

Zuurstof, alleen de hoeveelheid maakt het vergif.

Een retrospectieve studie naar hyperoxie op de volwassen IC.

M.J. Acampo-de Jong Ventilation Practitioner i.o., S. Heines Ventilation Practitioner, R. Driessen intensivist-cardioloog.

Abstract.

Doelstelling: De schadelijke effecten van hypoxie zijn algemeen bekend en men probeert dit met toediening van zuurstof te vermijden. In de evidence based medicine is er steeds meer literatuur beschikbaar over de gevaren van hyperoxie. Hyperoxie moet daarom ook voorkomen worden gezien de schadelijke effecten die het met zich mee kan brengen. In de praktijk wordt vaker dan nodig hoge FiO_2 (groter dan 0.5) toegediend, waarbij niet altijd duidelijk is wat de schadelijke processen zijn die de zuurstoftherapie kan veroorzaken. Daarbij wordt er veel gekeken naar de bovengrens van de normaalwaarden, in ons centrum (MUMC+) wordt er een bovengrens gehanteerd van PaO_2 13.3kPa (99.75mmHg). Maar is het veilig om lagere streefwaarden te accepteren? Mijn hypothese is dat er in de praktijk met grote regelmaat patiënten beademd worden met een FiO_2 groter dan 0.5 en daarbij een PaO_2 hoger dan 13.3kPa (99.75mmHg) in het arteriële bloedgas. De doelstelling van dit onderzoek is; op basis van retrospectieve onderzoeksgegevens inzichtelijk krijgen hoe vaak er op de Intensive Care (IC) van het MUMC+ een hoge PaO_2 (groter dan 13.3kPa/99.75mmHg) voorkomt en welke hoeveelheid FiO_2 op dat moment wordt toegediend. Daarbij maken we onderscheid tussen algemene IC patiënten en post-cardio chirurgische IC patiënten om te zien of het voorkomen van hyperoxie groter is tussen deze patiëntencategorieën. Vanuit deze onderzoeksgegevens en inzichten uit recente literatuur worden er aanbevelingen gedaan richting de IC.

Achtergrond van data: De patiëntendata werd geselecteerd op 2 algemene en 1 cardio-chirurgische level 3 ICU in een academisch ziekenhuis met 715 bedden. De drie IC-units hebben elk 9 bedden.

Patiënten: In totaal werden er 898 patiënten beoordeelt voor deelname aan de studie. Van deze groep voldeden 100 patiënten aan de inclusiecriteria.

Dataselectie: We zochten literatuur in Pubmed en hiervan hebben we de meest

recente en meest relevante literatuur gebruikt. De gebruikte zoektermen waren; hyperoxia, PaO_2 , FiO_2 , adult, ICU, oxygen, therapy and conservative. We includeerden patiënten van juni 2016 t/m december 2016 in een retrospectief status-onderzoek. Inclusiecriteria zijn volwassen leeftijd (ouder dan 18jaar), optiflow™ d.m.v. neusbril of op trachea-canule, non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) en invasieve beademing via tube of tracheacanule. Exclusiecriteria zijn geen zuurstof-toediening, conventionele zuurstoftherapie d.m.v. neussonde, neusbril, venturi-masker en non-rebreathing masker, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) en Extra Corporeal Life Support / Extra Corporele Membraan Oxygenatie (ECLS/ECMO). De volgende data zijn verzameld in de database; ingestelde FiO_2 toegediend tijdens afname bloedmonster, PaO_2 afgenomen in het arteriële bloedgas 12 uur na starten van de therapie, perifere saturatie gemeten met een pulse-oximeter tijdens afname bloedmonster, opname-indicatie, patiëntgegevens en soort therapie.

Resultaten: Hyperoxie veroorzaakt oxidatieve stress. De literatuur adviseert het voorkomen van zowel hypoxie als hyperoxie.

In de patiëntengroep wordt er een gemiddeld een FiO_2 van 0.41 toegediend. Hierbij is de gemiddelde PaO_2 14.8kPa (111mmHg) en de gemiddelde SpO_2 97%. Deze gemiddelden zijn hoger dan de afgesproken streefwaarden binnen het MUMC+ (PaO_2 13.3kPa/99.75mmHg). Er zijn 54 patiënten met een PaO_2 boven 13.3kPa (99.75mmHg) en 77 patiënten met een PaO_2 boven de 11.4kPa (85.5mmHg). De meeste patiënten kregen de volgende FiO_2 toediening; 0.3/0.4/0.5. Een FiO_2 boven 0.5 kwam in deze groep patiënten weinig voor. De patiëntengroep is heterogeen met als grote groepen post-cardiochirurgie patiënten (CTC) en respiratoire insufficiëntie. In 77.8% van de gemeten PaO_2 's boven de 13.3kPa (99.75mmHg) wordt er geen aanpassing gedaan in therapie. Boven de 11.4kPa (85.5mmHg) wordt er geen aanpassing

gedaan bij 75.3%. De gemiddelde duur met een PaO₂ boven de 13.3kPa (99.75mmHg) is 7.5uur. De duur met een PaO₂ boven 11.4kPa (85.5mmHg) is 15.57uur. Er is geen significant verschil tussen de algemene IC-patiënt en de postoperatieve patiënt.

Conclusies: Zuurstof is een belangrijke therapie, maar brengt schadelijke effecten met zich mee. Hyperoxie wordt gekenmerkt door oxidatieve stress met celschade en celdood. Huidige kennis is echter gebaseerd op dierenproeven. Allereerst is er dus meer onderzoek nodig naar de gevolgen voor de mens. Grote vraagstukken hierbij zijn; optimale conservatieve streefwaarden in PaO₂ en SpO₂ en de schadelijke dosisgrens van de toegediende FiO₂. Uit deze analyse kunnen we concluderen dat er bij een groot aantal patiënten sprake is van een PaO₂ en SpO₂ hoger dan de afgesproken streefwaarden. Er worden hierbij weinig frequent FiO₂'s boven 0.5 toegediend. Dit bevestigt de eerder gestelde hypothese. Er kan geconcludeerd worden dat er te hoge PaO₂ en SpO₂ waarden geaccepteerd worden. Een fysiologische FiO₂ van 0.21 wordt relatief weinig toegepast, zelfs bij hoge PaO₂ waarden. De patiëntengroep is enorm heterogeen wat het bemoeilijkt om uitspraken te doen over uiteindelijke resultaten en dus de gevolgen van hyperoxie.

