

Kan ΔpCO_2 het verschil maken?

Een onderzoek naar de toegevoegde waarde van ΔpCO_2 bij cardiochirurgische patiënten.

D. Hargitai, P.M.J. Rosseel

Abstract

Doel: Verhoogd ΔpCO_2 werd in de hartchirurgie wisselend in verband gebracht met een slechte outcome. Met dit onderzoek wilden we testen of een afwijkend ΔpCO_2 ($\geq 1,064$ kPa) een bruikbare parameter is om een gecompliceerd of ongecompliceerd beloop in de postoperatieve fase bij cardiochirurgische patiënten met een adequate $ScvO_2$ ($\geq 70\%$) te kunnen voorspellen.

Opzet: Prospectief observationeel mono-center onderzoek. Er vond een data-analyse plaats bij alle patiënten die in de periode tussen maart en mei 2018 een electieve CABG en/of hartklep-operatie met gebruik van cardiopulmonale bypass, al dan niet in combinatie met ritmechirurgie ondergingen.

Resultaten: Data van 113 patiënten werden geïnccludeerd in het onderzoek, waarvan 40 (35.4%) postoperatieve complicaties hebben ontwikkeld. De patiënten met en zonder complicaties hadden een significant verschil in leeftijd, EuroSCORE en opnameduur in het ziekenhuis. Er was geen significant verschil in ΔpCO_2 , $ScvO_2$ en arteriële lactaat tussen de groepen. Er was geen significant verschil tussen het postoperatief verloop bij patiënten met een verhoogde of normale ΔpCO_2 i.c.m. een adequate $ScvO_2$ ($\geq 70\%$).

Conclusie: In deze studie werd er geen verband is gevonden tussen de ΔpCO_2 -waarden bij IC-opname en complicaties tijdens de postoperatieve periode bij patiënten na een CABG en/of klepchirurgisch ingreep. Er werd wel een verband gevonden tussen de EuroSCORE, leeftijd en het ontwikkelen van postoperatieve complicaties.

Dora Hargitai, IC-CC verpleegkundige, Circulation Practitioner i.o., Intensive Care Unit, Amphia Breda. Molengracht 21, 4018CK Breda. dhargitai@amphia.nl Begeleidend intensivist: P.M.J. Rosseel. Afdelingsmanager: W. Herijgers. Opleidingsinstituut: Care Training Group.

Cardiochirurgische ingrepen zijn tegenwoordig routine, maar mede door het gebruik van cardiopulmonale bypass (CPB) en afklemmen van grote vaten behoren deze ingrepen tot de categorie hoog risico operaties. De optimalisatie van de circulatie en het bereiken en behouden van adequate weefselperfusie is bij deze patiënten van groot belang maar niet vanzelfsprekend. Er zijn nog steeds patiënten die complicaties ontwikkelen in de postoperatieve periode. Op niveau van macrocirculatie spelen rechtsreekse effecten op de bloedsomloop die afhankelijk zijn van hartritme en pompfunctie, wat op zijn beurt weer afhankelijk is van myocard- en klepfunctie, pre- en afterload, maar ook van pre- en postoperatief bloedverlies. De microcirculatie wordt weliswaar beïnvloed door de staat van de macrocirculatie maar ook door inflammatoire reacties met activatie van bloedcomponenten en productie van endotoxines, die ontstaan door tal van oorzaken zoals gebruik van cardiopulmonale bypass (CPB), stollingsactivatie, ischemie en reperfusie-schade.^{1,2} Deze veranderingen zijn meestal van tijdelijke aard maar kunnen ook ontsporen en aanleiding geven tot verdere orgaanschade, morbiditeit en mortaliteit. In vergelijking met andere type operaties kunnen deze veranderingen specifiek aan de cardiochirurgisch ingreep gerelateerd worden.³

Veranderingen in de systemische circulatie leiden in normale omstandigheden tot compensatoire veranderingen van bloedflow in de microcirculatie. Bij onderzoek van peroperatieve microcirculatie bij patiënten tijdens CPB werd reductie van de microcirculatie niet geassocieerd met een verandering van de systemische parameters zoals gelijktijdige daling van de systemische perfusiedruk (MAP).⁴ Ondanks de ontwikkelingen op het gebied van visualisatie van de microcirculatie met behulp van 'sidestream dark field imaging' is de techniek beperkt beschikbaar en daardoor klinisch nauwelijks bruikbaar. Beoordeling van de circulatie en bepaling van het beleid in de postoperatieve fase gebeurt in het Amphia voornamelijk op basis van bloeddruk, hartfrequentie, centraal veneuze druk, en zo nodig echocardiografisch onderzoek (indien beschikbaar arteria pulmonalis- en wiggedruk en cardiac output). De meest gebruikte klinische observaties met betrekking tot de perifere circulatie zijn kleur en temperatuur van de extremiteiten, capillary refill en

diurese. Laboratoriumtechnisch geven de gemengd veneuze of centraal veneuze saturatie en arterieel lactaatconcentratie nuttige informatie over de circulatie. Zowel een verhoogde productie van lactaat als een verminderde klaring ervan kan een stijging veroorzaken van de lactaatwaarden wat wordt gezien als een indicator van weefselhypoxie.⁵ Persisterend hoge arteriële lactaatwaarden worden beschouwd als prognostische biomarkers van het optreden van anaeroob metabolisme en worden geassocieerd met verhoogde mortaliteit, ook bij cardiochirurgische patiënten.^{6,7} Verhoogd lactaat kan echter ook andere oorzaken hebben daarom worden arteriële lactaatwaarden vaak tegelijkertijd met de gemengd veneuze saturatie (SvO₂) routinematig bepaald.

