

De effectiviteit en toepasbaarheid van non-invasieve hemodynamische monitoring bij de IC-patiënt

J.M. Dieperink – van der Goot¹

Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn, afdeling Intensive Care
*IC-verpleegkundige - Circulation Practitioner i.o.*¹

Abstract

Achtergrond:

Invasieve hemodynamische monitoring (o.a. PiCCO; Pulse Contour Cardiac Output), is een effectieve methode om de circulatie te monitoren en wordt beschouwd als “standard-of-care” op de meeste Intensive Care Units (IC’s). Voor deze techniek is zowel een centraal veneuze als een arteriële katheter nodig.

Recent zijn niet-invasieve hemodynamische meettechnieken (o.a. ClearSight™) verschenen, waarbij men met behulp van een vingercuff de circulatie kan monitoren. Het is bij de aansturing van circulatietherapie nog onvoldoende duidelijk of het gebruik van deze technieken net zo veilig, makkelijk toepasbaar en betrouwbaar is als invasieve metingen.

Hypothese:

Bij hemodynamisch instabiele patiënten op de IC, die in aanmerking komen voor de PiCCO is ClearSight™ een minder geschikte methode om de hemodynamiek in te schatten.

Methode:

IC-patiënten werden in een prospectieve observationele studie aangesloten aan beide technieken. Aan de clinicus (intensivist of bekwaam IC-arts) werd bij opname, na 24 en na 48 uur gevraagd om de metingen voor, tijdens en na een fluid challenge uit te voeren en te interpreteren.

Resultaten:

In totaal werden 10 patiënten (6 mannen:4 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar geïncludeerd. Er werd geen significant verschil in gemeten circulatieparameters gevonden en er was ondanks het kleine aantal patiënten een redelijke correlatie tussen slagvolume variatie (SVV) en continue cardiac index (CCI) van beide technieken: zowel voor als tijdens de fluid challenge, toonden de SVV en CCI bij beide methoden een gelijke trend. De vingercuff van ClearSight™ werd door patiënten goed verdragen.

Conclusie:

Niet-invasieve hemodynamische meting middels vingercuff technologie lijkt in vergelijking met de meer invasieve technieken bij deze kleine groep IC-patiënten een veilige, makkelijk toepasbare en betrouwbare meetmethode te zijn bij het monitoren en bijsturen van de circulatie. Studies met een groter aantal patiënten zijn nodig om de onderzoeksresultaten beter te staven.

Setting

Het onderzoek is verricht binnen de Intensive Care (IC) van Gelre Ziekenhuizen locatie Apeldoorn. Gelre Ziekenhuizen is een topklinisch ziekenhuis, met een samenwerkingsverband binnen de STZ (Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen) met locaties in Apeldoorn en Zutphen.

Beide locaties hebben de beschikking over een IC voor volwassen patiënten. In totaal zijn er 16 bedden, allen met beademingsmogelijkheid.

Introductie

Bij de behandeling van shock is het essentieel de weefselperfusie te optimaliseren, om zodoende het aanbod van zuurstof aan de weefsels te bevorderen (DO_2). Naast het toedienen van zuurstof is circulatietherapie een van de belangrijkste middelen om het aanbod van zuurstof aan de weefsels te verbeteren.^(1.)

Het toedienen van intraveneuze vloeistoffen is een belangrijk onderdeel van de circulatietherapie. Aan de andere kant zal overvulling de beademingsduur (indien de patiënt beademd wordt) en mortaliteit doen toenemen.^(2.) Daarom is het belangrijk om vooraf te bepalen of de patiënt werkelijk baat zal hebben bij de infusie van vloeistof, met andere woorden of de patiënt 'fluid responsive' is. Daarnaast is het bevorderen van de contractiliteit van het hart een veel beproefde manier om de weefselperfusie te bevorderen.

Momenteel wordt op de Intensive Care in Gelre Ziekenhuizen door middel van transpulmonale thermodilutiemeting (Pulse Contour Cardiac Output) een inschatting gemaakt van de fluid responsiveness, de contractiliteit van het hart en de hoeveelheid longwater.

In de afgelopen jaren zijn er steeds betere niet-invasieve hemodynamische (HD) meettechnieken (waaronder ClearSight™) ter beschikking gekomen.^(3,4,5.)

Het grote verschil met de PiCCO is dat bij ClearSight™ de patiënt slechts aan een vingercuff aangesloten kan worden, zonder dat er centraal veneuze katheters of arteriële katheters nodig zijn. Met behulp van deze vingercuff techniek kan een continu pulse contour analyse(PCA)-meting verricht worden. De PCA-techniek maakt een inschatting van de cardiac output doordat het slag-voor-slag een analyse maakt van de arteriële drukcurve.

Het is onbekend of er een plaats is voor deze minder belastende vorm van hemodynamische monitoring bij de IC-patiënt.

Om hier meer duidelijkheid over te verkrijgen is onderzocht of de niet-invasieve methode veilig, makkelijk toepasbaar en betrouwbaar is op de IC van Gelre ziekenhuizen. In een enquête werd aan de clinicus bij opname, na 24 en na 48 uur gevraagd, de meetgegevens voor, tijdens en na een fluid challenge te interpreteren.

Probleemstelling

In theorie wordt er verwacht dat de ClearSight™ ten opzichte van de PiCCO een minder betrouwbare meting van de cardiac index geeft, omdat het alleen gebruik maakt van de pulse contour meting, terwijl de cardiac output meting door de PiCCO gevalideerd wordt middels de transpulmonale thermodilutie techniek, hetgeen beschouwd kan worden als een betrouwbare, maar ook invasieve manier van cardiac output monitoring ten opzichte van de vingercuff methode van ClearSight™.

Een ander nadeel van ClearSight™ is dat het, in tegenstelling tot de PiCCO, ook geen informatie verschaft over het extravasculair longwater en de preload van het hart. Bovendien is een meetmethode, zoals ClearSight™, welke alleen afhankelijk is van analyse van de contouren van de arteriële drukcurve een minder betrouwbare bepaling als er ook sprake is van hartritmestoornissen, (de CO/CI kan over- of onderschat worden). Tenslotte, is de PCA meer betrouwbaar bij gecontroleerde beademing met teugvolumina groter dan 8ml/kg geschat lichaamsgewicht.⁽⁶⁾ Vooral deze twee laatste voorwaarden (geen hartritmestoornissen, invasieve beademing met grote Vt) kunnen de toepasbaarheid van ClearSight™ op de IC bij de instabiele IC-patiënt bemoeilijken.

Doelstelling

Het in kaart brengen of niet-invasieve HD-monitoring met behulp van ClearSight™ bij de IC-patiënt toegevoegde waarde kan hebben bij de aansturing van de circulatietherapie.

Bepalen of en welke rol ClearSight™ binnen het huidige hemodynamisch protocol kan hebben.

Vraagstelling

Zijn de parameters van de niet-invasieve hemodynamische monitoring (ClearSight™) dermate veilig, makkelijk toepasbaar en dusdanig betrouwbaar om fluid responsiveness en contractiliteit van het hart mee te beoordelen bij patiënten op de intensive care?

Methode

IC-patiënten werden in een prospectieve observationele studie aangesloten aan PiCCO en ClearSight™ om inzichtelijk te maken of metingen van slagvolume variatie (SVV) en cardiac index (CI) overeenkomen tussen ClearSight™ en PiCCO. Tevens werd getracht om inzichtelijk te maken of beide methoden leiden tot dezelfde beslissingen ten aanzien van hemodynamische interventies.

Het onderzoek werd uitgevoerd op de Intensive Care Afdeling van Gelre Ziekenhuizen op de locatie in Apeldoorn bij hemodynamisch instabiele patiënten. De onderzoeksperiode was van maart tot augustus 2018.

Het streven was minimaal 15 patiënten te includeren. Met ClearSight™ gemeten waarden werden niet gebruikt voor het bijsturen van de behandeling van de patiënt. Daarvoor werd het vigerende hemodynamiek protocol (bijlage 3) in combinatie met PiCCO metingen (standard of care) gebruikt.

Vooraf had de clinicus middels een enquête (bijlage 2) aan de hand van de klinische beoordeling (basale HD-monitoring) aangegeven wat het vochtbeleid moest zijn en of hij/zij vond dat er gestart moest worden met vasoactieve medicatie.

Hierna werd gevraagd de fluid responsiveness te meten, middels een eenmalige fluid challenge bij opname T=0, na 24 uur T=24 en na 48 uur T=48. Dit door middel van 250 ml NaCl 0,9% met een drukzak toe te dienen in het geval er klinisch werd besloten tot vochttoediening en/of het ELWI <10 is na de 1e PiCCO meting. Zoals in het protocol hemodynamiek beschreven, is het tijdens de fluid challenge belangrijk bij te houden wat de procentuele toename van de cardiac index is. Er werd gevraagd om voor, tijdens en 5 minuten na de fluid challenge de maximale waarden die behaald werden in CI, SV en SVV gemeten met PiCCO en de CI, SV en SVV gemeten met ClearSight™ in te vullen.