Aanbevelingen: De grootste prioriteit is het verbeteren van de naleving van de op dit moment afgesproken streefwaarden. Daarbij wijst de literatuur op positieve uitkomsten bij patiënten met een conservatieve therapie. Mijn advies hierin zijn de streefwaarden (PaO₂ tussen 7.4kPa/55.5mmHg en 11.4kPa/85.5mmHg) die Helmerhorst (2016) beschreven heeft te hanteren. Er dient bewustwording te komen van de gevaren van zuurstofsuppletie en de mogelijkheid tot fysiologische toediening van een FiO₂ van 0.21. Om de werkelijke gevolgen van hyperoxie en de beste conservatieve streefwaarde vast te stellen, is er meer gedegen onderzoek nodig.

Literatuur

Achtergrond

Joseph Priestley wist in 1774 als eerste zuurstof te bereiden tijdens de ontleding van kwikoxide. Tijdens het testen van een kaars in een stolp met zuurstof zag hij dat de kaars feller ging branden. Hierna heeft Priestley muizen blootgesteld aan zuurstof in een stolp. Priestley zag dat de muis langer bleef leven in de stolp met zuurstof ten opzichte van de stolp met buitenlucht. Door deze experimenten stelde Joseph Priestley vast dat zuurstof verbranding bevordert en ademhaling van zoogdieren instandhoudt. In onze buitenlucht (atmosfeer) zit 21% zuurstof. Ons lichaam heeft deze zuurstof nodig voor de belangrijkste energievoorziening; de aerobe verbranding van glucose in onze cellen. Zuurstof is van dus levensbelang en een veel gebruikte therapie op de Intensive Care. Echter, is de toediening van (extra) zuurstof wel zo gezond? De arts en theoloog Paracelsus beschreef in de 16^e eeuw het eerste basisprincipe van de toxicologie; vrijwel iedere stof die in overmaat aanwezig is, kan schadelijk zijn. Oftewel, *Dosis sola facit venenum* (alleen de hoeveelheid maakt het vergif). In de huidige evidence based literatuur is veel informatie te vinden over hyperoxie. Zowel hoge FiO₂ waarden als duur van blootstelling worden als schadelijk beschreven. De conditie van de patiënt is daarbij ook van invloed op het ontstaan van schade. Hyperoxie kan alveolaire schade geven, pulmonaal oedeem veroorzaken en een systemische inflammatoire reactie creëren. Helmerhorst heeft in 2015 een review geschreven over de effecten van hyperoxie bij de kritiek zieke patiënt. Reactieve zuurstofverbindingen (ROS), gevormd in de elektrontransportketen, zijn toxisch en mogelijk is dus niet alleen de zuurstof toxisch. De productie van ROS kan zowel endogeen als exogeen gestimuleerd worden. Als de concentratie van ROS groter is dan antioxidanten ontstaat er oxidatieve stress. Aanwezigheid van infecties, sepsis, shock, mechanische ventilatie, etc. geeft een verhoogd verbruik van antioxidanten. Oxidatieve stress geeft celschade en celdood

door necrose en apoptose. In alle drie de situaties wordt het immuunsysteem gealarmeerd met als gevolg een inflammatoire reactie. Dit geeft een vicieuze cirkel die leidt tot meer celschade. De gevolgen van dit proces zijn waarschijnlijk het grootst in het longweefsel. Een populaire term is de hyperoxie geïnduceerde longschade, gekenmerkt door pulmonaal oedeem, endotheel destructie en toegenomen inflammatie. Longschade is 24-48 uur na de oxidatieve stress pas klinisch zichtbaar. Echter, indien hyperoxie langere periodes aanhoudt, lost meer zuurstof op in het plasma en zijn ook andere organen bedreigd. Grenswaarden voor PaO₂ zijn nog niet vastgesteld en kunnen variëren tussen subgroepen. De kennis over hyperoxie is op dit moment gebaseerd op dierenproeven. Er zijn ook studies die negatieve resultaten (ten gevolge van hyperoxie) laten zien bij: luchtwegen en longen, vasculair systeem, na myocard infarct en neurotrauma.

Streefwaarden

De British Thoracic Society (BTS) guideline geeft als doelwaarden een PaO₂ 12.0 – 14.6kPa (90-109.5mmHg) en een SpO₂ tussen de 94% en 98%. Pannu (2016) geeft als huidige standaard een PaO₂ van 80-100mmHg (10.64-13.3kPa) en SpO₂ van 95%-97%. Een conservatieve therapie zou SpO₂ 88-92% zijn ter voorkoming van hyperoxie. Helmerhorst (2016) beschreef conservatieve therapie met de streefwaarde tussen 7.4 en 11.4kPa (55.5-85.5mmHg) met een SpO₂ tussen 92% en 95%. De Jonge (2008) geeft als algemene standaard aanbeveling een PaO₂ tussen 7.3 en 10.6kPa (54.75-79.5mmHg). Girardis (2016) vergelijkt liberale therapie gedefinieerd als 150mmHg (19.95kPa) en SpO₂ tussen 97-100% met conservatieve therapie gedefinieerd als een PaO₂ tussen 70-100mmHg (9.31-13.3kPa) en een SpO₂ tussen 94-98%. Panwar (2015) beschrijft liberaal als SpO₂ gelijk of groter dan 96% (PaO₂ mean 92mmHg /12.2kPa) en conservatief een SpO₂ tussen 88-92% (PaO₂ mean 70mmHg/9.3kPa). De European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (2017) beschrijft dat normoxie beschreven wordt als een PaO₂ van 100mmHg

(13.5kPa), maar dat deze streefwaarde daalt met toename in leeftijd. Normoxie is zeker een streven, echter er moet rekening worden gehouden met de ongewenste effecten van de therapie en de algemene conditie van de patiënt. Streefwaarde in PaO₂ volgens ESICM is tussen 60-80mmHg (8-11kPa). Binnen de in 2004 gepubliceerde ARDS Network richtlijn wordt als oxygenatiedoel een PaO₂ tussen 55-80mmHg (7.3-10.64kPa) en een SpO₂ tussen 88-95% beschreven. Uit bovenstaande kan geconcludeerd worden dat er nog geen eenduidige streefwaarde voor conservatieve therapie is. Wel is duidelijk dat er behoefte is aan conservatieve therapie en hierbij veilige streefwaarden.