De SvO₂-waarde geeft de hoeveelheid zuurstof weer die overblijft na de zuurstofextractie door de organen en weefsels. SvO₂ geeft een indicatie van de balans tussen zuurstoftoevoer (DO₂) en zuurstofbehoefte (VO₂) in het lichaam.^{8,9} De bepaling gebeurt door een bloedafname uit de arteria pulmonalis. In de klinische praktijk wordt ook bij cardiochirurgische patiënten het inbrengen van een arteria pulmonalis katheter wegens het invasieve karakter steeds meer achterwege gelaten. De centraal veneuze saturatie (ScvO₂) via de wel routinematig gebruikte centraal veneuze katheter wordt daarom als eenvoudig beschikbare, vervangende waarde gebruikt. De ScvO₂ is, afhankelijk van de ligging van de katheter (afstand van het rechter atrium) ongeveer 4-7% hoger dan de SvO₂.^{10,11} In de literatuur wordt als ondergrens 70% aangehouden.^{6,12,13} Ook al komen de absolute waarden van SvO₂ en ScvO₂ niet overeen, de trends zijn wel vergelijkbaar en geschikt als klinische parameter.^{14,15} Na hartchirurgie wijst een lage ScvO₂ bij een rustige en/of gesedeerde patiënt, een stabiel hemoglobine en goede oxygenatie in de regel op een lage cardiac output. In eerdere onderzoeken werden bij cardiochirurgische patiënten niet alleen lage (<60%) maar ook hoge (resp. >77% en >80%) ScvO₂-waarden geassocieerd met een slechtere outcome.^{16,17,18} Een beperking bij het klinisch gebruik van ScvO₂ is dat de meeste patiënten bij de IC-opname een ScvO₂-waarde hebben die binnen de normaalgrenzen valt.^{17,19}

Uit recent onderzoek blijkt dat het bepalen van het verschil tussen de kooldioxide spanning in het centraal veneuze- en arteriële bloed (ΔpCO_2) een aanvullende parameter kan zijn als indicatie van de perfusie in de microcirculatie, ook bij cardiochirurgische patiënten.²⁰ Op celniveau is kooldioxide (CO₂) een normaal eindproduct van het aerobe metabolisme. De oplosbaarheid van CO₂ in bloedplasma is twintigmaal groter dan van zuurstof en diffundeert daarom gemakkelijk naar het bloed.^{21,22} Uit dierenexperimenten blijkt dat hypoxie, veroorzaakt door een vertraagde bloedflow wel een belangrijke stijging geeft van de veneuze pCO₂ en daarmee ook een stijging van de ΔpCO_2 .²³ Onder normale omstandigheden is deze gradiënt niet groter dan 6 mmHg of 0,8 kPa.²² Volgens de wet van Fick is ΔpCO_2 omgekeerd evenredig met de cardiac output, waarbij de CO₂-productie in 'steady state' gelijk is aan het product van cardiac output en het verschil tussen de mixed veneuze en arteriële CO₂-content: $VCO_2 = CO \times (CvCO_2 - CaCO_2)$. De normale relatie tussen pCO₂ en CO₂-content is curvilineair dus pCO₂ kan gebruikt worden in plaats van CO₂-content. ΔpCO_2 is dan evenredig met de CO₂-productie en omgekeerd evenredig met de cardiac output. Bij een constante VO₂ resulteert een verandering in cardiac output in een verandering in ΔpCO_2 . Deze verandering is meer uitgesproken in het geval van lagere cardiac output waarden.²²

Bij vermoeden van weefselhypoxie zou een hoog ΔpCO_2 in combinatie met een normale ScvO₂ volgens bovengenoemde vergelijking een indicatie kunnen zijn van een lage cardiac output. Het klinisch gebruik van ΔpCO_2 als eenvoudig en beschikbare parameter lijkt aantrekkelijk bij cardiochirurgische patiënten, maar niet alle onderzoeken bevestigen deze resultaten.^{24,25,26} Dit kan mogelijk verklaard worden door een verschil in de opzet van deze onderzoeken met betrekking tot de selectie van de patiëntenpopulaties en geobserveerde parameters. Deze contradictie vormt de aanleiding voor dit onderzoek, waarbij de resultaten worden vergeleken met eigen data. De vraagstelling luidt: Hebben cardiochirurgische patiënten met een hoog ΔpCO_2 ($\geq 1,064$ kPa) in combinatie met een adequate ScvO₂ ($\geq 70\%$) meer kans op het ontwikkelen van complicaties in de postoperatieve fase?

Methode

Studieopzet

Het onderzoek werd uitgevoerd in de periode van maart 2018 tot en met mei 2018 in het Amphia te Breda. Het betreft een monocenter prospectief opgezet observationeel dataonderzoek. Op de IC van het Amphia werden alle patiënten die in de betreffende periode postoperatief werden opgenomen na een electieve cardiothoracale chirurgische ingreep (CABG, klepoperatie of CABG gecombineerd met klepoperatie) geïncludeerd en de geselecteerde data werden in een geanonimiseerde database verzameld. De gegevens werden hiervoor geëxtraheerd uit de elektronische patiëntendossiers (Epic®), het Patiënt data management

systeem (PDMS) van de IC (Metavision®). Hiernaast werden manueel de gemengd veneuze en centraal veneuze pCO₂-waarden verzameld uit de tijdelijke opslagsysteem van de Siemens 'Rapid Point 500®' bloedgasanalyser.

Het onderzoek werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (MEC-U) te Nieuwegein en valt niet onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Registratienummer W18.021). Het wetenschapsbureau van het Amphia is op de hoogte gesteld van het onderzoek. Inclusiecriteria waren patiënten van 18 jaar en ouder en postoperatief na een electieve CABG en/of hartklep-operatie, al dan niet in combinatie met ritmechirurgie. Er werden zowel mannen als vrouwen geïnccludeerd.

De patiënten werden zowel pre-, per- als postoperatief behandeld volgens de geldende protocollen. Op de IC werden de patiënten geseedeerd en beademd totdat de extubatie criteria werden bereikt conform de geldende voorschriften. Alle laboratoriumbepalingen werden binnen een uur na opname op de IC (T=0), na 6 uur (T=6) en indien er nog een arteriële lijn aanwezig was, na 12 uur (T=12) uitgevoerd. Op deze tijdstippen (+/- 1 uur) werd er een arterieel bloedgas, lactaat en een mixed veneuze bloedgas (via een centraal veneuze catheter of een arteria pulmonalis catheter) afgenomen. Voor laboratoriumbepalingen werd gebruik gemaakt van het 'RapidPoint 500®' apparaat (Siemens) in het klinisch-chemisch laboratorium van het Amphia. Patiënten die een minimaal invasief procedure ondergingen, preoperatief geïntubeerd waren, preoperatief hemodynamisch instabiel waren en spoed-operaties ondergingen of preoperatief afhankelijk waren van IV-medicatie zoals vaatverwijders of inotropica werden geëxcludeerd.

Voor de statistische analyse werden de data van de patiënten met en zonder complicaties vergeleken. Op basis van de eerst gemeten postoperatieve ScvO₂ (normaal en laag) en ΔpCO₂-waarden (normaal en hoog) werden de patiënten in vier groepen verdeeld. (Fig. 2). Primair eindpunt was het ontwikkelen van één van de volgende postoperatieve complicaties: cardiogene shock (rechter of linker ventrikelfalen), postoperatief gebruik van een intra-aortale ballonpomp (IABP), tamponade, nieuw atriumfibrillatie waarvoor medicamenteuze behandeling, het optreden van transient ischemic attack (TIA) en noodzaak tot nierfunctievervangende therapie continu veno-veneuze hemofiltratie (CVVH).