Een toename van $\geq 15\%$ van de CI duidt erop dat de patiënt fluid responsive is. Na 24 uur (T=24) en na 48 uur (T=48) is wederom gevraagd om het stappenplan op te volgen en de bijbehorende vragen te beantwoorden.

Afhankelijk van de accuraatheid en of ClearSight™ minder belastend is voor de patiënt wordt gekeken welke rol ClearSight™ binnen het huidige hemodynamisch protocol kan krijgen.

Inclusiecriteria

Hemodynamische instabiele patiënten (die in aanmerking komen voor een PiCCO) en aan tenminste 2 van de volgende criteria:

- Hypotensie: acute daling van de systolische bloeddruk van meer dan 40-50 mmHg, of een systolische bloeddruk <90 mmHg of een MAP <60 mmHg zonder vasopressie.
- Slechte perifere perfusie: koude extremiteiten, verkleurde huid, lage PFI, mottling score > 2 .
- Acute oligurie: $<0,5$ ml/kg/uur.
- Lactaat >4 : ten gevolge van een gestoorde circulatie bij alle vormen van shock.
- ≥ 18 jaar

Exclusiecriteria

- Patiënten met perifeer vaatlijden aan de bovenste extremiteiten.
- Patiënten met een vasculitis in de voorgeschiedenis.
- Patiënten in diepe shock met doseringen vaso-pressoren (norepinefrine >0.5 mcg/kg/min).
- Patiënten met een incomplete arcus palmaris.

Statistische analyse

Voor de statistische analyse is Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago IL, USA, versie 25) gebruikt. Om de gegevens te analyseren is gebruik gemaakt van de Wilcoxon Signed Ranks Test.

Voor de scatterplot grafiek is gebruik gemaakt van Graphpad Prism versie 7.

Resultaten

In totaal werden tien patiënten waaronder zes mannen en vier vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar geïncludeerd in het onderzoek. Er waren drie patiënten met een abdominale sepsis, drie met een pneumosepsis, twee met een hypovolemische shock, één met pancreatitis en één patiënt met een out-of-hospital cardiac arrest (tabel 2). De APACHE II-score was 24 [17-27] en de SAPS-score was 52 [45-59].

Er waren geen significante verschillen in hemodynamische parameters (MAP, SV, SVV, CCI) gemeten tussen beide meettechnieken (tabel 3).

Voor, tijdens en na de fluid challenge was er ondanks het kleine aantal patiënten een gelijke trend tussen beide meetmethoden met betrekking tot het slagvolume variatie (SVV) en de continue cardiac index (CCI).

De vingercuff van ClearSight™ werd door patiënten goed verdragen.

Uit de enquêtes bleek dat bij 5 van de 10 patiënten de clinicus zijn of haar klinische blik heeft aangepast naar aanleiding van de statische meting van de PiCCO en laboratoriumuitslagen zoals een lactaat meting. Redenen om af te wijken van de klinische blik was een hoog longwater en hoge preload (2 patiënten), lactatacidose (1 patiënt), laag longwater (2 patiënten).

Tabel 1. Gegevens

Demografisch		
Geslacht	6	Man
	4	Vrouw
Leeftijd	74.0 [54.5 – 82.3]	
Scores		
APACHE	24 [16.8 – 26.8]	
SAPS	52 [45.3 – 58.8]	
Hemodynamisch		
Mean arterial pressure (MAP)	70 [60-77]	mmHg
Hartfrequentie	118 [112-134]	bpm
Lactaat	2.70 [2.05-4.58]	mmol/l
Centraal veneuze zuurstofsaturatie (ScVO2)	73.3 [67.8-77.3]	%
Opname indicatie		
Abdominale sepsis	N=3	
Hypovolemsische shock	N=2	
Pancreatitis	N=1	
Pneumosepsis	N=3	
Out of hospital cardiac arrest	N=1	

Data wordt weergegeven als mediaan en interkwartiel range [25-75 percentielen]

*Wilcoxon Signed Ranks Test, resultaten gepresenteerd als mediaan [IQR 25 – IQR 75]

Tabel 2. Hemodynamische parameters bij opname

	Clearsight™ (non invasief)	PiCCO (invasief)	p-waarde
MAP	71 [59-84]	66 [59-76]	0.499
SV	41.5 [32.0-55.8] N=8	57.50 [40.5-70.0] N=10	0.093
SVV	17.0 [14.5 – 24.0]	20.0 [17.8-27.0]	0.733
CCI	2.7 [2.0 – 3.2]	3.2 [2.8-4.5]	0.123

Tabel 3A. Het effect van een fluid challenge op de fluid responsiveness en contractiliteit bij opname (t=0)

T=0	Clearsight™ (non invasief)			PiCCO (invasief)		
	Voor FC	Tijdens FC	Na FC	Voor FC	Tijdens FC	Na FC
SVV	17.0 [14.5 – 24.0]	18.0 [13.0-25.0]	18.0 [16.0-25.0]	20.0 [17.8-27.0]	18.0 [12.5-25.5]	18.0 [15.0-27.0]
CCI	2.7 [2.0-3.2] N=8	3.1 [2.3-4.5] N=8	3.0 [1.8-4.0] N=8	3.2 [2.2-4.5] N=10	3.6 [3.1-5.9] N=9	3.8 [2.6-5.4] N=9

Data wordt weergegeven als mediaan en interkwartiel range [25-75 percentielen]

FC=Fluid Challenge

Tabel 3B. Het effect van een fluid challenge op de fluid responsiveness en contractiliteit na 24 uur (t=24)

T=24	Clearsight™ (non invasief)			PiCCO (invasief)		
	Voor FC	Tijdens FC	Na FC	Voor FC	Tijdens FC	Na FC
SVV	12.0 [10.5-16,5]	13-20	11-11	12.0 [8.3-22.3]	18-22	17-23
CCI	2.8 [1.9-3.8] N=8	1.7-3.5 N=2	1.6-3,4 N=2	3.8 [3.0-4.6] N=8	2.8-3.3 N=2	2.5-2.9 N=2

Data wordt weergegeven als mediaan en interkwartiel range [25-75 percentielen]

FC=Fluid Challenge

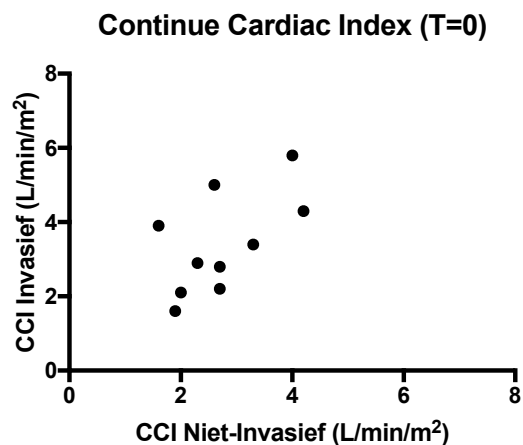
Tabel 3C. Het effect van een fluid challenge op de fluid responsiveness en contractiliteit na 48 uur (t=48)

T=48	Non-invasieve HD monitoring (Clearsight)			Invasieve HD-monitoring (PiCCO)		
	Voor FC	Tijdens FC	Na FC	Voor FC	Tijdens FC	Na FC
SVV	9.5 [7.5-13.3]	-	-	16.0 [10.0-21.5]	-	-
CCI	3.3 [2.8-4.6] N=6	-	-	3.4 [3.1-4.9] N=5	-	-

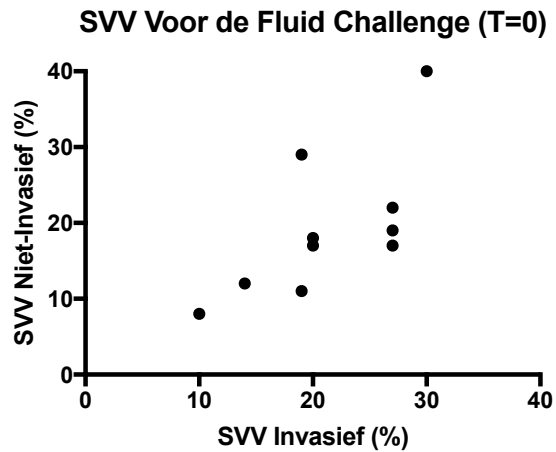
Data wordt weergegeven als mediaan en interkwartiel range [25-75 percentielen]

FC=Fluid Challenge

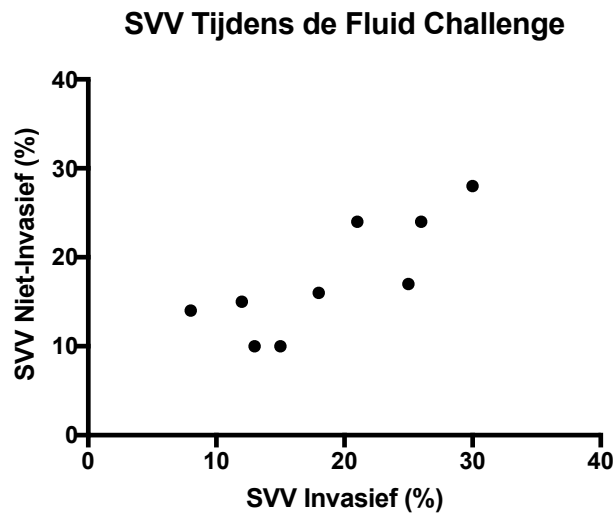
Figuur 1: Scatterplot Continu Cardiac Index (CCI)