Kliniek

De Graaf (2011) beschrijft dat hyperoxie (hoger dan 16kPa/120mmHg) frequent geconstateerd werd en beademingsinstellingen vaak niet worden aangepast. Als de FiO₂ 0.4 of lager was, werd hyperoxie in de meeste gevallen geaccepteerd en dus niet aangepast. In de literatuur wordt er gerefereerd naar FiO₂ waarden hoger dan 0.4, maar voor de werkelijke dosisgrens van hyperoxie is nauwelijks evidence. Er is zelfs geen evidence over de veiligheid van FiO₂ lager dan 0.4. Er is behoefte aan meer evidence over de gevolgen van hyperoxie en hierbij een richtlijn die hyperoxie beperkt en weefseloxygenatie garandeert. Helmerhorst (2016) beschrijft de implementatie van conservatieve oxygenatie streefwaarden. Conservatieve therapie: PaO₂ tussen 55-85mmHg (7.4-11.4kPa) en SpO₂ 92%-95%. De implementatie bestond uit 2 fases van instructie en computerassistentie. In beide fases werden streefwaarden vaker bereikt. De aanwezigheid van hypoxie veranderde tijdens de implementatie niet. Helmerhorst concludeert dat een stapsgewijs implementatie traject uitvoerbaar en succesvol is. De werkelijke effecten van de conservatieve therapie moeten nog bepaald worden in verder onderzoek. Durlinger (2017) onderzocht met name de relatie tussen SpO₂ en PaO₂. Bij een SpO₂ kleiner of gelijk als 95%/96% was het risico op arteriële hyperoxie verwaarloosbaar. Bij 100% SpO₂ had de

meerderheid arteriële hyperoxie. De Jonge (2008) beschrijft dat de in Nederland bereikte PaO₂ waarden hoger zijn dan recente internationale aanbevelingen.

Aanbevelingen

In meerdere recente studies wordt hyperoxie gerelateerd aan een verhoogde mortaliteit. Of deze associatie tussen hyperoxie en een lagere overleving werkelijk is, zal verder onderzocht moeten worden. Mogelijke vormen van bias zijn de heterogene groep, ernst van ziekte en co-morbiditeit. Echter adviseert de literatuur sterk het voorkomen van zowel hypoxie als hyperoxie. Conservatieve toediening van zuurstof, waarbij het voorkomen van iatrogene schade en het aanbieden van voldoende weefseloxygenatie is een aanbeveling die veelvuldig benoemd wordt. Er is echter beduidend meer onderzoek nodig naar effecten van hyperoxie en het geven van oxygenatie streefwaarden.

Onderzoek

Dataverzameling

Door de Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC, 16-4-259) van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) werd er toestemming verleend voor data-verzameling in de periode van juni 2016 tot en met december 2016. Deze patiëntendata zijn vanuit het patient data management systeem (PDMS) retrospectief, observationeel verzameld. Alle patiënten waren in deze periode opgenomen in het MUMC+, een academisch ziekenhuis met twee algemene en één cardiochirurgische ICU (level 3, 27 ICU-bedden) Om een zo evenredig mogelijke spreiding van dataverzameling te krijgen over de drie ICU's en deze units te kunnen vergelijken, zonder mogelijke selectiebias, werden er sequentieel 10 patiënten geïnccludeerd per unit. De gebruikte APACHE IV score en sterftkans werden opgevraagd bij Stichting Nederlandse Intensive Care Evaluatie (NICE). Inclusiecriteria waren volwassen leeftijd (>18jaar), Optiflow™ d.m.v. neusbril of op tracheaanule, NPPV en invasief beademd via tube of tracheaanule en een arteriële

bloedafname minimaal 12uur na opname of opstarten therapie. Exclusiecriteria waren geen zuurstof-toediening, conventionele zuurstof-therapie d.m.v. neussonde, neusbril, Venturi-masker en non-rebreathing masker, COPD en ECLS/ECMO.

Vraagstelling

De hoofdvraag van dit onderzoek is; hoe vaak krijgen patiënten met Optiflow™, NPPV en invasieve beademing in het MUMC+ zuurstof toegediend met daarbij een hoge PaO₂ (hoger dan 13.3kPa/99.75mmHg) en welke schade geeft dit? We trachten deze vraag te beantwoorden door middel van de bestudeerde literatuur en analyse van de verzamelde patiëntendata. Secundaire vragen die we hopen te beantwoorden zijn; Is er een verschil tussen Intensive Care Units? Hoe vaak is er een PaO₂ hoger dan 13.3 kPa (99.75mmHg) en hoe vaak is er een PaO₂ hoger dan 11.4 kPa (85.5mmHg)? Hoe vaak is het SpO₂ hoger dan 92%, lager dan 88%, hoger dan 95%, lager dan 94% en hoger dan 98%? Na afname bloedanalyse (en constatering hyperoxie); hoelang is de duur tot normoxie (liberaal). Hoe lang is, na afname bloedanalyse, de duur tot normoxie na constatering van hyperoxie binnen de liberalen en conservatieve groep? Hoe vaak wordt er na afname lab, binnen 2uur, een verandering gedaan in therapie en hoe vaak is de aanpassing bij aanwezige hyperoxie niet gedaan? Liberale therapie is gedefinieerd als de huidige toegepaste therapie met een PaO₂ tussen 8.7kPa/65.25mmHg en 13.3kPa /99.75mmHg en een SpO₂ tussen de 93% en 98%. Conservatief is gedefinieerd als een PaO₂ tussen 7.4kPa/55.5mmHg en 11.4kPa /85.5mmHg en een SpO₂ tussen 92% en 95%. Deze streefwaarden zijn benoemd in de studie van Helmerhorst (2016).

Statistische analyse

De gestelde vragen die aanleiding waren voor dit onderzoek zijn voornamelijk met beschrijvende statistiek te beantwoorden. De dataset werd in Windows Excel (2010) gemaakt en gekoppeld aan SPSS (Versie 23). De statistische analyse werd door middel van SPSS uitgevoerd. De ondersteunende

illustraties werden gemaakt in zowel Windows Excel, Matlab als SPSS. Allereerst werden de patiënten karakteristieken door middel van een Mean en Standaard deviatie (SD) van de dataset beschreven in *Tabel 1*. Vervolgens werden een Mean en SD bepaald van de basis patiënten data met belangrijkste parameters beschreven in *Tabel 2*. Er werd een onderverdeling gemaakt in opnamecategorie en therapiesoort (*Bijlage 2, figuur 4*).

Tabel 1 Patiënten karakteristieken.