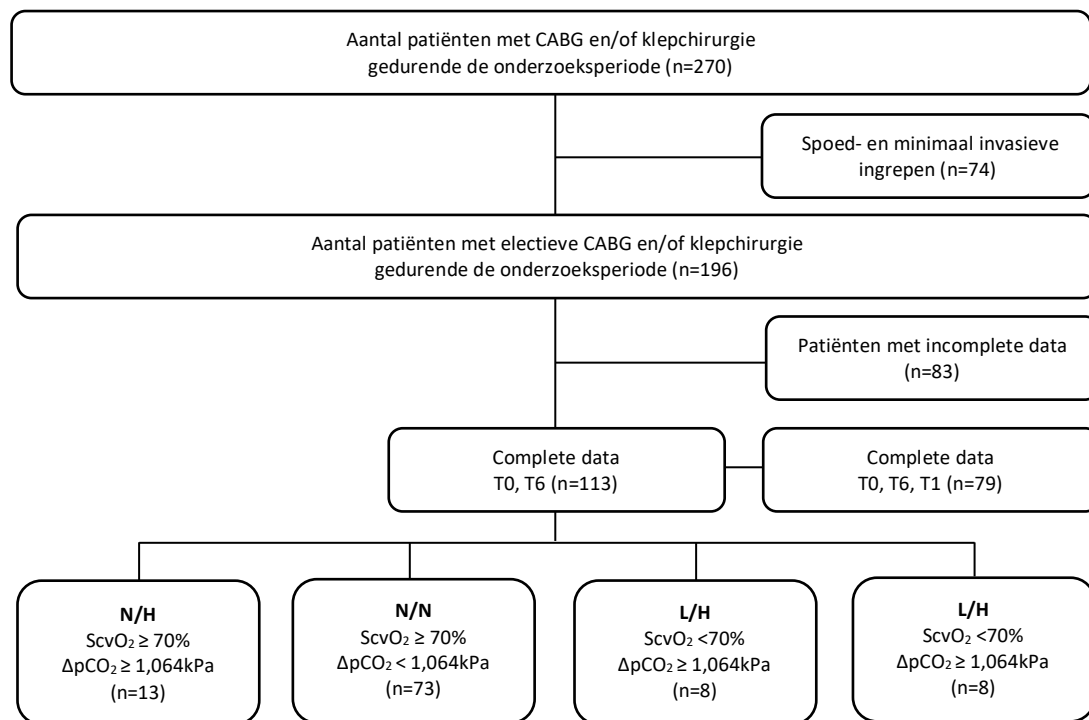
Secundaire eindpunten waren een verlengde opnameduur op de IC, verlengde opnameduur in het ziekenhuis, verlengde beademingsduur, en laboratoriumwaarden zoals ScvO₂ of SvO₂, arteriële lactaat en ΔpCO₂. Een aantal patiënten werden vanuit een ander ziekenhuis overgenomen. Voor de statistische berekeningen werd de totale opnameduur voor alle patiënten vanaf de dag voor de ingreep gerekend.

Statistische analyse

De normale verdeling werd door het Kolmogorov-Smirnovtest getoetst. Bij een niet normale verdeling werden de mediaan (IQR= interquartile range) weergegeven, voor nominale variabelen de aantallen (percentages). De verschillen tussen de groepen werden getoetst met de Mann-Whitney U-test, bij een normale verdeling de t-toets, de Kruskal-Wallis test met Bonferroni post hoc correctie of Chikwadraat voor de nominale variabelen. Met behulp van logistische regressie werd gekeken of de ΔpCO₂ een toegevoegde waarde heeft op het ScvO₂, lactaat en andere variabelen in de optimalisatie van de postoperatieve bewaking van de cardiochirurgische patiënten. Correlatie tussen ΔpCO₂ en andere parameters, werd getoetst met Pearson's of Spearman's rangcorrelatie. Een *p*-waarde van $p < 0.05$ werd beschouwd als statistisch significant. De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van de SPSS STATISTICS® software voor Windows versie 24.0 (IBM Business Analytics®).

Resultaten

Gedurende de studieperiode ondergingen 196 patiënten een electieve CABG en/of klepchirurgische ingreep met een mediane sternotomie, al dan niet in combinatie met ritmechirurgie. 113 werden geïnccludeerd in het onderzoek, 83 patiënten met incomplete data werden geëxcludeerd (Fig. 1). De mediane leeftijd was 69 (61-75) jaar, de mediane EuroSCORE was 5 (3.0-6.5). De meeste patiënten waren mannen 85 (75.2%). Een overzicht van de gegevens bij inclusie staan in Tabel 1. Er was geen significant verschil tussen de vier groepen wat leeftijd (*p* = 0.079) en postoperatieve complicaties betreft (Tabel 3).



Figuur 1. Verdeling patiënten bij inclusie.

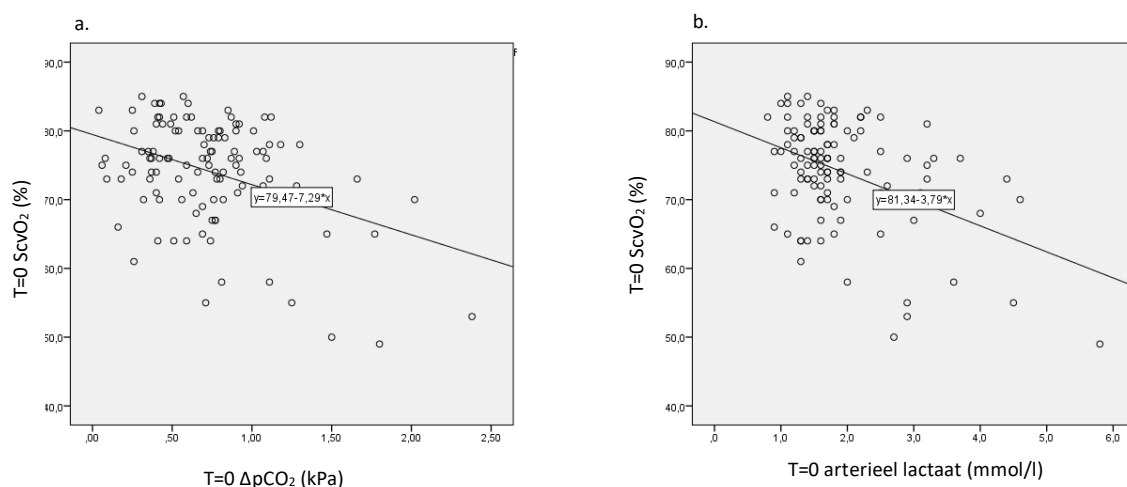
Van de 113 patiënten hebben 40 (35.4%) postoperatieve complicaties ontwikkeld (Tabel 2). Er was geen mortaliteit. De patiënten met en zonder complicaties hadden een significant verschil in leeftijd, EuroSCORE en opnameduur in het ziekenhuis. De patiënten met complicaties waren ouder (73 vs. 68 jaar) en hadden een hogere EuroSCORE (6 vs 5). Ook de duur van de ziekenhuisopname was significant langer (8 vs. 7 dagen). ΔpCO_2 ($p = 0.883$), $ScvO_2$ ($p = 0.100$) en arteriële lactaat ($p = 0.983$) was bij IC-opname (T=0) niet significant verschillend tussen de groepen met en zonder complicaties. Na een univariabele preselectie van de variabelen werden deze meegenomen in een multivariate logistische regressieanalyse. Alleen de invloed van de EuroSCORE bleek als onafhankelijke voorspeller op het ontwikkelen van postoperatieve complicaties significant ($OR = 1.279$, $p = 0.005$).