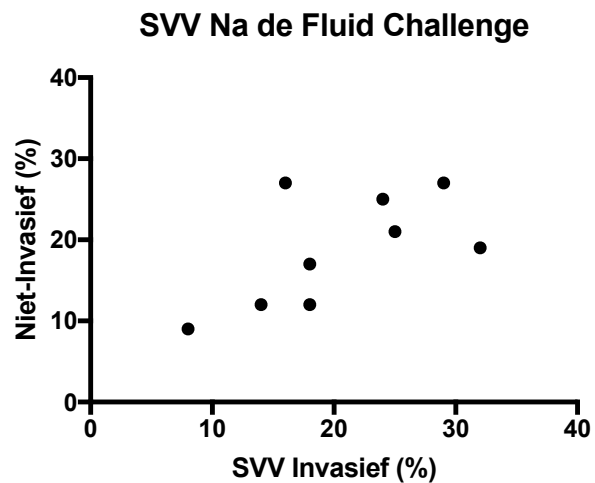
Figuur 2A: Scatterplot slagvolume variatie voor de Fluid Challenge op T=0



Figuur 2B: slagvolume variatie tijdens de Fluid Challenge



Figuur 2C: Correlatie slagvolume variatie vijf minuten na de Fluid Challenge



Discussie

In dit proof-of-principle onderzoek met tien patiënten is er aangetoond dat er door middel van pulse contour metingen van de arteriële drukcurve middels een vingercuff van ClearSight een goede inschatting gemaakt kan worden van de slagvolume variatie en continue cardiac bij IC-patiënten. De niet-invasieve vingercuff metingen van ClearSight correleren grotendeels met de meer gevalideerde pulse contour metingen van de PiCCO. De vingercuff werd goed verdragen door de meeste patiënten en is niet minder betrouwbaar dan de PiCCO metingen.

Uit de enquêtes valt te concluderen dat de overweging van de clinicus of de patiënt wel of niet fluid responsive is, vooral aan de hand van de statische metingen worden bepaald. Een verklaring hiervoor kan zijn dat men met deze meting vertrouwd is en van daaruit dan ook het beleid aanpast. Andere redenen om hiervan af te wijken was het lichamelijk onderzoek en het lactaat. De metingen van de ClearSight werden niet gebruikt om het beleid aan te passen, met name omdat de ClearSight metingen grotendeels overeenkwamen met de PiCCO metingen.

De klinische voordelen van niet-invasieve hemodynamische monitoring op basis van de vingercuff technologie zijn de snelle toepasbaarheid, aangezien het makkelijk aan te sluiten is en het is niet nodig een arteriële en/of veneuze katheter bij de patiënt in te brengen. Gezien deze voordelen lijkt er een plek voor de ClearSight™ bij de IC -patiënten waarvan je de hemodynamiek zou willen monitoren, maar het niet per se nog nodig is een centraal veneuze katheter te plaatsen. Men zou kunnen denken aan postoperatieve patiënten na een electieve abdominale buikoperatie zoals een electieve aorta abdominale aneurysma of een oesophaguscardiaresectie.

Beperkingen

Dit is een observationele studie, waardoor niet afgeweken kon worden van het vigerende hemodynamiek protocol. Hierdoor kon dan ook niet bij elke patiënt vulling toegediend worden, waardoor het aantal patiënten na 24 en 48 uur afnam.

Inclusie van minimaal 15 IC-patiënten is niet behaald. Factoren die daar een rol bij hebben gespeeld zijn de korte onderzoeksperiode en het beperkt aantal in het gebruik van ClearSight™ geschoolde IC-verpleegkundigen. Door een technische storing is de data van 3 geïnccludeerde patiënten verloren gegaan.

Tevens moet gemeld worden dat de enquêtes door de clinicus niet altijd volledig ingevuld zijn, waardoor redenen die ten grondslag lagen aan het aanpassen van de (circulatoire) therapie, niet goed te achterhalen zijn geweest.

Conclusie

De niet invasieve hemodynamische meting middels ClearSight™ lijkt in vergelijking met de meer invasieve techniek (PiCCO) bij deze kleine groep IC-patiënten een goed toepasbare en betrouwbare meetmethode te zijn bij het monitoren en bijsturen van de circulatie. Studies met een groter aantal patiënten zijn nodig om onze onderzoeksresultaten beter te staven.

Aanbevelingen

Om in kaart te brengen welke rol ClearSight™ binnen het huidige hemodynamisch protocol kan krijgen, wordt de aanbeveling gedaan in de toekomst een grotere studie op te zetten. Eveneens wordt de aanbeveling gedaan om ClearSight™ in te zetten bij minder ernstig zieke IC-patiënt om de toegevoegde waarde in de aansturing van circulatietherapie aan te tonen.

Voorwaarden om deze aanbeveling uit te voeren is het onderzoek verrichten bij een grotere populatie, meer geschoolde IC-verpleegkundigen en het verbeteren van de data verzameling gedurende een langere periode.

Dankwoord

Hierbij wil ik de gelegenheid nemen om dr. R. Birjmohun, dr. P. Spronk, dr. J. Hofhuis, T. Fiks, M. Flim, dr. H. van der Zaag te bedanken voor de waardevolle en inspirerende adviezen bij het tot stand komen van dit artikel.

Referenties

1. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. Crit Care Med. 1997 Jun;25(6):926-36.
2. Mitchell K, Carlbom D, Caldwell E, Learly P, Himmelfarb J, Hough C. Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock 2015. Ann Am Thorac Soc Vol 12,; 12:1837-1844
3. Takala J, Ruokonen E, Tenhunen J, Parviainen, Jakob S. Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: A multi-center randomized controlled trial. Critical Care 2011
4. Truijten J, Lieshout J, Wesselink W, Westerhof B. Noninvasive continuous hemodynamic monitoring 2011. Journal of Clinical Monitoring and Computation; 4: 267-78
5. Ameloot K, Palmers PJ, Malbrain ML. The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. Curr Opin Crit Care. 2015 Jun;21(3):232-9.
6. Reuter D, e.a., Cardiac Output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits and perspectives. Anesth Analg, 2010; 110(3):799-811

Bijlage 1

Rol Circulation Practitioner

Binnen Gelre ziekenhuizen bestaat geen specifieke functiebeschrijving voor Practitioners. Op de IC zijn al enkele jaren een Ventilation en Renal Practitioner werkzaam. De rol van de Circulation Practitioner is nieuw en moet nog vorm gaan krijgen. Daar ligt voor mij een ontzettend leuke uitdaging, waar ik enorm veel zin in heb.

Mijn doel is om specifieke kennis en vaardigheden op het gebied van patiëntenzorg, onderzoek, innovatie & ontwikkeling, deskundigheidsbevordering en kwaliteit van zorg te optimaliseren.

Uitdragen van kennis, o.a. door het geven van scholingen, zodat het kennisniveau op de IC wordt vergroot, met als doel de kwaliteit van zorg te verbeteren en het een gunstig effect heeft op de opnameduur.

Zorg

Als CP'er ben ik verantwoordelijk voor de (verpleegkundige) protocollen met betrekking tot de hemodynamiek. Het opstellen van nieuwe protocollen, aanpassen en up-to-date houden van huidige protocollen, maar ook het erop toezien dat protocollen worden toegepast worden belangrijke taken.

Als CP'er doorgrond ik het zorgproces met betrekking tot de hemodynamiek, maak knelpunten daarbij inzichtelijk en bespreek deze met de intensivist waarmee een bijdrage wordt geleverd aan het optimaliseren van de behandelstrategie.

Onderzoek

Om inhoudelijk op de hoogte te blijven, verdiep ik mij in vakliteratuur. Daarnaast lever ik een actieve bijdrage aan medisch en verpleegkundig onderzoek binnen de IC en -waar relevant en in het belang van de eigen IC- ook daarbuiten.

Innovatie en ontwikkeling

Ik ben verantwoordelijk voor het testen, introduceren en implementeren van nieuwe technieken en apparatuur. Advies en betrokkenheid bij (vervangings-)investeringen en aanschaf van materialen, evenals het hebben van nauwe contacten en de samenwerking met interne (o.a. Medische Technologie en I&T) en externe partijen (leveranciers, producenten maar ook andere IC's en collega CP'ers) zijn daarbij belangrijk.

Deskundigheidsbevordering

Het geven van (bij)scholingen en vaardigheidstrainingen, verzorgen van presentaties zowel intern als extern en bed-side teaching behoren tot mijn aandachtsgebied.