	Mean(+/- SD) of %	Minimum	Maximum
Geslacht, vrouw (%)	40		
Leeftijd, jaar	62 (15)	17.00	93.00
Apache IV	92 (32)	27.00	185.00
Apache IV sterftekans	0.43 (0.29)	.00	.97
Opnamedagen	12 (11)	1.00	52.00

Legenda tabel, n =100

Resultaten

In totaal werden 100 patiënten geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 62jaar (SD 15) en de gemiddelde APACHE IV score was 92 (SD 32). De opnameduur was gemiddeld 12 dagen (SD 11). De meest voorkomende therapie was BIPAP (66%), waarbij er gemiddeld een FiO₂ toegediend werd van 0.41 (SD 0.16). De gemiddelde PaO₂ (15kPa/112.5mmHg, SD 4) en SpO₂ (97%, SD 3) waren hierbij hoger dan de afgesproken streefwaarden (MUMC+). Er was dus wel degelijk sprake van een hoge PaO₂ bij toediening van zuurstof. Ook de duur dat patiënten een hogere PaO₂ dan afgesproken hadden bij zowel “conservatief” als “liberaal”, is langer dan gewenst met mogelijke schadelijke gevolgen. De hoge standaard deviatie geeft grote spreiding weer. Van de 100 patiënten zijn er 54 met een PaO₂ hoger dan 13.3kPa (99.75mmHg). Als we deze dataset analyseren met als afkapwaarde 11.4 kPa (85.5mmHg) zijn er 77 patiënten met een te hoge PaO₂. De toegediende FiO₂ waarden ten opzichte van de PaO₂ waarden, wordt weergegeven in *Figuur 1*. Duidelijk is dat de

meeste patiënten een toegediend FiO₂ van 0.3-0.5 kregen (zie ook *bijlage 2, Figuur 5*). Er zijn relatief weinig patiënten behandeld met een FiO₂ hoger dan 0.6. Er is duidelijk zichtbaar hoeveel patiënt boven de 2 weergegeven streefwaarden liggen. Voor de SpO₂ werd dit hetzelfde weergegeven. In de literatuur werden zowel voor liberaal als conservatief verschillende streefwaarden benoemd welke

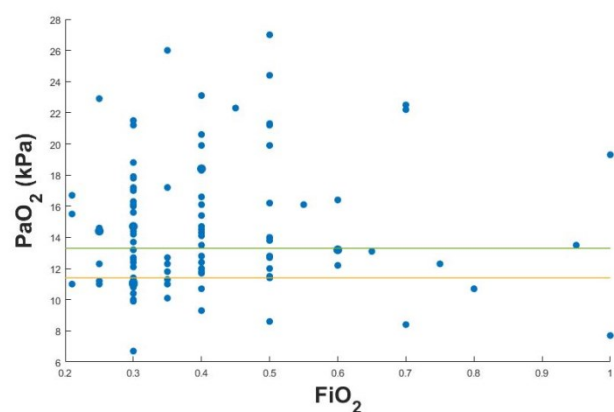
Tabel 2 Basis karakteristieken patiëntendata.

	Mean(+/- SD)	Minimum	Maximum
FiO ₂	0.41 (0.16)	0.21	1.0
PaO ₂ (kPa)	15 (4)	6.7	27
SpO ₂ (%)	97 (3)	88	100
Duur tot 13.3kPa (uur)	8 (13)	0	96
Duur tot 11.4kPa (uur)	16 (27)	0	196

Legenda tabel, n =100

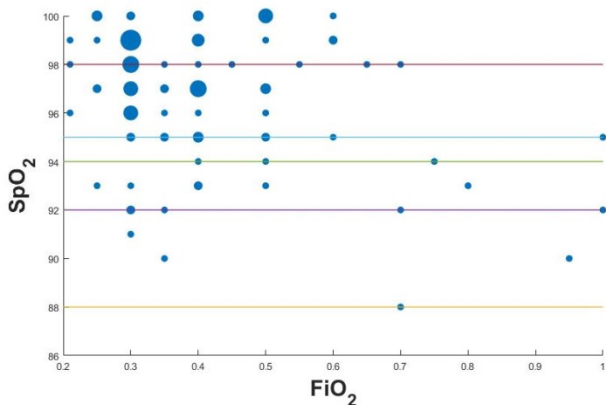
in *Figuur 2* terug te vinden zijn.

Opvallend is dat er geen SpO₂ lager dan 88% was, maar dat de meetwaarden zelfs voornamelijk boven de 95% liggen (hoger en gelijk als 95%=82%).Vierenveertig (44)% van de gehele groep heeft een SpO₂ hoger dan 98% hebben. Echter kunnen we wel zien dat deze waarden gemeten zijn onder voornamelijk FiO₂ toediening lager dan 0.6.



Figuur 1. Scatterdot

De oranje lijn geeft de PaO₂ streefwaarde van 11.4kPa weer en de groene lijn een PaO₂ van 13.3kPa. Grote van bollen neemt toe bij overeenkomende waarden.

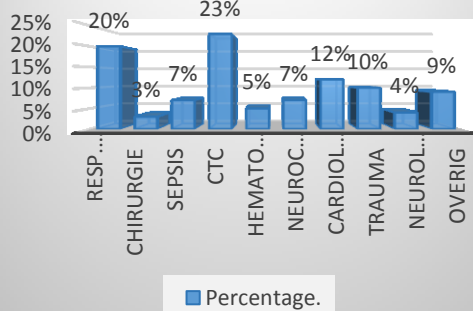


Figuur 2. Scatterdot

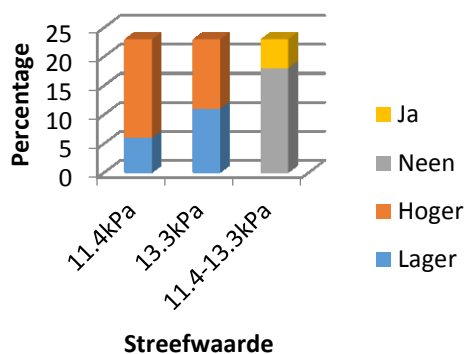
De blauwe lijn geeft een SpO₂ van 88%, oranje 92%, groen 94%, paars 95% en rood 98%. Grote van bollen neemt toe bij overeenkomende waarden.

In *Figuur 3*. Is de heterogeniteit van deze patiëntengroep te zien en welke type patiëntencategorieën er zijn. Grootste groepen zijn hierin de post-cardiochirurgische patiënten en patiënten met respiratoire insufficiëntie. Van deze patiëntencategorieën zijn de PaO₂ streefwaarden in een tabel weergegeven.

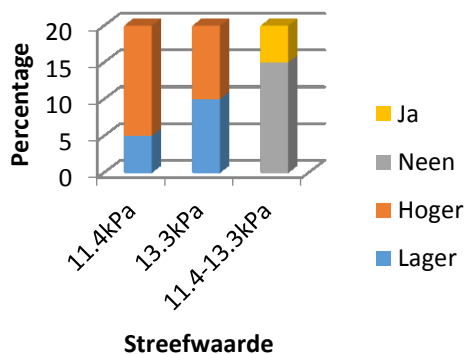
Opnamecategorie.