Bij opname op de IC hadden 86 patiënten een normale $ScvO_2$ ($\geq 70\%$), waarvan 13 patiënten een hoog ΔpCO_2 ($\geq 1,064kPa$) vertoonden (groep N/H). 27 patiënten hadden initieel een laag $ScvO_2$ ($< 70\%$) waarvan 8 een hoog ΔpCO_2 ($\geq 1,064kPa$) (groep L/H). Er is geen significant verschil gevonden in het postoperatief verloop en complicaties tussen de patiënten uit de groepen N/H, N/N, L/H en L/N (Tabel 3). Proportioneel gezien kregen de patiënten in de laag $ScvO_2$ groepen (L/H en L/N) vaker een bloedtransfusie ($p = 0.001$) en albumine toegediend ($p = 0.001$).

De resultaten laten een significant, zwak negatief verband zien tussen ΔpCO_2 en $ScvO_2$ bij T=0 ($r = -0.391$, $p < 0.001$), en tussen ΔpCO_2 en lactaat-verloop tussen T=0 en T6 ($r = -0.291$, $p = 0,002$) bij de totale groep. De resultaten laten ook een significant, gemiddeld negatief verband zien tussen arteriële lactaat bij T=0 en SvO_2 bij T=0 ($r = -0.433$, $p < 0.001$). Er is geen significant verband gevonden tussen ΔpCO_2 en EuroSCORE ($r = 0.074$, $p = 0.437$) of andere laboratoriumparameters ΔpCO_2 en arterieel lactaat T=0 ($r = 0.184$, $p = 0.051$), ΔpCO_2 en Hb bij T=0 ($r = -0.128$, $p = 0.175$).

De Kruskal-Wallis test toonde een significant verschil tussen de groepen N/H, N/N, L/H, L/N wat betreft EuroSCORE ($p = 0.013$), CPB-duur ($p < 0.001$), hemoglobine bij T=0 ($p = 0.007$), arteriële lactaat bij T=0 ($p = 0.029$), $ScvO_2$ bij T=6 ($p = 0.035$) en hemoglobine op de eerste dag postoperatief ($p = 0.014$). Na het toepassen van de Bonferroni correctie was er een significant verschil tussen de groepen N/N en L/N in EuroSCORES ($H = 10.738$, $p = 0.023$) CPB-duur ($H = 18.758$, $p < 0.001$) hemoglobine T=0 ($H = 12.235$, $p = 0.009$) en arteriële lactaat T=0 ($H = 9,047$; $p = 0.046$). Er was een significant verschil in de hemoglobine waarden op dag 1 postoperatief tussen de groepen N/L en L/L ($H = 10.672$, $p = 0.046$). De CPB-duur was significant verschillend tussen meerdere groepen na het toepassen van de Bonferroni post hoc correctie: N/N

en L/N ($p = 0.025$), N/N en L/H ($p = 0.003$), N/H en L/H ($p = 0.021$). De ScvO₂ bij T=6 was niet significant verschillend tussen de groepen na het toepassen van de Bonferroni post hoc correctie.



Figuur 2. a. Correlatie ΔpCO_2 en ScvO₂ bij T=0 ($r = -0.391$, $p < 0.001$),
b. Correlatie arterieel lactaat en ScvO₂ bij T=0 ($r = -0.433$, $p < 0.001$).

Discussie

In deze studie werd er geen verband gevonden tussen de ΔpCO_2 -waarden bij IC-opname en complicaties tijdens de postoperatieve periode bij patiënten na een CABG en/of klepchirurgisch ingreep. De resultaten laten een significant, zwak negatief verband zien tussen ΔpCO_2 en ScvO₂ bij T=0 (Fig. 2). Ook in een eerdere onderzoek werd dit geobserveerd.²⁶ De daar beschreven andere significante correlaties met hemoglobine ($r = 0.107$, $p = 0.035$) en arteriële lactaat ($r = 0.22$, $p < 0.001$) hebben wij niet kunnen aantonen. Hierbij moet opgemerkt worden dat deze correlatiecoëfficiënten ondanks de significantie laag zijn, waardoor de klinische relevantie van deze bevindingen wellicht niet groot is. Er is geen significant verband gevonden tussen ΔpCO_2 en EuroSCORE of andere laboratoriumparameters. De ScvO₂ lijkt een betere relatie te hebben met de outcome dan de ΔpCO_2 .

Tabel 1. Gegevens bij inclusie

	Aantal (n=113)
Leeftijd in jaren (IQR)	69 (61-75)
Geslacht, man (%)	85 (75.2)
EuroSCORE (IQR)	5 (3-6.5)
Type ingreep	
CABG, aantal (%)	72 (63.7)
Klepchirurgie, aantal (%)	29 (25.7)
Gecombineerd ingreep, aantal (%)	12 (10.6)
Duur CPB minuten (IQR)	80 (63-96.5)
Aorta klemtijd minute (IQR)	52 (38.8-65)
Kreatinine preoperatief, in $\mu\text{mol/l}$ (IQR)	85 (74-97)
Hemoglobine preoperatief, in mmol/l (IQR)	8.6 (0.94)
Hemoglobine bij T=0, mmol/l (IQR)	7.44 (0.90)
Lactaat bij T=0, mmol/l (IQR)	1.6 (1.4-2.2)
Opnameduur op IC, in dagen (IQR)	2 (2-2)
Opnameduur ziekenhuis, in dagen (IQR)	7 (6-8)
Aantal overplaatsingen naar ander ziekenhuis (%)	52 (46)

De waarden zijn weergegeven als mean (standaarddeviatie) of mediaan (interkwartiel range) tenzij anders weergegeven.