Ik ben voorzitter van de werkgroep hemodynamiek, welke bestaat uit verpleegkundigen van de Intensive Care en een intensivist.

Als CP'er zal ik het interpreteren van gegevens dusdanig ontwikkelen dat data voor gebruikers beter hanteerbaar worden en uiteindelijk de kwaliteit van de patiëntenzorg zal verbeteren.

Bijlage 2
Enquête onderzoek

START ONDERZOEK (DAG 0). STAP 1.

datum:

arts:

Basale HD Monitoring (De Klinische Blik), bij start van evaluatie (T=0)

Wilt u voordat u een PiCCO-meting verricht en de ClearSight™ aansluit aangeven wat het vochtbeleid moet zijn en vindt u dat er gestart moet worden met vasoactieve medicatie aan de hand van uw klinische beoordeling?

Basale HD Monitoring	Nulmeting (T=0)
Mottling score (0 t/m 5) zie bijlage 2 voor toelichting en een voorbeeld	
Bloeddruk (mmHg) + MAP	
Hartfrequentie (bpm) en ritme (SR, AF, Aflutter, etc.)	
Diurese (cc/uur)	
Lactaat (indien beschikbaar)	
ScVO2 (% , indien beschikbaar)	

Voor welke interventie zou u kiezen aan de hand van uw klinische beoordeling?

- ☐ vocht toedienen
- ☐ ontwateren
- ☐ start vasoactieve medicatie & welk middel start u dan?
- ☐ afbouwen of stoppen vasoactieve medicatie & welk middel gaat u als eerst afbouwen?.....
- ☐ nietsdoen en afwachten

Om welke redenen hebt u gekozen voor bovenstaande behandeling (meerdere redenen zijn mogelijk)?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

START ONDERZIOEK (DAG 0). STAP 2.**HD Monitoring (PiCCO en Clearsight™), bij start van evaluatie (T=0)**

Wilt u na de klinische beoordeling een PiCCO-meting verrichten en aangeven wat er moet gebeuren t.a.v. volumetherapie en het wel of niet starten van vasoactieve medicatie (nulmeting, T=0)?

De Clearsight™ (zie bijlage 1) ook meteen aansluiten en de variabelen in onderstaand tabel invullen. Start opdrachtenset Clearsight in Metavision onder tabblad studie.

PiCCO Variabelen	VOOR de eerste fluidchallenge	TIJDENS de eerste fluidchallenge	5 minuten NA staken fluidchallenge
Slagvolume, ml		n.v.t.	n.v.t.
Slagvolumevariatie (SVV), %			
MAP (mmHg)			
CVD			
Cardiac Index (CI)			
Intra thoracale bloedvolume index (ITBVI)		n.v.t.	n.v.t.
Globale eind diastolische volume index (GEDVI)		n.v.t.	n.v.t.
Extravasculair longwater index (EVLWI)		n.v.t.	n.v.t.
Clearsight variabelen	VOOR de eerste fluidchallenge	TIJDENS de eerste fluidchallenge	5 minuten NA staken fluidchallenge
Slagvolume, ml			
Cardiac index (CI)			

- ☐ vocht toedienen
- ☐ ontwateren
- ☐ start vasoactieve medicatie & welk middel start u dan?
- ☐ afbouwen of stoppen vasoactieve medicatie & welk middel gaat u als eerst afbouwen?.....
- ☐ nietsdoen en afwachten

Om welke redenen hebt u gekozen voor bovenstaande behandeling (meerdere redenen zijn mogelijk)?

- ☐ patiënt is fluid responsive
- ☐ patiënt is niet fluid responsive
- ☐ patiënt heeft vermoedelijk longoedeem (cardiogeen of non-cardiogeen)
- ☐ patiënt heeft hartfalen blijkend uit
- ☐ ik weet het niet, ik heb meer informatie nodig (bijv. echocardiografie)

Wil u dit toelichten?

.....

.....

.....

.....

Hierna is het belangrijk om na 8 uur (taak komt in PDMS) de vingercuff te wisselen (wijs-, middel- of ringvinger). Elke 2 uur stopt de vingercuff voor 5 minuten met meten. Indien de vingercuff > 8 uur om dezelfde vinger zit dan stopt de meting automatisch.

Na 8 uur wisselt de IC-verpleegkundige de vingercuff om een andere vinger en herstart de meting.

DAG 1. STAP 1. **datum:** **arts:**
Basale HD Monitoring (De Klinische Blik), na 24 uur (T=24)

Wilt u voordat u een PiCCO-meting verricht aangeven wat het vochtbeleid moet zijn en vindt u dat er gestart moet worden met vasoactieve medicatie aan de hand van uw klinische beoordeling?

	Meting na 24 uur (t=24)
Mottling score (0 t/m 5) zie pagina 9 voor toelichting en een voorbeeld	
Bloeddruk (mmHg) + MAP	
Hartfrequentie (bpm) en ritme (SR, AF, Aflutter, etc.)	
Diurese (cc/uur)	
Lactaat (indien beschikbaar)	
ScVO2 (% , indien beschikbaar)	

Voor welke interventie zou u kiezen aan de hand van uw klinische beoordeling?

- ☐ vocht toedienen
- ☐ ontwateren
- ☐ start vasoactieve medicatie & welk middel start u dan?
- ☐ afbouwen of stoppen vasoactieve medicatie & welk middel gaat u als eerst afbouwen?.....
- ☐ nietsdoen en afwachten

Om welke redenen hebt u gekozen voor bovenstaande behandeling?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

DAG 1. STAP 2.**HD Monitoring (PiCCO en Clearsight™), na 24 uur (T=24)**

Wilt u na de klinische beoordeling een PiCCO-meting verrichten en aangeven wat er moet gebeuren t.a.v. volumetherapie en het wel of niet starten van vasoactieve medicatie (nulmeting, T=24)?

Indien patiënt niet fluid responsive is, graag wel eerste kolom met parameters van de PiCCO en Clearsight invullen.

En de variabelen in onderstaand tabel invullen.

PiCCO Variabelen	VOOR de eerste fluidchallenge	TIJDENS de eerste fluidchallenge	5 minuten NA staken fluidchallenge
Slagvolume, ml		n.v.t.	n.v.t.
Slagvolumevariatie (SVV), %			
MAP (mmHg)			
CVD (mmHg)			
Cardiac Index (CI)			
Intra thoracale bloedvolume index (ITBVI)		n.v.t.	n.v.t.
Globale eind diastolische volume index (GEDVI)		n.v.t.	n.v.t.
Extravasculair longwater index (EVLWI)		n.v.t.	n.v.t.
Clearsight variabelen	VOOR de eerste fluidchallenge	TIJDENS de eerste fluidchallenge	5 minuten NA staken fluidchallenge
Slagvolume, ml			
Cardiac index (CI)			

- ☐ vocht toedienen
- ☐ ontwateren
- ☐ start vasoactieve medicatie & welk middel start u dan?
- ☐ afbouwen of stoppen vasoactieve medicatie & welk middel gaat u als eerst afbouwen?.....
- ☐ nietsdoen en afwachten

Om welke redenen hebt u gekozen voor bovenstaande behandeling (meerdere redenen zijn mogelijk)?

- ☐ patiënt is fluid responsive
- ☐ patiënt is niet fluid responsive
- ☐ patiënt heeft vermoedelijk longoedeem (cardiogeen of non-cardiogeen)
- ☐ patiënt heeft hartfalen, blijkend uit
- ☐ ik weet het niet, ik heb meer informatie nodig (bijv. echocardiografie)

Wil u dit toelichten?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

LAATSTE DAG (DAG 2). STAP 1.

Basale HD Monitoring (De Klinische Blik), na 48 uur (T=48)

Basale HD Monitoring	Meting na 48 uur (T=48)
Mottling score (0 t/m 5) zie bijlage 2 voor toelichting en een voorbeeld	
Bloeddruk (mmHg) + MAP	
Hartfrequentie (bpm) en ritme (SR, AF, Aflutter, etc.)	
Diurese (cc/uur)	
Lactaat (indien beschikbaar)	
ScVO2 (% , indien beschikbaar)	

Voor welke interventie zou u kiezen aan de hand van uw klinische beoordeling?

- ☐ vocht toedienen
- ☐ ontwateren
- ☐ start vasoactieve medicatie & welk middel start u dan?
- ☐ afbouwen of stoppen vasoactieve medicatie & welk middel gaat u als eerst afbouwen?.....
- ☐ nietsdoen en afwachten

Om welke redenen hebt u gekozen voor bovenstaande behandeling?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

LAATSTE DAG (DAG 2). STAP 2.**HD Monitoring (PICCO en Clearsight), na 48 uur (T=48)**

Wilt u na de klinische beoordeling een PiCCO-meting verrichten en aangeven wat er moet gebeuren t.a.v. volumetherapie en het wel of niet starten van vasoactieve medicatie (nulmeting, T=48)? Na deze meting is het onderzoek afgelopen. De Clearsight™ mag afgekoppeld worden. Wij danken u voor uw medewerking.