CTC.



Respiratoir insufficiënt.



Figuur 3.

Verdeling van de patiënten in patiëntencategorie en een onderverdeling in bereik in streefwaarden.

In tabel 3 staat de gemiddelde duur boven streefwaarden van een PaO₂ van 13.3 kPa (99.75mmHg) en 11.4kPa (85.5mmHg). Hoe vaak wordt de FiO₂ bij een PaO₂ boven de streefwaarde van 13.3kPa (99.75mmHg) dan aangepast? Van de 54 metingen boven de 13.3kPa (99.75mmHg) worden er in 42 (77.8%) van de gevallen geen aanpassing gedaan in therapie. Voor de streefwaarde van 11.4kPa (85.5mmHg) heeft er bij 58 van de 77 metingen geen aanpassing in therapie gevolgd. (Bijlage 2, tabel 5+6)

In Tabel 3 zien we voor zowel 13.3kPa (99.75mmHg) als 11.4kPa (85.5mmHg) de duur in uren boven de streefwaarde.

Tabel 3 Beschrijving van duur PaO₂ tot 13.3kPa en 11.4kPa. (in uren)

	Mean(+/- SD)	Minimum	Maximum
Boven 13.3 (n=54)	14 (15)	2	96
Boven 11.4 (n=77)	20 (29)	0	196

In tabel 4 vindt u de karakteristieken in vergelijk tussen units. We zijn voornamelijk benieuwd naar een verschil in PaO₂ en FiO₂ waarden. We hebben unit 1 en 2 (algemene ICU) samengenomen en vergeleken met unit 3 (CTC).

Tabel 4 Vergelijk data unit 1+2 t.o.v. 3.

Mean (+/- SD)	Unit 1 + 2	Unit 3
FiO ₂	0.37 (0.2)	0.42 (0.1)
PaO ₂ (kPa)	14.65 (4.3)	14.98 (3.8))

We hebben door middel van Levene's toets (t-test) voor gelijkheid van variantie gezien dat voor FiO₂ er verschillen in gelijkheid van variantie niet aannemelijk is (p=0.04). Bij de t-test is de gelijkheid van means niet significant (p=0.057). Voor PaO₂ zijn ook de verschillen in gelijkheid van variantie niet aannemelijk (p=0.55) en de verschillen in gelijkheid in mean wederom niet significant (p=0.718).

Conclusie

Zuurstof is van levensbelang en een veel voorkomende therapie op de ICU. De huidige literatuur beschrijft echter ook de schadelijke

effecten van zuurstof en is men op zoek naar de beste streefwaarde ter voorkoming van hypoxie en hyperoxie. Hyperoxie wordt gekenmerkt door oxidatieve stress met als gevolg celschade en celdood. Hyperoxie kan alveolaire schade geven, pulmonaal oedeem veroorzaken en een systemisch inflammatoire reactie laten voortduren. De huidige kennis over de gevolgen van hyperoxie zijn nog gebaseerd op dierenproeven en er is dus meer onderzoek nodig naar gevolgen voor het menselijk lichaam. Om hyperoxie te voorkomen is er een grote behoefte aan conservatieve streefwaarden in PaO₂ en SpO₂. De aanbeveling vanuit de huidige literatuur is conservatief toedienen van zuurstof ter voorkoming van iatrogene schade en hierbij voldoende weefseloxygenatie behouden. Op dit moment is hyperoxie in de kliniek frequent aanwezig. Daarbij is de schadelijke dosisgrens voor FiO₂ nog niet bekend. Er is er dus veel meer evidence nodig over de gevolgen van hyperoxie, de beste therapie in streefwaarden en de toe te dienen dosis. De hypothese werd beantwoordt door de retrospectieve data-analyse. De gemiddelde toegediende FiO₂ was 0.4 waarbij de PaO₂ gemiddeld 14.76kPa/110.7mmHg bedroeg en was hoger dan de afgesproken streefwaarde van 13.3kPa (99.75mmHg). Van de 100 patiënten hadden er 54 een PaO₂ hoger dan 13.3kPa (99.75mmHg). De afgesproken streefwaarde wordt dus overschreden bij meer dan de helft van de patiënten. Als we uitgaan van een conservatievere therapie (11.4kPa/85.5mmHg) dan geldt dit zelfs voor 77% van de patiënten. Dit zien we ook terug in de gemeten SpO₂ waarden. De toegediende FiO₂ fracties bevonden zich met name tussen 0.3 en 0.5 en nauwelijks hoger dan 0.5 of lager dan 0.3. Men kan zich afvragen waarom er bij een te hoge PaO₂ nauwelijks een verlaging is toegepast naar een fysiologische FiO₂ van 0.21. De langdurige tijd in hyperoxie en het laag aantal aanpassingen van therapie wijzen op het nauwelijks bewust zijn van en naleven van de afgesproken streefwaarden.

Er is geen aantoonbaar verschil tussen de units en tussen de algemene en de CTC patiëntengroep. De gemiddelde waarden van vooral FiO₂ en in mindere mate van PaO₂ lijken

in eerste instantie te verschillen tussen unit 1+2 en unit 3, maar dit is niet significant. (Zie bijlage 2, tabel 8)

De doelstelling van dit onderzoek is met deze data-analyse en literatuurstudie bereikt. Er is inzicht in de PaO₂ waardes en FiO₂ toediening bij deze 100 patiënten.

Discussie

Bij start van dit onderzoek naar de aanwezigheid van hyperoxie zijn de inclusie en exclusie criteria duidelijk vastgesteld. Daarbij werden patiënten sequentieel per unit geselecteerd om selectiebias uit te sluiten. Het is helaas een relatief kleine patiëntengroep en de vraag is of deze de gehele populatie vertegenwoordigt. Echter kunnen we niet om de resultaten heen en is de naleving van de huidige streefwaarden onder de maat. Wat de werkelijke gevolgen hiervan zijn, is lastig te voorspellen gezien gebrek aan overtuigende evidence. Daarbij is deze onderzoeksgroep te klein en te heterogeen om werkelijk iets te kunnen zeggen over mortaliteit en opnameduur. Het afgenomen arteriële bloedgas en gemeten SpO₂ is maar een momentopname. Echter, gezien de duur boven de streefwaarde en de lage aanpassing in therapie, geeft dit hoogstwaarschijnlijk een goede indruk van de naleving van streefwaarden.