Afkortingen: CABG, coronary artery bypass grafting; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation berekening van de voorspelde operatie-gerelateerde sterfte; CBP, cardiopulmonary bypass; T=0, bij opname IC.

Tabel 2. Vergelijking postoperatief verloop bij patiënten met en zonder complicaties

	Patiënten zonder complicaties, (n=73)	Patiënten met complicaties, (n=40)	p-waarde
Leeftijd, in jaren (IQR)	68 (58-73)	73 (67-77.5)	0.002
Type ingreep			
CABG, aantal (%)	46 (63)	26 (65)	
Klepchirurgie, aantal (%)	20 (27.4)	9 (22.5)	
Gecombineerde operatie, aantal (%)	7 (9.6)	5 (12.5)	
Euroscore (IQR)	5 (3-6)	6 (4-7)	0.005
CPB, in minuten (IQR)	79 (62-95)	85.5 (70.5-103.5)	0.126
Aorta klemtijd, in minuten (IQR)	51 (35-65)	54.5 (40.3-65.5)	0.322
Beademingsduur op IC, in uren (IQR)	3.5 (3-5)	4 (3-5)	0.599
Opnameduur op IC, in dagen (IQR)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.032
Opnameduur ziekenhuis, in dagen (IQR)	7 (6-8)	8 (7-12)	0.001
Overplaatsing naar ander Ziekenhuis, aantal (%)	34 (46.6)	18 (45)	0.873
Aantal patiënten met bloedtransfusie (%)	4 (5.5)	4 (10)	0.372
Hemoglobine			
Preoperatief, in mmol/l (SD)	8.7 (1.0)	8.4 (0.9)	0.095
T=0, in mmol/l (SD)	7.55 (0.9)	7.23 (0.8)	0.075
ScvO ₂			
T=0, in % (IQR)	76 (71-80)	74 (68.3-77.8)	0.100
T=6, in % (IQR)	71 (64.5-76)	68.5 (63-74)	0.269
ΔpCO ₂			
T=0, in kPa (IQR)	0.7 (0.4-0.9)	0.7 (0.4-0.9)	0.883
T=6, in kPa (IQR)	0.95 (0.6-1.3)	0.9 (0.5-1.2)	0.822
Arteriële lactaat			
T=0, in mmol/l (IQR)	1.6 (1.4-2.2)	1.7 (1.3-2.2)	0.983
T=6, in mmol/l (IQR)	1.9 (1.5-2.6)	2.0 (1.6-3.0)	0.611

De waarden zijn weergegeven als mediaan (interkwartiel range) en mean (standarddeviatie) tenzij anders weergegeven.

Afkortingen: CABG, coronary artery bypass grafting; CPB, cardiopulmonary bypass; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation berekening van de voorspelde operatie-gerelateerde sterfte; ScvO₂, centraal veneuze zuurstofsaturatie; ΔpCO₂, centraal veneus-arterieel pCO₂ gradiënt; T=0, bij opname op IC; T=6, zes uur na opname IC.

De p-waarden geven de verschillen tussen de groepen weer.

De resultaten laten ook een significant, gemiddeld negatief verband zien tussen arterieel lactaat bij T=0 en SvO₂ bij T=0 ($r = -0.433$, $p < 0.001$) (Fig. 2). In eerdere onderzoeken bij cardiochirurgische patiëntenpopulatie werd zes uur na opname significant lager SvO₂ en significant hoger arteriële lactaat waarden gevonden bij patiënten met een verhoogde ΔpCO₂ in combinatie met een ScvO₂ ≥ 70%.²⁰ In ons onderzoek is er een stijging van de mediaan arteriële lactaatwaarden te zien in de steekproef zes uur na opname, een stijging van de mediaan ΔpCO₂ en een daling van de mediaan ScvO₂-waarden (Tabel 4 en Fig. 3). Bij de groep patiënten waar T=12 beschikbaar is zien we 12 uur na opname een daling van de ΔpCO₂ en lactaat waarden en een stabilisatie van de ScvO₂-waarden ten aanzien van T=6 (Tabel 4). Er is een zwakke negatieve, significante correlatie gevonden tussen ΔpCO₂ en ScvO₂ bij opname ($r = -0.391$, $p < 0.001$) en tussen ΔpCO₂ bij opname en lactaat-verloop in de eerste 6 uur na opname ($r = -0.291$, $p = 0.002$). De correlatiecoëfficiënt is echter laag dus de klinische relevantie hiervan is verwaarloosbaar.

Zoals te verwachten is voorspelt de EuroSCORE ook in onze studie postoperatieve complicaties. De EuroSCORE is een gevalideerd model voor preoperatief risico-inschatting bij hartchirurgie.²⁷ Ondanks het significant verschil in opnameduur bij de patiënten met complicaties is deze toch vrij beperkt, maximaal 12 dagen. Opvallend is dat er in allebei de groepen (wel - geen complicatie) bijeen groot aantal patiënten (46.6% vs 45%) na behandeling overgeplaatst werd naar een ander ziekenhuis. De redenen waren uiteenlopend zoals verdere herstel in het verwijzend ziekenhuis, of behandeling van infecties en ritmestoornissen en onvoldoende thuisopvang. Belangrijk is op te merken dat hierdoor een vertekend beeld ontstaat over de totale opnameduur en postoperatief herstel van deze patiënten.

Er is een significant verschil tussen de groep N/N en L/N in EuroSCORE (5 vs. 6) CPB-duur (73 vs. 93 minuten) hemoglobine T=0 (7.6 vs. 7.0 g/dl) en arteriële lactaat T=0 (1.6 vs 1.7 mmol/l). Deze verschillen kunnen niet aan de ΔpCO₂ gerelateerd worden, aangezien die bij beide groepen normaal is, de ScvO₂ is wel verschillend. De arteriële lactaatwaarden vertonen een significant verschil tussen de groepen N/N en de groep L/H zes uur na aankomst op de IC (na Bonferroni correctie $p = 0,046$). Aangezien bij deze groepen allebei de definiërende laboratoriumparameters (ScvO₂ en ΔpCO₂) verschillen kunnen hier geen conclusies aan

verbonden worden. Belangrijk is om te vermelden dat arteriële lactaatwaarden van de grootste groep (N/N) ook de meeste uitschieters bevatten. De groepen met een laag ScvO₂ (L/N en L/H) hebben een significant langer CPB-duur dan de grootste groep N/N. In deze laatste, N/N groep zijn ook het kleinste aantal gecombineerde ingrepen uitgevoerd (Tabel 3).