Indien patiënt niet fluid responsive is, graag wel eerste kolom met parameters van de PiCCO en Clearsight invullen.

PiCCO Variabelen	VOOR de eerste fluidchallenge	TIJDENS de eerste fluidchallenge	5 minuten NA staken fluidchallenge
Slagvolume, ml		n.v.t	n.v.t.
Slagvolumevariatie (SVV), %			
MAP (mmHg)			
CVD			
Cardiac Index (CI)			
Intra thoracale bloedvolume index (ITBVI)		n.v.t	n.v.t
Globale eind diastolische volume index (GEDVI)		n.v.t	n.v.t
Extravasculair longwater index (EVLWI)		n.v.t.	n.v.t
Clearsight Variabelen	VOOR de eerste fluidchallenge	TIJDENS de eerste fluidchallenge	5 minuten NA staken fluidchallenge
Slagvolume, ml			
Cardiac index (CI)			

- ☐ vocht toedienen
- ☐ ontwateren
- ☐ start vasoactieve medicatie & welk middel start u dan?
- ☐ afbouwen of stoppen vasoactieve medicatie & welk middel gaat u als eerst afbouwen?.....

Om welke redenen hebt u gekozen voor bovenstaande behandeling (meerdere redenen zijn mogelijk)?

- ☐ patiënt is fluid responsive
- ☐ patiënt is niet fluid responsive
- ☐ patiënt heeft vermoedelijk longoedeem (cardiogeen of non-cardiogeen)
- ☐ patiënt heeft hartfalen
- ☐ ik weet het niet, ik heb meer informatie nodig (bijv. echocardiografie)

Wil u dit toelichten?

.....

.....

- ⇒ Na 48 uur kan de Clearsight™ worden afgesloten, als de patiënt afgekoppeld is wordt de data 24 uur bewaard, tenzij er een nieuwe patiënt wordt aangesloten. Bij afsluiten van de patiënt graag een mail naar Joke, zij zal ervoor zorgen dat de data opgeslagen wordt. Theo Fiks en Thijs ten Kleij zijn ook op de hoogte van het opslaan van de data.
- ⇒ De blauwe map kunt u in het postvakje van Joke van der Goot leggen. Wij danken u voor uw inspanningen.

Bijlage 3
Medisch protocol Hemodynamiek

Hemodynamiek op de IC

auteurs: R.S. Birjmohun & P.E. Spronk, intensivisten

datum: 25-9-2016

revisie: 25-9-2018

Inhoud

1. Algemene Inleiding:

- Wanneer is een patient circulatoir bedreigd?

2. Hoe kunnen we de circulatie meten?

- Basale Hemodynamische Monitoring
- Geavanceerde Hemodynamische Monitoring
- Mogelijke indicaties voor transpulmonale- en pulmonale thermodilutie meting
- Afkoppelen geavanceerde hemodynamische monitoring

3. De Optimale Circulatietoestand

- Wat is een optimale circulatietoestand?
- Hoe optimaliseren we de circulatietoestand?
- Optimalisatie van de preload en fluid responsiveness bepalen
- De vier fasen van vloeistofresuscitatie
 - rescue fase
 - optimalisatie fase
 - herstelfase
 - ontwateringsfase
- Welke methoden hebben wij tot onze beschikking om de fluid responsiveness te bepalen?
 - Fluid challenge
 - Passive leg raising test
 - Eind-expiratoire occlusive test
 - PEEP/CVD test
 - Echocardiografie en volumestatus
 - Pulse pressure variation en systolic pressure variation

4. Types infuusvloeistoffen; eigenschappen en bijwerkingen

- Cardiale- en vasoactieve medicatie

5. Andere overwegingen met betrekking tot de circulatie

- Hoog volume-CVVH
- Diastolisch hartfalen en polsfrequentie afhankelijke CO
- Buikbeademing
- Veno-veneuze-ECMO en DECAP CO2 Remover

Algemene Inleiding

Bij een vitaal bedreigde patiënt is het noodzakelijk de hemodynamiek goed te kunnen monitoren. Vaak moeten deze patiënten op een bewaakte afdeling (CCU of een ICU) opgenomen worden. Met een (hetero)-anamnese en een goed uitgevoerd lichamelijk onderzoek kom je al een heel eind richting de diagnose van het onderliggende probleem. Bij de ernstig zieke patiënt is echter toch vaak aanvullend onderzoek nodig om een meer volledig beeld van de hemodynamiek te krijgen. Dit protocol poogt een leidraad te zijn voor de diagnostische en therapeutische overwegingen tijdens de fase van kritisch ziekzijn op de IC afdeling.

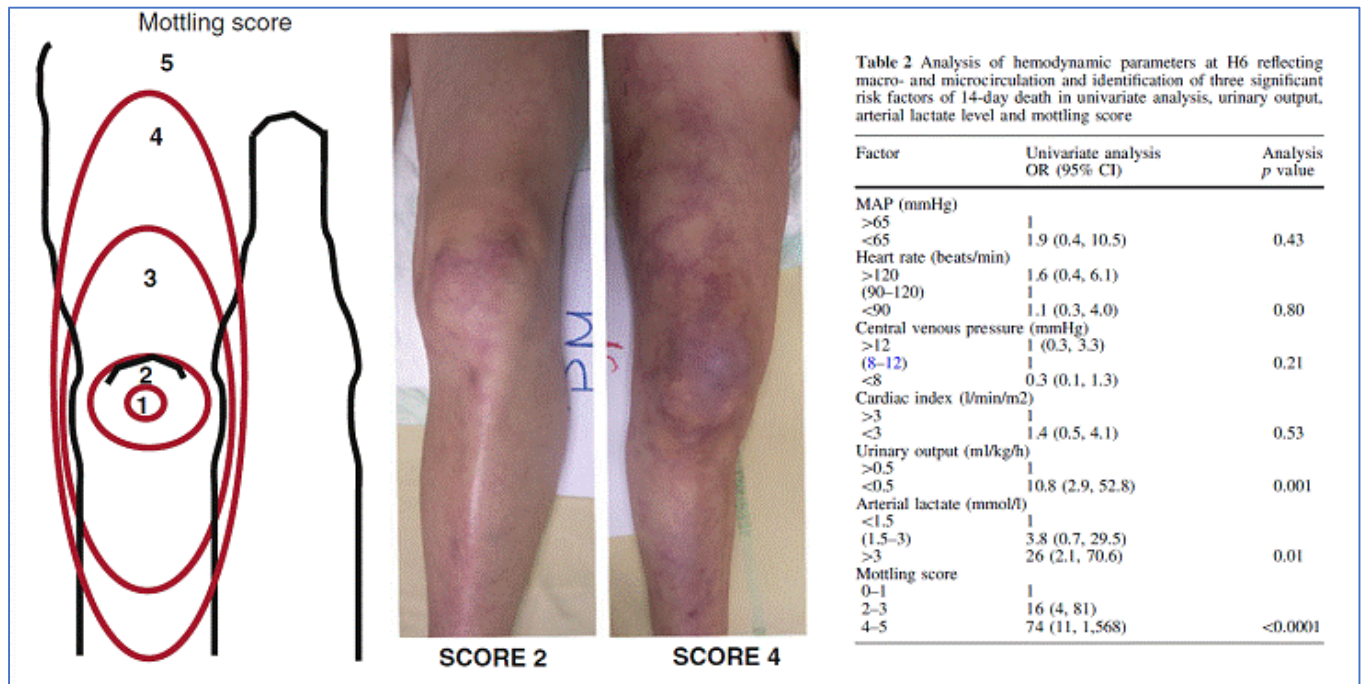
Wanneer is een patient circulatoir bedreigd?

Deze vraag is niet altijd gemakkelijk te beantwoorden, zeker als de pols en bloeddruk (nog) normaal zijn. Andere tekenen kunnen echter wijzen op shock, zoals koude acra of gemarmerde huid. De volgende alarmsymptomen dienen herkend (en onderkend) te worden:

- 1. Hypotensie;** gedefinieerd als een acute daling van de systolische bloeddruk van meer dan 40-50 mmHg, of een systolische bloeddruk < 90 mm Hg of een MAP < 60 mm Hg zonder vasopressie*).
- 2. Lactaat > 4.0 mmol/L;** tengevolge van een gestoorde circulatie (bijv. sepsis en alle vormen van shock). Andere oorzaken van een verhoogd lactaat zoals vitamine B deficiëntie, gebruik van metformine/HAART, post-cardiochirurgie, leverinsufficiëntie, toxisch bij ethanolen etc.) moeten worden uitgesloten. Hierbij dient men bedacht te zijn op een combinatie van laktaatverhogende processen.
- 3. Slechte perifere perfusie** (koude extremiteiten, verkleurde huid, lage pfi, mottling score>2, zie [Figuur 1](#)). Met name de Mottling score blijkt een goede voorspeller van mortaliteit bij sepsis te zijn.
- 4. Acute oligurie** (<0.5 ml/kg/uur).

