoise? *Intensive Care Med.* 2015;41:1676-8.
- 17 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73.
- 18 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
- 19 Marik PE, Raghunathan K, Bloomstone J. Counterpoint: Are the best patient outcomes achieved when ICU bundles are rigorously adhered to? *Chest.* 2013;144:374-8.
- 20 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringers acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34.
- 21 Young P, Bailey M, Beasley R, et al; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2015;314:1701-10.
- 22 Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41:1774-81.
- 23 Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016;6:111.
- 24 De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
- 25 Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583-93.
- 26 Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8.
- 27 Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2016;20:36.
- 28 Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107-16.
- 29 Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372:747-55.
- 30 Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:865-73.
- 31 Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159-68.
- 32 Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
- 33 Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376:2235-44.
- 34 De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360:20-31.
- 35 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
- 36 Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97.
- 37 McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:159-211.
- 38 Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862-71.
- 39 Kamps MJA, Kiers D, Pickkers P. Geen glucocorticoïden bij sepsis, tenzij... *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1461.
- 40 Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332-41.
- 41 Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055-64.
- 42 Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:1869-78.
- 43 Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al; ACCESS Study Group. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA.* 2013;309:1154-62.
- 44 Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al; OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:238-47.
- 45 Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311:1308-16.