Opvallend is dat er bij 83.2% van alle patiënten binnen 12 uur een of meerdere malen 500 ml Ringerlactaat werd toegediend, onafhankelijk van de initiële ScvO₂-waarde bij opname. Mogelijk betekent dit dat vulling empirisch wordt toegediend. Daarnaast werd bij meer patiënten met een laag ScvO₂ (< 70%) gekozen voor de toediening van Albumine dan bij die met een ScvO₂ (≥ 70%) 25.9% vs. 10.5%. Ook hier kan op basis van dit onderzoek geen verklaring voor gevonden worden. Perioperatief wordt bij grote chirurgische ingrepen steeds meer de voorkeur gegeven aan een restrictieve 'goal directed' vochttoediening in tegenstelling tot een liberale. Een positieve vochtbalans wordt bij grote chirurgische, met name abdominale ingrepen geassocieerd met een toename van morbiditeit.²⁸ Ook bij de cardiochirurgische populatie werd vochttoediening in verband gebracht met postoperatieve complicaties.^{29,30}

Waar peroperatief gestreefd wordt naar een beperking van het toegediende volume lijken patiënten postoperatief op basis van klinische parameters (MAP, urineproductie) vaak ondervuld. Een optimalisatie van de cardiac output vindt plaats op basis van klinische parameters, waarbij vaak de ScvO₂-waarden worden meegenomen. Volgens onderzoeken is de voorspellende waarde van een lage ScvO₂ bij klinische tekenen van hypovolemie niet voldoende geschikt om fluid responsiveness te kunnen voorspellen bij patiënten na een cardiochirurgisch ingreep. Vochttoediening heeft wel een effect op de Δ ScvO₂.^{31,32} In ons onderzoek laat zowel de ScvO₂ als de Δ pCO₂ geen significant verschil zien bij T=0 en T=6 tussen de groepen met en zonder complicaties en ook niet bij de indeling volgens de initiële ScvO₂ en Δ CO₂-waarden. Het valt niet uit te sluiten dat de optimalisatie van de vullingstoestand hier een bijdrage aan heeft geleverd.

Dit onderzoek heeft een aantal beperkingen. De steekproef is kleiner dan de berekende representatieve steekproefomvang (113 vs. 131). De karakteristieken van de steekproef zijn wel vergelijkbaar met de gegevens van de instelling over de afgelopen jaren en zijn daarom wel representatief te noemen. Een groot deel van de patiënten moest geëxcludeerd worden door het ontbreken van laboratoriumgegevens op de gewenste tijden. Een deel van de gegevens (veneuze pCO₂-waarden) waren geen onderdeel van de standaard laboratoriumuitslagen in de digitale patiëntendossiers. In de onderzoeksperiode werden er veel operaties later op de dag verricht waardoor patiënten de volgende dag ontslagen werden van de IC zonder dat de bloedafname T=12 verricht kon worden. De gegevens van T=12 bleken dan ook onvolledig en werden daarom niet meegenomen bij de onderzoeksuitslagen. Het is echter niet te verwachten dat dit de conclusies van het onderzoek zou hebben beïnvloed.

Gegevens over de preoperatieve hartfunctie (echo cor) en cardiac output (CO) op de IC werden niet verzameld. Mogelijk had dit een completer beeld gegeven voor de interpretatie van Δ pCO₂ en ScvO₂. Postoperatief wordt op de IC niet routinematig een echo cor verricht en door het klein aantal arteria pulmonalis catheters wordt geen cardiac output gemeten in de postoperatieve periode. Hierdoor kon geen verband gelegd worden tussen Δ pCO₂ en cardiac output. Tenslotte, catecholamines zoals noradrenaline, adrenaline en dobutamine zouden door hun beta- en thermogeen effect een stijging van de CO₂-productie kunnen veroorzaken.²² Hier hebben we in dit onderzoek geen rekening mee gehouden.

Conclusies

Samenvattend, de toegevoegde diagnostische en prognostische waarde van Δ pCO₂ bij cardiochirurgische patiënten in de postoperatieve fase werd in dit onderzoek niet bewezen. De ScvO₂ lijkt een betere relatie te hebben met de outcome dan de Δ pCO₂. Gezien de relatief kleine patiëntenpopulatie en het ontbreken van gegevens over de hartfunctie van de patiënten zou meer onderzoek moeten verricht worden om daarin verbanden te kunnen leggen. Een hoge EuroSCORE werd geassocieerd met meer postoperatieve complicaties.

Tabel 3. Chirurgie-gerelateerde data en outcome parameters binnen de verschillende groepen