** Bijv. Een 20 jarige patient zou een fysiologische bloeddruk van 85/55 mmHg kunnen hebben en pas bij een MAP van 45 mmHg klachten hebben, terwijl een 70 jarige patient met een slecht gereguleerde hypertensie waarschijnlijk geen klachten zal hebben als zijn/haar bloeddruk daalt van 190/95 naar 140/70 mmHg.*

Figuur 1. De Mottling score is goed bed-side toepasbaar en mogelijk een voorspeller voor sterfte bij septische shock



2. Hoe kunnen we de circulatie meten?

Vele vormen van (non)invasieve hemodynamische monitoring zijn beschikbaar op de IC afdeling. Voor het optimaliseren van de hemodynamiek wordt gebruik gemaakt van de volgende parameters.

Basale HD monitoring

Lichamelijk onderzoek: Koude acra, lage pfi, slechte perifere pulsaties, verminderde capillaire refill, gemarmerde huid (Mottling score), bradycardie, tachycardie en verwardheid.

Non-invasieve bloeddruk meting (NIBD), perifere saturatie meting, pulse-pressure variation op plethysmogram (onbetrouwbaar) en de diurese.

Geavanceerde HD monitoring

- Intra-arteriële bloeddruk meting (bij voorkeur in de art.radialis, wanneer de PICCO wordt gebruikt de art.brachialis/art.axillaris (22cm) of de art.femoralis (20 cm) gebruiken)
- Centraal veneuze saturatie (ScVO₂) gemeten in de v.subclavia of v.jugularis (meting in de lies is onbetrouwbaar); intermitterend of continu (Presep catheter)
- Centraal veneuze druk. De CVD meting wordt vooral gebruikt om dreigend RV falen of obstructieve shock op te sporen. De CVD (absolute waarde en trend) is niet geschikt om de volumestatus van een patiënt te beoordelen, ook niet om te voorspellen of een patient op infusie zal reageren
- Lactaat meting
- (Trans)pulmonale thermodilutie (PICCO of Swan-Ganz catheter)
- Berekende CI uit pCO₂ verschil tussen CVD en arterieel (methode van Cuschieri)
- Echocardiografie (TTE, TEE)(bijv. pompfunctie ventrikelhypertrofie, klepfunctie, wandbewegingsstoornissen, vegetaties etc).

- h) *Doptek (cardio-Q): via oesophagus probe continu CO/SVV/Peak velocity meten*
- i) *NICO (via de beademing met externe lus die intermitterend dode ruimte vergroot)*
- j) *Flow-track via de arteriële lijn*

Indicaties voor transpulmonale thermodilutie (PICCO):

- Ernstige sepsische shock, onvoldoende reagerend op gebruikelijke volume en vasoactieve therapie
- Cardiogene shock en alle post-reanimatie patiënten.
- ARDS, dubbelzijdige interstitiële longafwijkingen en longfibrose
- Het meten van het extravasculaire longwater bij bijv. failure to wean.
- onduidelijkheid over volumestatus of volume responsiviteit

Een thermodilutiemeting (Cardiac index, Globale Eind-diastolische Volume, Extravasculair longwater) is een statische meting en gebeurt minstens 1x per verpleegkundige dienst. Dit kan vaker worden uitgevoerd als dit noodzakelijk is om optimale volumestatus te bereiken in de initiële fase van het ziekteproces te evalueren. Deze waarden zijn ook bij boezemfibrilleren betrouwbaar te bepalen.

De slagvolume-variatie is daarentegen bij boezemfibrilleren altijd hoog en kan in die situatie niet gebruikt worden voor evaluatie van de volumestatus van de patiënt (zie verder voor volume responsiviteit en effecten op cardiac output).

De pulse contour analyse is een dynamische meting die continu “slag-voor-slag” de parameters berekend. De slagvolume-variatie (SVV) en/of pulse pressure variatie (PPV) zijn parameters voor fluid responsiveness en worden middels pulse contour analyse door de PICCO bepaald. Dat wil zeggen dat deze maten afhankelijk zijn van de polsslag en dus om die reden niet betrouwbaar zijn bij atriumfibrilleren/-flutter. In het geval van atriumfibrilleren kan je dus geen gebruik maken van de polsslag afhankelijke parameters die de pulse contour analyse aanlevert (pulse contour cardiac index, systemic vascular resistance, SVV en PPV), maar je kan wel een thermodilutiemeting doen.

NB: Bij verdenking op ernstige pulmonale hypertensie en/of RV falen kan een pulmonalis arterie katheter (PAC) of Swan Ganz (S-G) katheter worden ingebracht.

Evalueer dagelijks of de PICCO catheter nog noodzakelijk is. S-G catheter sowieso na maximaal 3 dagen verwijderen vanwege het risico op trombusvorming

Afkoppelen geavanceerde HD monitoring:

A) De PICCO is niet meer geïndiceerd bij de volgende situaties:

- Het beoogde doel waarvoor de PICCO is aangesloten is bereikt (bijv. herstel van de hemodynamiek, een succesvolle detubatie na ontwateren bij hoog EVLW, er geen twijfel bestaat over de volumestatus van de patiënt)
- Gedurende de afgelopen 24 uur de PICCO geen nieuwe informatie heeft verschaft of voor verandering in het beleid heeft gezorgd.

B) Intra-arteriële bloeddruk monitoring is niet noodzakelijk bij patiënten die niet behandeld worden met intraveneuze infusie van vasoactieve medicatie en die sinds 6 uur geen significante hypotensie hebben gehad. Frequentie bloedafnames kunnen een goede indicatie zijn om een arteriële lijn in situ te laten.

C) S-G catheter na maximaal 3 dagen verwijderen vanwege risico op trombusvorming. Oppassen bij patiënten die gepaced worden via de paceport van de S-G catheter; dan eerst een nieuwe pacedraad plaatsen als het nog nodig is.

D) continue ScVO₂ meting via Precep beëindigen als beoogde doelen bereikt zijn en de hemodynamische toestand van patiënt gestabiliseerd is

Wat is een optimale circulatietoestand?

Bij het gebruik van het algoritme voor optimale hemodynamiek zijn in principe de volgende streefwaarden van toepassing (de intensivist kan hier van afwijken):

- Mean Arterial Pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg (tenzij patiënt vooraf hypertensie had, in dat geval is een hogere streef MAP te prefereren. Uit een recente studie is gebleken dat een hogere streef MAP 80-85 mmHg versus 65-70 mmHg leidt tot een lagere noodzaak tot nierfunctie vervangende therapie. Op sterfte 28-dgn en 90-dgn was er echter geen verschil).

NB: Patiënten met een intra-cerebraal probleem kennen een andere behandeling; vaak worden dan veel hogere bloeddrukken geaccepteerd. Bij patiënten met een (geruptureerd) aneurysma of trauma kan er juist voor worden gekozen om een veel lagere MAP te accepteren op geleide van de kliniek.

- Hemoglobine ≥ 4.5 mmol/L (tenzij patiënt bekend is met cardiale ischemie of als er een extreem verlaagde SvO₂ is; dan streef Hb ≥ 6.0 mmol/L).
- Arteriële saturatie $\geq 92\%$ (met uitzonderingen van patiënten met een pulmonale voorgeschiedenis (COPD), in dit geval zal de streefsaturatie individueel bepaald worden)
- Centraal Veneuze Saturatie $\geq 70\%$ tenzij goede orgaanfuncties en normaal laktaat
- Daling van de laktaat concentratie met tenminste 20% per 4 uur tot laktaat $< 2,5$ mmol/l

Hoe optimaliseren we de circulatietoestand?

Als de circulatietoestand (ernstig) verstoord is, dan dienen een aantal stappen te worden overwogen:

1. Optimaliseren van de preload en fluid responsiveness bepalen

2. Optimalisatie van zuurstof aanbod aan de weefsels (DO₂)

3. Streven naar laag extravasculair longwater en voorkomen van excessief oedeem

Optimalisatie van de preload en fluid responsiveness bepalen

Het toedienen van intraveneuze vloeistoffen bij de behandeling van shock is één van de belangrijkste middelen om kritisch bedreigde patiënten in korte tijd te stabiliseren. Aan de andere kant zal overcorrectie de beademingsduur en mortaliteit doen toenemen. Daarom is het belangrijk te weten of een patiënt een goede preload heeft en “fluid-responsive” is. De preload is gedefinieerd als de eind-diastolische wandspanning van de ventrikel(s) die weer wordt bepaald door het eind-diastolisch volume en de stijfheid van de hartspier. Bij hypotensie is het belangrijk om een adequate preload na te streven. Dit kan primair worden bereikt door vloeistof resuscitatie. Echter om volume overload te voorkomen is het erg belangrijk om vooraf te bepalen of de patiënt ook werkelijk baat zal hebben bij de infusie van vloeistof (met andere woorden of diegene ‘fluid responsive’ is).