Verbeterpunten

Het is allereerst het streven om de naleving van de huidige streefwaarden te verhogen. Daarbij dient het belang van conservatieve therapie en de gevolgen van zuurstof-toediening benadrukt te worden. Via zowel scholing op scholingsdagen als scholing aan het bed is dit eenvoudig te bereiken. We voelen ons pas bewust verantwoordelijk, als we voldoende kennis over noodzaak en consequenties van handelen hebben. Daarbij is het van belang om te evalueren of de huidige streefwaarden in vergelijking met de huidige literatuur, de ideale streefwaarde is. Zoals al beschreven in de literatuur is mijn conclusie dat deze bij de meerderheid van de patiënten lager geaccepteerd mag worden mits er geen verhoogd risico op hypoxie ontstaat. Het behoudt van weefseloxygenatie blijft de belangrijkste prioriteit. Mijn advies

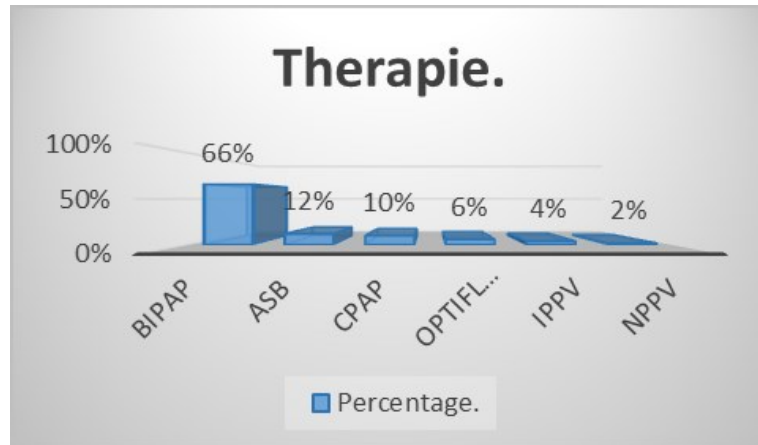
hierin zijn de streefwaarden (PaO₂ tussen 7.4kPa/55.5mmHg en 11.4kPa/85.5mmHg, SpO₂ 92-95%) die Helmerhorst beschreven heeft in zijn implementatietraject. In dit onderzoek is namelijk aangetoond dat de implementatie uitvoerbaar is en er niet meer hypoxie voorkomt na dit traject. Hoewel in deze studie de secundaire uitkomsten zoals ICU mortaliteit en ICU opnameduur niet significant veranderden, daalde wel de ziekenhuis mortaliteit. Dit wijst dus mogelijk op betere uitkomsten bij deze conservatieve therapie, maar verder onderzoek is nodig. Indien er een nieuwe streefwaarde wordt afgesproken, zal dit ook qua gele accentuering in het PDMS aangepast moeten worden. Uit de data-analyse krijg ik de indruk dat een FiO₂ van 0.3 een grens is waarbij verpleging en medici niet snel lager zullen gaan met betrekking tot zuurstoftoediening. De vraag die ik mij dan ook stel is waarom we niet naar een FiO₂ van 0.21 gaan bij een PaO₂ en SpO₂ boven de afgesproken streefwaarden. Er dient bewustwording te komen van de gevaren van zuurstofsuppletie en de mogelijkheid tot fysiologische toediening van een FiO₂ van 0.21.

Na het bespreekbaar maken van de uitkomsten van dit onderzoek en de scholing van personeel, zal door middel van een soortgelijk onderzoek bekeken worden of de streefwaarden effectief nageleefd worden. Met andere woorden; een controle van de resultaten na scholing.

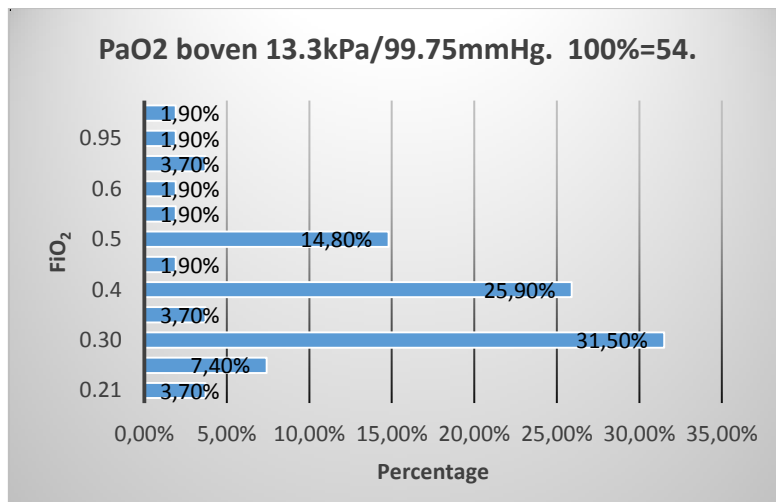
Bijlage 1.Literatuurlijst.

1. Durlinger, E.M.J., et al. (2017). **Hyperoxia: At what level of SpO₂ is a patient safe? A study in mechanically ventilated ICU patients.** *Journal of Critical Care.* 39, 199-204.
2. Girardis, M., et al. (2016). **Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in a Intensive Care Unit. The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 316: 1583-1589.
3. De Graaff, A.E., Dongelmans, D.A., Binnekade, J.M., De Jonge, E. (2011). **Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂.** *Intensive Care Med.,* 37:46-51.
4. Helmerhorst, H.J.F., Schultz, M.J., Van der Voort, P.H.J., de Jonge, E., van Westerloo, D.J. (2015). **Bench-to-bedside review: the effect on hyperoxia during critical illness.** *Critical Care,* 19-284.
5. Helmerhorst, H.J.F., et al. (2016). **Effectiveness and Clinical Outcomes of a Two-Step Implementation of Conservative Oxygenation Targets in Critical Ill Patients: A Before and After Trial.** *Critical Care Medicine.*44-3.
6. De Jong, E., et al. (2008) **Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients.** *Critical Care.* 12, R156.
7. O'Driscoll, B.R., Howard, L.S., Davison, A.G. (2008). **BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients.** *Thorax,* 2008.
8. O'Driscoll, B.R., Howard, L.S., Davison, A.G. (2011). **Emergency oxygen use in adult patients: concise guidance.** *Clinical medicine,* 11-4.
9. Panwar, R., et al. (2015). **Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 193: 1-1.
10. Sonal R. Pannu (2016). **Too much oxygen: Hyperoxia and Oxygen Management in Mechanically Ventilated Patients.** *Critical Care,* 16-22.