	N/H (n=13)	N/N (n=73)	L/H (n=8)	L/N (n=19)	p-waarde
Leeftijd in jaren (IQR)	73 (66.5-77.5)	67 (59.5-74)	71 (63-75.8)	72 (64-76)	0.079
EuroSCORE (IQR)	5 (4-7.5)	5 (3-6)	6.5 (3-8.8)	6 (4-8)	0.013
Type operatie (%)					
CABG	8 (61.5)	48 (65.8)	5 (62.5)	11 (57.9)	
Klep	3 (23.1)	21 (28.8)	0 (0)	5 (26.3)	
Combinatie	2 (15.4)	4 (5.5)	3 (37.5)	3 (15.8)	
CBP tijd (min)	78 (57-90)	73 (62-92)	119.5 (95.8-145)	93 (79-130)	<0.001
Aorta klemtijd (min)	51 (35-62.5)	49 (38.5-60.5)	66.5 (34-94.5)	59 (45-76)	0.208
Swan-Ganz, aantal (%)	0	9 (12.3)	2 (25)	2 (10.5)	
Beademingsduur, in uren (IQR)	4.5 (3.3-5.8)	3.5 (3.0-4.5)	3.8 (2.6-10.8)	4.0 (3.0-5.0)	0.416
Opnameduur IC, in dagen (IQR)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.252
Opnameduur ziekenhuis, in dagen (IQR)	7 (6-8)	7 (6-8)	7 (6-12.8)	7 (7-8)	0.843
Overplaatsing naar andere ziekenhuis (%)	8 (61.5)	32 (43.8)	3 (37.5)	9 (47.4)	0.652
Aantal patiënten met complicaties (%)	4 (30.8)	23 (31.5)	4 (50.0)	9 (47.4)	0.472
Heropname IC binnen 9%	1 (7.7)	6 (8.2)	1 (12.5)	3 (15.8)	0.776
Complicaties					
Atriumfibrillatie (%)	3 (23.1)	20 (27.4)	2 (25)	7 (36.8)	0.820
IABP (%)	0 (0)	1 (1.4)	1 (12.5)	0 (0)	0.117
Linker of rechter ventrikel falen(%)	1 (7.7)	2 (2.7)	1 (12.5)	1 (5.3)	0.559
Tamponade/pericarddrainage (%)	0 (0)	3 (4.1)	2 (10.5)	0 (0)	0.451
Nierfalen met CVVH (%)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (5.3)	0.044
TIA (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0.176
Mortaliteit (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Correctie hypovolemie binnen 12 uur					
Ringerlactaat (%)	12 (92.3)	59 (80.8)	7 (87.5)	16 (84.2)	0.759
Albumine (%)	2 (15.4)	7 (9.6)	4 (50)	3 (15.8)	0.021
Aantal bloedtransfusies binnen 24 uur (%)	0 (0)	2 (2.7)	3 (37.5)	3 (15.8)	0.001
Hemoglobine					
Preoperatief, in mmol/l (IQR)	8.4 (8.3-9.2)	8.7 (8.1-9.4)	8.6 (7.9-8.8)	8.4 (7.8-9.0)	0.266
T=0, in mmol/l (IQR)	7.4 (6.7-8.2)	7.6 (7.1-8.1)	6.9 (6.4-7.5)	7.0 (6.1-7.5)	0.007
Postoperatief dag 1, in mmol/l (IQR)	7.0 (6.6-7.6)	7.2 (6.5-7.9)	6.6 (5.9-7.1)	6.7 (5.8-7.5)	0.014
Kreatinine					
Preoperatief, in μ mol/l (IQR)	87 (77-99)	85 (73-96)	93 (68-110)	79 (76-93)	0.772
Postoperatief dag 1, in μ mol/l (IQR)	80 (74-93)	80 (68-97)	92 (57-107)	78 (66-95)	0.921
ScvO ₂					
T=0, in % (IQR)	76 (72-78)	77 (75-81)	56.5 (50.8-65)	67 (64-70)	-
T=6, in % (IQR)	67 (64-73.5)	71 (65.5-77)	64 (53.5-72)	66 (61-74)	0.035
Δ pCO ₂					
T=0, in kPa (IQR)	1.11 (1.07-1.23)	0.60 (0.59-0.79)	1.63 (1.30-1.96)	0.69 (0.42-0.76)	-
T=6, in kPa (IQR)	0.98 (0.81-1.62)	0.84 (0.50-1.19)	0.95 (0.51-1.26)	1.02 (0.61-1.43)	0.279
Arterieel lactaat					
T=0, in mmol/l (IQR)	1.7 (1.5-2.6)	1.6 (1.3-1.9)	2.7 (1.9-2.9)	1.7 (1.4-3.0)	0.029
T=6, in mmol/l (IQR)	2.2 (1.7-2.6)	1.9 (1.5-2.5)	2.1 (1.8-2.4)	2.5 (1.5-3.7)	0.434

De waarden zijn weergegeven als mean (standaard deviatie) of mediaan (interkwartiel range) of getal (%).

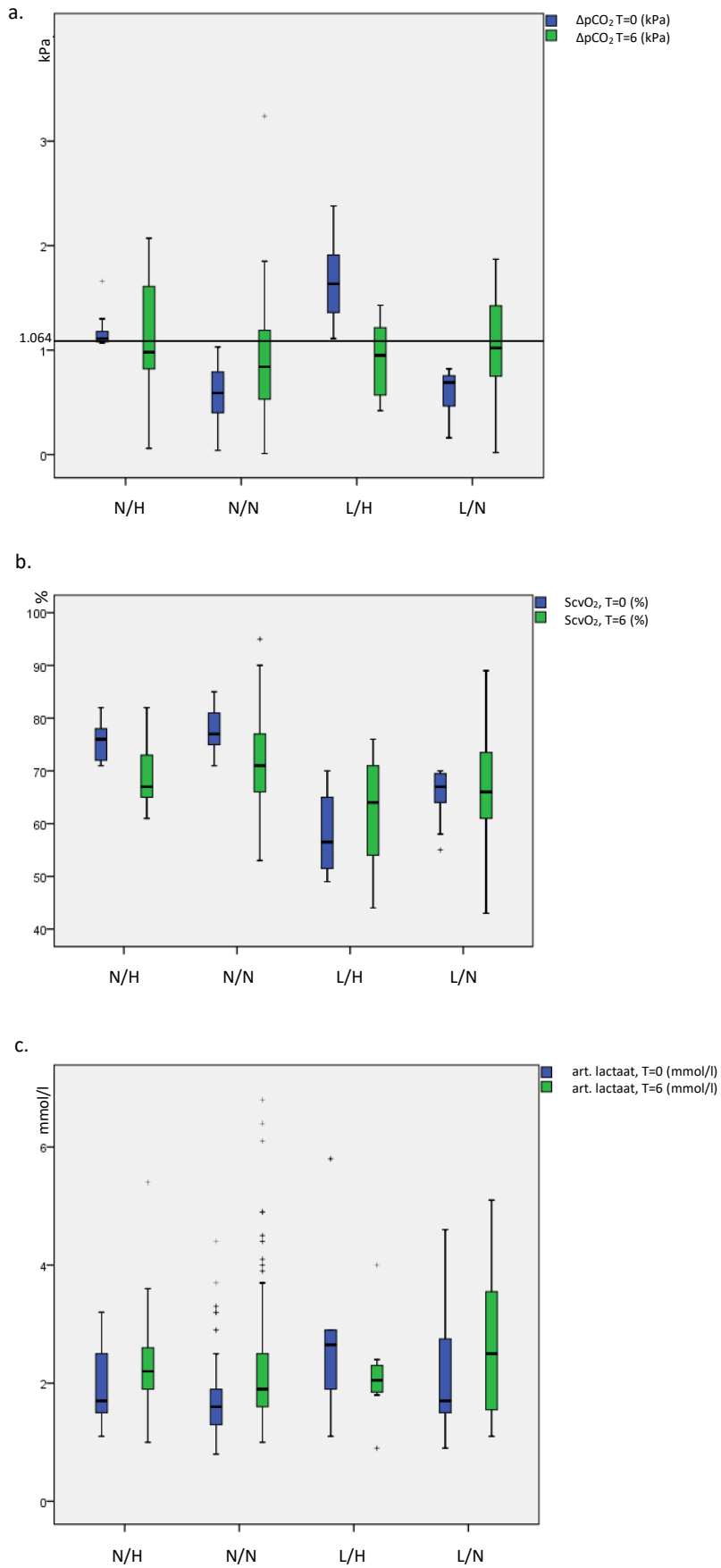
Afkortingen: CBP, cardiopulmonary bypass; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation berekening van de voorspelde operatie-gerelateerde sterfte; Δ pCO₂, centraal veneus-arterieel pCO₂ gradiënt; ScvO₂, centraal veneuze zuurstofsaturatie; T=0, bij opname op IC; T=6, zes uur na opname IC.