Het standaard geven van een grote hoeveelheid infuusvloeistof per 24 uur ("basis infuus > 2 liter") is niet gewenst. Als de patient niet "fluid-responsive" is, dan dient er in principe geen extra infuus te worden gegeven, maar desgewenst met vasopressiva de bloeddruk te worden verhoogd. Denk wel aan het eventueel actief openen van de microcirculatie (bv ketanserine of nitroglycerine) bij een patient met ernstige vasoconstrictie in het lichaam zoals bij een purpura fulminans, waardoor de afterload en preload zullen worden verlaagd en de patient wel weer "fluid-responsive" kan zijn.

In het algemeen kunnen wij **vier fasen van vloeistof resuscitatie** onderscheiden waaronder:

1. **Rescuefase.** De rescue fase kenmerkt zich vooral in een *acuut* ontstane (levensbedreigende) *shock* (Figuur 4-5). Het primaire doel van deze fase van de behandeling is gericht op het zo snel mogelijk herstellen van de shock (binnen minuten) middels vloeistof resuscitatie in de vorm van bolussen. Begin uiteraard met de "ABC" methode. Dus controleer de luchtweg, dien zuurstof toe en begin met 30 ml/kg crystalloiden snel toe te dienen. Zorg dat de patiënt goede veneuze toegang heeft. In het begin zijn 2 (groene) venflons voldoende. Na de rescue fase kan er altijd nog een centraal veneuze katheter geplaatst worden. Is de patiënt niet te prikken dan kan meestal een centraal veneuze catheter (CVC) in de vena femoralis worden geplaatst. In een latere stabielere fase kan dan een CVC in de vena subclavia of vena jugularis worden geplaatst. Blijft de patiënt in shock en is er geen veneuze toegang mogelijk dan kan in uitzonderingsgevallen voor een botnaald (tuberositas tibiae) worden gekozen. Bij een septische shock is er een contra-indicatie voor colloïden. Derhalve zal op een IC vaak gebruik worden gemaakt van crystalloïden. Verder moeten sowieso bloedkweken (en evt. overige kweken) worden afgenomen, omdat het niet altijd in het begin duidelijk is of er sprake is van sepsis.
2. **Optimalisatiefase.** Tijdens de optimalisatie fase (uren) is het acute levensgevaar geweken en is de shock deels of geheel gecompenseerd. Het hemodynamisch evenwicht is echter wankel en het gevaar bestaat dat de patiënt makkelijk decompenseert. Het primaire doel van de optimalisatie fase is streven naar een *optimale weefseloxygenatie* door de fluid responsiveness, cardiac output en het extravasculair longwater goed in de gaten te houden.

De weefseloxygenatie kunnen wij bevorderen door o.a. het zuurstofaanbod (DO₂) te verhogen. Het zuurstofaanbod (DO₂) is gedefinieerd als cardiac output X de arteriële zuurstofconcentratie (= hemoglobine x arteriële saturatie). Elk van deze 3 parameters kan deels geoptimaliseerd worden. Een adequate hemoglobineconcentratie en arteriële zuurstofsaturatie is een vereiste op de arteriële zuurstofconcentratie te optimaliseren. De cardiac output wordt enerzijds bepaald door de hartfrequentie en anderzijds door het slagvolume, welke afhankelijk is van preload, myocardiale contractiliteit en afterload.

De centrale veneuze zuurstofverzadiging (ScvO₂) geeft een weerspiegeling van de balans tussen zuurstofaanbod en -verbruik. Anders gezegd, het is een maat voor de zuurstofextractie. De *gemengd* veneuze zuurstofsaturatie moet in de arteria pulmonalis worden gemeten, hetgeen een Swan Ganz katheter vereist. Als surrogaat kan de *centraal* veneuze zuurstofverzadiging (ScvO₂) dienen, waarbij men zich moet realiseren dat deze niet gelijk is aan de gemengd veneuze zuurstofverzadiging. De centraal veneuze saturatie kan worden gemeten in de vena cava superior of het rechteratrium. Er zijn aanwijzingen dat het toepassen van een '*goal directed therapy*', waaronder het streven naar een ScvO₂ ≥ 70%, de prognose verbetert bij septische shock. In Apeldoorn worden naast volumeinfusie, vasopressoren ook inodilators (milrinone) en vaatverwijders gebruikt om zo snel mogelijk een O₂-schuld op te heffen en een optimale microcirculatorische perfusie te bereiken. De kunst is de vaatverwijders en andere vaso-activa weer af te bouwen zodra de gedefinieerde hemodynamische doelen bereikt zijn.

Immers, handhaven van vaatverwijders na stabilisatie van de patiënt zal leiden tot extra oedeemvorming en een verlenging van de IC behandelduur.

Naast het bevorderen van het zuurstofaanbod (DO₂), kan de weefseloxygenatie ook worden bevorderd door het verminderen van de zuurstofbehoefte (VO₂). Pijn, agitatie en verhoogde lichaamstemperatuur alsmede een sterk verhoogde ademarbeid verhogen de behoefte aan zuurstof. Een adequate behandeling van deze elementen is een essentiële stap in het optimaliseren van de balans tussen zuurstofvraag en -aanbod. Adequate pijnstilling is de eerste stap alvorens men overgaat tot het gebruik van sedativa (zie protocol: Analgesie en sedatie).

Een sterk verhoogde zuurstofvraag door toename van de ademarbeid kan effectief behandeld worden met mechanische ondersteuning van de ademhaling (bij voorkeur non-invasief). Met name bij acute linkerventrikel dysfunctie (astma cardiale) kan dit een zeer effectieve interventie zijn. Let hierbij op dat door een positieve druk in de thorax de veneuze terugvloed naar het hart (preload) kan afnemen waardoor het slagvolume (en dus de bloeddruk) sterk kan dalen. Optimaliseren van de preload voordat overgegaan wordt op mechanische ondersteuning is dan ook essentieel (ook bij de cardiale patiënt is frequent een fluid challenge hiervoor noodzakelijk).

Bij sterk verhoogde lichaamstemperatuur (>42 °C) dient de patiënt actief te worden gekoeld tot een temperatuur onder de 40 °C. Vanzelfsprekend dient de oorzaak bestreden te worden.

Bij patiënten in een diepe shock zal vaak na optimalisatie van de preload en weefseloxygenatie een stabilisatiefase of consolidatiefase optreden.

Tijdens deze fase is het raadzaam de hemodynamiek middels geavanceerde technieken te evalueren (bijv. echocardiografie en/of transpulmonale thermodilutie). Een transthoracale echocardiografie kan snel informatie geven over de kamerfunctie, pericardeffusie, vullingstoestand van de kamers en de vena cava. Voor gedetailleerde beelden kan aan de cardioloog worden gevraagd een transoesophageale echocardiografie te verrichten. Denk ook aan het maken van een ECG en het afnemen van hartenzymen. Patiënten met een septische shock hebben vaak een secundair (type 2) acuut coronair syndroom.

3. **Herstelfase.** Tijdens deze fase is de patiënt niet meer in shock en verkeert de patiënt in een zogenaamde steady state toestand, waarbij het toedienen van intraveneuze vloeistoffen alleen nodig is bij excessief verlies van vocht (bijv. renaal, gastro-intestinaal of insensibel verlies). Er wordt gestreefd naar een normaal tot laag extravasculair longwater. Soms zijn zeer grote hoeveelheden volume noodzakelijk alvorens de inflammatiefase onder controle komt, bijvoorbeeld bij een septische shock. Denk aan albumine infusie om de intravasculaire colloid osmotische druk (COD) niet te veel te laten dalen. In Apeldoorn wordt een infusiegrens van 16 g/l gehanteerd). In deze periode die meestal enkele dagen duurt zal ook het extravasculair longwater ten gevolge van volume resuscitatie en capillaire lek zijn verhoogd. Een verhoogd extravasculair longwater > 10 is een belangrijke risicofactor voor sterfte. Uit studies is gebleken dat het vroegtijdig verlagen van het extravasculair longwater middels diuretica of nierfunctievervangende therapie, de beademingsduur en de opnameduur op de IC verkort. Het optimale moment waarop de fase van noodzakelijke volumetherapie overgaat naar de consolidatiefase en vervolgens de ontwateringsfase is bij iedere patiënt anders en mede afhankelijk van het onderliggende ziekteproces. Om het omslag moment zo snel mogelijk te herkennen zal de intensivist veelvuldig (minstens eenmaal per dienst) de fluid responsiveness moeten bepalen. Er zijn meerdere manieren om de fluid responsiveness te meten (zie Tabel 1 en [Figuur 2](#)).

4. **Ontwateringsfase.** Tijdens de ontwateringsfase (dagen tot weken) zal het mogelijk zijn de vasoactieve medicatie af te bouwen. In deze fase is een duidelijk gunstig effect van ontwateren op de circulatie en respiratie merkbaar. Een wakkere patient heeft meer autonome activatie en daarmee een betere vaattonus, essentieel in deze herstelfase. Patiënten in een gesedeerde toestand houden gedurende de gehele dag dient dan ook zo veel mogelijk te worden vermeden. Houd ook rekening met andere problemen zoals: hypernatriemie, hyperchloremische acidose en een contractiealkalose en handel naar bevinden.