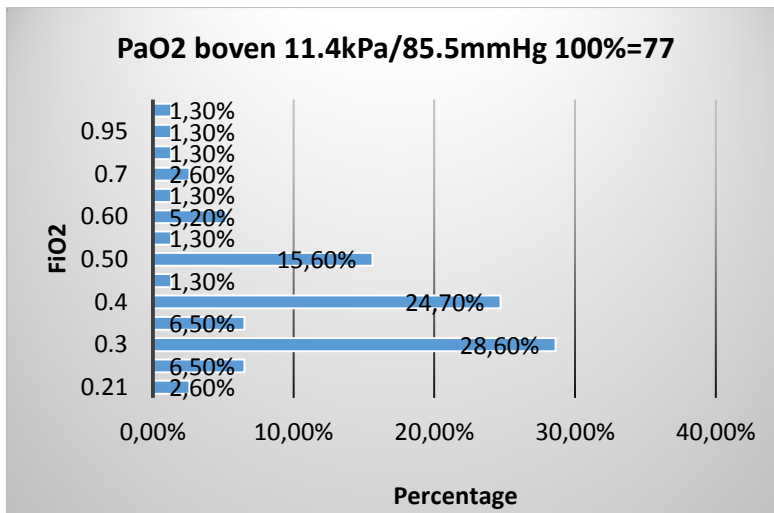
Bijlage 2. Aanvullende illustraties ter ondersteuning artikel.



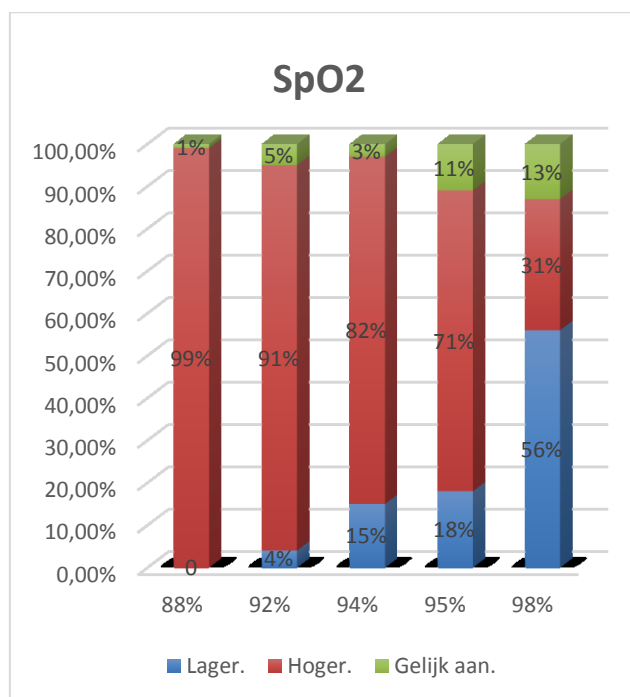
Figuur 4. Onderverdeling in therapie.



Figuur 5. PaO₂>13.3 met daarbij toegediende FiO₂. 100%=100%



Figuur 5. PaO₂>11.4 met daarbij toegediende FiO₂.



Figuur 6. Verdeling in gemeten SpO₂ grenswaarden zoals beschreven in de literatuur.

Boven 13.3kPa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Lager dan 13.3kPa	Valid	Nee	30	65.2	65.2	65.2
		Ja	16	34.8	34.8	100.0
		Total	46	100.0	100.0	
Hoger dan 13.3kPa	Valid	Nee	42	77.8	77.8	77.8
		Ja	12	22.2	22.2	100.0
		Total	54	100.0	100.0	

Tabel 5. Verdeling in de verandering van therapie bij hogere PaO₂ dan streefwaarde 13.3kPa/99.75mmHg. Beschrijvende statistiek.

Boven 11.4kPa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
lager dan 11.4kPa	Valid	Nee	14	60.9	60.9	60.9
		Ja	9	39.1	39.1	100.0
		Total	23	100.0	100.0	
Hoger dan 11.4kPa	Valid	Nee	58	75.3	75.3	75.3
		Ja	19	24.7	24.7	100.0
		Total	77	100.0	100.0	

Tabel 6. Verdeling in de verandering van therapie bij hogere PaO₂ dan streefwaarde 11.4kPa/85.5mmHg. Beschrijvende statistiek.

Mean (+/- SD)	Unit 1	Unit 2	Unit 3
Aantal	n=40	n=30	n=30
FiO ₂	0.40 (0.2)	0.40 (0.14)	0.37 (0.1)
Apache IV sterftekans	0.46 (0.28)	0.44 (0.27)	0.38 (0.32)
Opnamedagen	14 (12)	11 (9)	10 (9)

Tabel 7. Vergelijking data per unit.

Dependent variables		Statistics	
		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
FiO2	Equal variances assumed	4.341	.040*
	Equal variances not assumed		
Dependent variables		Statistics	
		t-test for Equality of Means	
		Sig. (2-tailed)	
FiO2	Equal variances assumed	.120	
	Equal variances not assumed	.057	

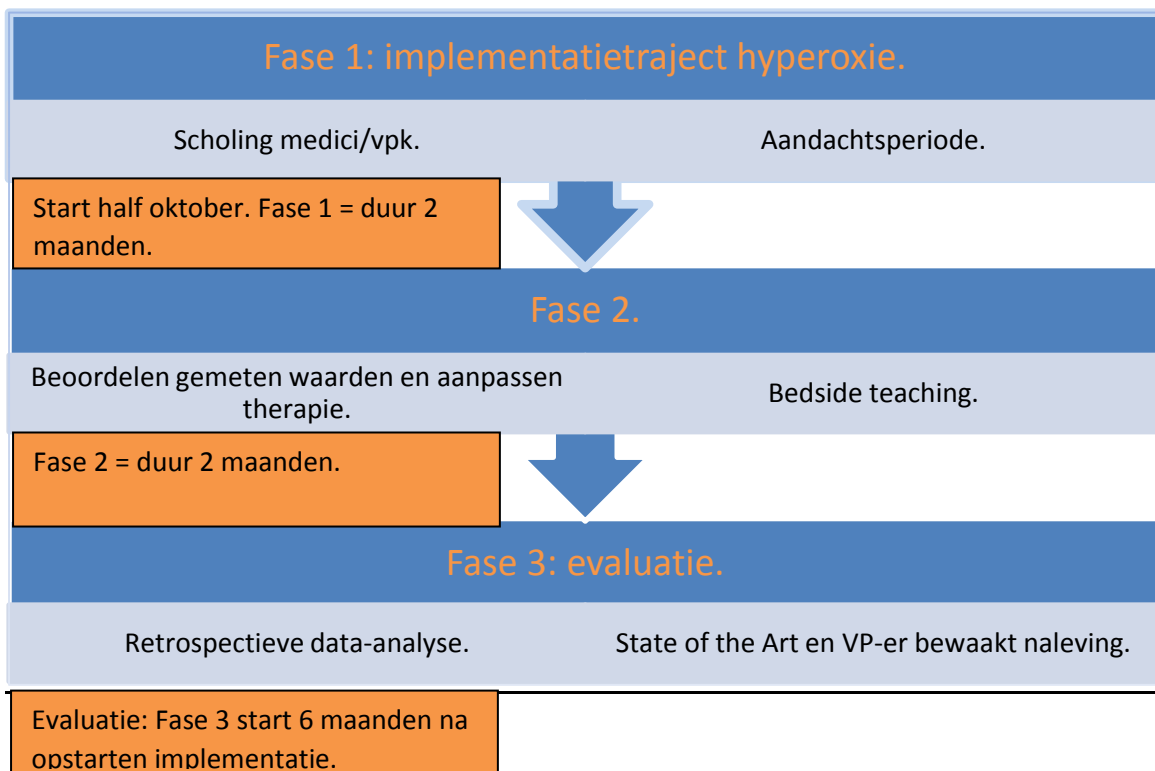
Tabel 8. T-test voor unit 1+2 in vergelijking met 3 op FiO₂. (*p<0.05)