De p-waarden geven de verschillen tussen de groepen weer.

Tabel 4. Verloop Δ pCO₂, ScvO₂ en arterieel lactaat bij T=0, T=6 en T=12.

	T=0 (n=113)	T=6 (n=113)	T=12 (n=79)
Δ pCO ₂ , in kPa (IQR)	0.71 (0.42-0.90)	0.93 (0.62-1.32)	0.82 (0.51-1.14)
ScvO ₂ , in % (IQR)	76 (71-80)	70 (64-76)	70 (62.5-74)
Arterieel lactaat, in mmol/l (IQR)	1.6 (1.4-2.2)	1.9 (1.6-2.6)	1.7 (1.4-2.5)

Δ pCO₂, centraal veneus-arterieel pCO₂ gradiënt; ScvO₂, centraal veneuze zuurstofsaturatie.



Figuur 3. Vergelijking laboratoriumwaarden bij T=0 en T=6 binnen de vier groepen a. $\Delta p\text{CO}_2$, b. ScvO_2 en c. arterieel lactaat.

-
- ¹ Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, Likosky D, Sore-Lesserson L, Baker R, Hammon JW. Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base. *J Extra Corpor Technology*. 2014;46(3): 197–211.
- ² Durante A, Limite LR, Peretto G, Laricchia A, Ancona F, MAngieri A, Cianflone D. Pharmacological and Nonpharmacological treatment after cardiac surgery. *Cardiology in Review*. 2014;22(5):199-209.
- ³ De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, Vincent JL. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1396–403
- ⁴ Den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, Van Domburg RT, Ho J, Lüthen C, Brugts JJ, Van der Ent M, Simoons ML. Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: A pilot study. *J Thorac and Cardiovasc Surg*. 2008; 136(1):129-34
- ⁵ Bakker J, Schievelde SJM, Brinkert W. Serumlactaatconcentratie als maat voor weefselhypoxie bij ernstig zieke patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(16):737-41.
- ⁶ Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77.
- ⁷ Andresen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM, Donnino MW. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J Cardiothorac vasc Anesth*. 2015;29(6):1454-60
- ⁸ Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726-34.
- ⁹ Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Critical Care*. 2014;18:579
- ¹⁰ Kopterides P, Bonovas S, Mavrou I, Kostadima E, Zakyntinos E, Armaganidis A. Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock*. 2009;31: 561–567.
- ¹¹ Bouchacourt JP, Kohn E, Riva J, /Hurtado FJ. Contribution of the coronary sinus blood to the pulmonary artery oxygen saturation gradient in cardiac surgery patients. *Minerva Anesthesiologica*. 2011;77 (6):579-584.
- ¹² Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010 55:40.e1-46.e1.
- ¹³ Van Beest PA, Scheeren TWL. How to use venous oxygen saturations and lactate in critically ill patients. *Ned Tijdschrift Anesth*. 2015;maart
- ¹⁴ Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103: 249-257
- ¹⁵ Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:572-1578
- ¹⁶ Nogueira PM, Mendonca-Filho HT, Campos LA, Gomes RV, Felipe AR, Fernandes MA, Villela-Nogueira CA, Rocco JR. Central Venous Saturation: A Prognostic Tool in Cardiac Surgery patients. *Journal of Intensive Care Medicine* 2010;25(2) 111-116
- ¹⁷ Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, Kortgen A. Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):52-9.
- ¹⁸ Blazer F, Sander M, Simon M, Spies C, Habicher M, Treskatsch s, Mezger V, Schirmer U, Heringlake M, Wernecke KD, Grubitzsch H, Heymann C. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increases organ failure and long-term mortality: an observartional cross-sectional study. *Critical Care*. 2015;19:168.
- ¹⁹ Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016;5(1): 47-56.
- ²⁰ Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke KD, Sander M. Central venous-arterial pCO₂ difference identifies microcirculatory hypoperfusion in cardiac surgery patients with normal central venous oxygen saturation: a retrospective analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3), 646-655
- ²¹ Bouman LN, Boddeke HWGM, Muntinga JHJ. 2014. Leerboek medische fysiologie. *Uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum, Houten*.

-
- ²² Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiology*. 2006;72:597-604.
- ²³ Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000;89: 1317–1321.
- ²⁴ Silbert BI, Litton E, Ho KM. Central venous-to-arterial carbon dioxide gradient as a marker of occult tissue hypoperfusion after major surgery. *Anesth Intensive Care*. 2015;43(5):628-34
- ²⁵ Morel J, Grand N, Axiotis G, Bouchet JB, Faure M, Auboyer C, Vola M, Molliex S. High veno-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2016;30(6),783-89.
- ²⁶ Guinot PG, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference in Patients Undergoing Cardiac Surgery is Not Related to Postoperative Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1190-96.
- ²⁷ Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surgery*. 1999;16:9-13.
- ²⁸ Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthesia analgesia*. 2012;114(3) 640-651.
- ²⁹ Morin JF, Mistry B, Langlois Y, Ma F, Chamoun P, Holcroft C. Fluid overload after coronary bypass grafting surgery increases the incidence of post-operative complications. *World J of Cardiovasc Surg*. 2011;1(2):18-21
- ³⁰ Pradeep A, Rajagopalam S, Kolli HK, Patel N, Venuto R, Lohr J, Nader ND. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR proceedings in Int Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2:287-96.
- ³¹ Kuiper AN, Trof RJ, Groeneveld AB. Mixed venous O₂ saturation and fluid responsiveness after cardiac or major surgery. *J of Cardiothorac Surg*. 2013;8:189.
- ³² Giraud R, Siegenthaler N, Gayet-Ageron A, Combescure C, Romand JA, Bendjelid K. ScvO₂ as a marker to define fluid responsiveness. *J of Trauma injury, infection, and critical care*. 2011;70(4):802-7.