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
PaO ₂	Equal variances assumed	.718	-.33095	.91276	-2.14229
	Equal variances not assumed	.703	-.33095	.86353	-2.05680

Tabel 9. T-test voor unit 1+2 in vergelijking met 3 op PaO₂.

Implementatie verbeterpunten.

- De Ventilation Practitioner geeft scholing over hyperoxie en onderzoeksresultaten binnen het medisch en verpleegkundig team. Er wordt aandacht gevraagd voor hyperoxie tijdens een aandachtperiode. In deze periode wordt hyperoxie buiten de routine om, onder een vergrootglas bekeken.
- In de praktijk wordt scholing aan bed gegeven en de gemeten waarden worden beoordeeld. De Ventilation Practitioner geeft advies over eventuele aanpassing van therapie bij overstijgen van afgesproken streefwaarden.
- Er wordt binnen andere afdelingen scholing geven over hyperoxie, allereerst in oktober en november op de PICU.
- De Ventilation Practitioner zal 6 maanden na scholing data retrospectief (vanaf start scholing) verzamelen en analyseren. Dit gebeurt ter beoordeling van naleving streefwaarden en effectiviteit van het implementatietraject.
- De Ventilation Practitioner onderhoudt eigen deskundigheid en blijft op de hoogte van de State of the Art. Deze kennis draagt de Ventilation Practitioner tijdens en na afloop van de implementatie uit naar het medische en verpleegkundig team.



Ventilation Practitioner.

Ter voorkoming van hyperoxie en ter bevordering van naleving van afgesproken streefwaarden zijn de volgende taken weggelegd voor de Ventilation Practitioner:

- Allereerst dient er door de Ventilation Practitioner scholing gegeven te worden over hyperoxie en de uitkomsten van dit onderzoek. Deze scholing is zowel voor het medisch team als het verpleegkundig team van belang. Door bewustwording van de mogelijke schade te creëren, zullen streefwaarden beter nageleefd worden en FiO₂ nauwkeuriger gedoseerd worden.
- Er dient in de praktijk door de Ventilation Practitioner beoordeeld te worden of de streefwaarden nageleefd worden en zo nodig advies en scholing te geven over het aanpassen van de therapie om zowel goede oxygenatie na te streven als hyperoxie te voorkomen.
- Een mogelijkheid tot het vergroten van bewustwording en routine in bewaking van hyperoxie te krijgen, is het opstarten van een aandachtsperiode. Gedurende deze periode is hyperoxie een aandachtspunt dat meegenomen wordt in overdrachtmomenten, visiteronde en patiëntenbespreking. Het idee is dat samen gekeken wordt naar de lab- en meetwaarden en de hierbij toegepaste therapie, waarbij de streefwaarden intensief bewaakt worden. Het wordt dan een aandachtspunt dat buiten de dagelijkse routine onder een vergrootglas bekeken wordt.
- Streven is om 6 maanden na introductie wederom retrospectief te analyseren of de streefwaarden worden bereikt en in hoeverre therapie bij hogere waarden wordt aangepast. De Ventilation Practitioner is verantwoordelijk voor het uitvoeren van dit onderzoek.
- De Ventilation Practitioner blijft op de hoogte van de evidence based literatuur over hyperoxie. Er is helaas nog weinig sterke evidence over uiteindelijk gevolgen van hyperoxie, beste streefwaarden en de schadelijke dosis van zuurstof. Ontwikkelingen en dus de State of the Art dienen nauwlettend gevolgd te worden voor het toepassen van optimale therapie.
- De Ventilation Practitioner draagt bevindingen en kennis over naar andere afdelingen en andere organisaties. Het bewaken van hyperoxie is niet alleen van toepassing op de ICU, maar ook op andere afdelingen in het ziekenhuis. Daarnaast is het delen van kennis van belang in het optimaal houden van zorg, zeker gezien de grote regiofunctie van het MUMC+. Ziekenhuis breed en instelling overstijgend netwerken is van enorm groot belang.

Algemene taken/rollen:

- De Ventilation Practitioner draagt zorg voor coördinatie van kwaliteit en veiligheid van de zorg voor de toegewezen patiënten.
- De Ventilation Practitioner levert een bijdrage aan zorgvernieuwing en professionalisering binnen de beroepsgroep en binnen de eigen patiëntengroep.
- De Ventilation Practitioner werkt mee aan een heldere visie op beademing volgens State of the Art inzichten.
- De Ventilation Practitioner ontwikkelt en implementeert beleid omtrent beademing, met als doel het bereiken van optimale kwaliteit van zorg. Hierbij staan veiligheid, comfort en herstel van de patiënt centraal.
- De Ventilation Practitioner kan meewerken aan scholing en onderzoek binnen de eigen afdeling als afdeling- en instellingoverstijgend.
- De Ventilation Practitioner signaleert knelpunten en draagt oplossingen aan.
- De Ventilation Practitioner coördineert zorg tussen verschillende disciplines en werkt aan een zo effectieve zorgketen met als doel hoog kwalitatieve zorgverlening.

- De Ventilation Practitioner bewaakt de eigen deskundigheid en levert aan bijdrage aan deskundigheidsbevordering bij anderen.

Missie: Het verlenen van kwalitatief verantwoorde patiëntgerichte zorg en het participeren in onderzoek en onderwijs binnen het profiel respiratie (MUMC+).

Visie: Met inachtneming van nieuwe inzichten en ontwikkelingen als Ventilation Practitioner bijdragen aan het leveren van kwalitatief verantwoorde patiëntgerichte zorg en deze zorg continu te optimaliseren.