Tabel 1. Interpretatie PiCCO data

Preload Markers: ITBVI en GEDVI	Cardiac Index	EVLWI	Interventies die je moet overwegen
Laag	Normaal of verhoogd	Hoog	Vocht onttrekken voor betere respiratoire functie
Laag	Normaal of verhoogd	Laag	Volume therapie voor betere weefsel perfusie
Laag	Laag	Hoog	Voorzichtig vocht onttrekken in combinatie met vasoactiva op geleide van de SVR en therapie effect
Laag	Laag	Laag	Volume therapie
Hoog	Normaal of verhoogd	Hoog	Vocht onttrekken voor betere respiratoire functie
Hoog	Normaal of verhoogd	Laag	Observeren
Hoog	Laag	Hoog	Voorzichtig vocht onttrekken in combinatie met vasoactiva en inotropica op geleide van de SVR en therapie effect
Hoog	Laag	Laag	Vasoactiva en inotropica op geleide van de SVR en therapie effect

Welke methoden hebben wij tot onze beschikking om de fluid responsiveness te bepalen?

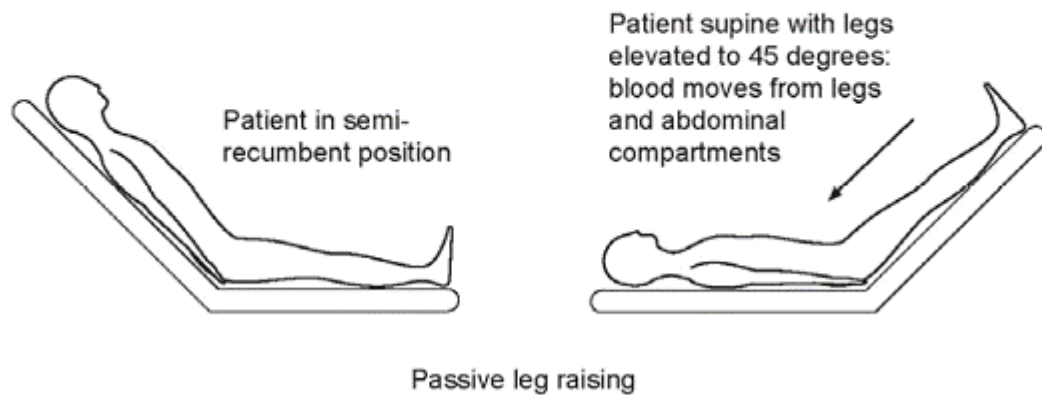
Fluid challenge:

Een eenvoudige manier om een inschatting van de actuele preload te maken, is door een fluid challenge te verrichten d.w.z. 500 ml crystalloïden in 15 minuten toe te dienen. Een CO en/of SV toename van tenminste 15% duidt erop dat de fluid challenge herhaald kan worden. Als de CO en/of SV echter niet toeneemt is het toedienen van meer volume niet zinvol. Andere surrogaat parameters voor fluid challenge zoals bloeddruk en CVD zijn niet betrouwbaar, er dient echt naar een verandering in cardiac output te worden gekeken.

Passive leg raising (PLR):

Een alternatief voor een fluid challenge is het verrichten van een 'passive leg raising' test. Wanneer bij een liggende patiënt de benen met 45 graden worden verhoogd gedurende 1 minuut, vind een autotransfusie naar het hart plaats. Als het slagvolume met tenminste 15 % stijgt zal de patiënt reageren op de infusie van vloeistof. Denk er om dat alleen de benen optillen niet voldoende is; ook het bovenlichaam dient dan horizontaal te worden gepositioneerd.

PASSIVE LEG RAISE MANOEUVRE



Eind-expiratoire occlusie test:

Bij een volledig kunstmatig beademde en goed gesedeerde patiënt kan de fluid responsiveness geschat worden door een eind-expiratoire-occlusie test te verrichten (gedurende 15 seconden). Met behulp van de expiratoire hold-knop, wordt de ventilatie op het einde van een expiratie gestopt (15 seconden). De laatste 5 seconden (dan wordt het maximale effect bereikt) wordt het effect op de arteriële bloeddruk of indien beschikbaar pulse-pressure variation en cardiac index (pulse contour) gemeten. Het principe hierachter berust op het feit dat veranderingen in de intrathoracale druk door de cycli van de beademingsmachine bij inspiratie en expiratie de veneuze return en dus ook de preload en cardiac output beïnvloeden. Zo zal een expiratoire hold zoals ook gebruikt wordt om de intrinsieke PEEP te meten kunnen functioneren als een soort fluid challenge. Met andere woorden als de pulse-contour cardiac index (PCCI) met minimaal 5% zou stijgen in de laatste 5 seconden van een expiratoire hold van 15 seconden zal de patiënt hoogst waarschijnlijk fluid responsive zijn. Nadelen van deze methode zijn dat het niet toegepast kan worden wanneer de drive om spontaan te ademen bij de patiënt te groot is (Monnet et al.). Er zal vaak verslapping en/of diepe sedatie nodig zijn om deze test goed uit te kunnen voeren.

De PEEP-CVD test:

Een andere manier om fluid responsiveness wat gelijkenissen vertoont met de eind-expiratoire occlusie test is de PEEP geïnduceerde CVD stijging bij beademde patiënten (Geerts et al.). Diverse studies hebben aangetoond dat een statische CVD meting geen goede maat voor de volume status is. Daarentegen kunnen veranderingen in de CVD over de tijd een redelijke inschatting geven over de vullingstoestand van een patiënt als deze gerelateerd worden aan de ademhaling. In een eerdere onderzoek bij hartchirurgie patiënten hebben onderzoekers aangetoond dat een verhoging van de PEEP met 10 cm H₂O gedurende 5 minuten de CVD doet toenemen, terwijl de cardiac output, afneemt. Een CVD toename van meer dan 2 cm H₂O had een hoge voorspellende waarde voor fluid responsiveness. Deze test heeft als voordeel dat het ook uitgevoerd kan worden bij patiënten die niet-gecontroleerd beademd worden en is onafhankelijk van een minimale streef teug volume van 8 ml/kg. Potentiele nadelen van deze test zijn het optreden van ernstige bloeddrukdalingen door de PEEP fors te verhogen, hoewel dit in de praktijk zelden optreedt. Bij patiënten met obstructief longlijden (bijv. asthma en COPD) moet men bedacht zijn op het bestaan van intrinsieke PEEP en door de PEEP met 10 cmH₂O bij deze patiënten te verhogen is er een risico op dynamische hyperinflatie bij deze groep patiënten.

Echocardiografie en volume status:

Met behulp van echocardiografie is de volume status van de patiënt nauwkeurig te bepalen. Er kan gekeken worden naar de volgende parameters:

- a. De variatie van de diameter van de vena cava inferior (VCI) gedurende de respiratie cycli. De vena cava inferior collabeert bij een normale vullingstoestand circa 50% tijdens inspiratie. Een VCI collaps <50% past bij overvulling, terwijl een collaps >50% meer bij ondervulling past.
- b. De diameter van de vena cava inferior is normaal tussen de 1.5 tot 2.5 cm (gemeten vanaf 3 cm vanaf het rechter atrium).
 - VCI <1 cm bij trauma patiënten heeft een hoge voorspellend ewaarde voor hemorhagische shock
 - VCI <1.5 cm past bij ondervulling
 - VCI >2.5 cm past bij overvulling

Andere methoden om de volume status te bepalen middels echocardiografie zijn: door de aorta-cavale index te bepalen en het meten van de distensibility index.

Pulse Pressure Variation en Systolic Pressure Variation:

De fluid responsiveness (= de vraag of de cardiac output zal toenemen bij een fluid challenge) kan ook vastgesteld worden door naar de pulse pressure variation (PPV > 13%) en de systolic pressure variation (SPV >10%) te kijken. Deze meting is onbruikbaar bij patiënten met BF en frequente extrasystoles. Dit kan echter het meest betrouwbaar worden toegepast als de patiënt gecontroleerd wordt beademd met Vt van tenminste 8 ml/kg. Het principe hierachter berust op het feit dat veranderingen in de intrathoracale druk door de beademingsmachine de veneuze return en dus indirect de cardiac output beïnvloeden. Deze variaties in intrathoracaledruk zorgen dus ook voor een grotere variatie in CO bij hypovolemie, aangezien het hart dan op de stijgende lijn van de Frank-Starling curve is ([Figuur 2](#)). Veranderingen in SPV zijn minder sensitief en specifiek in vergelijking met de PPV.

NB: Er zijn veel parameters die beïnvloed worden door hypovolemie cq. inadequate preload, maar waarbij omgekeerd een verandering lang niet altijd wijst op onvoldoende vulling, bijvoorbeeld arteriële bloeddruk, diurese, cardiac output of wedge druk. Gebruik deze parameters nooit afzonderlijk om een uitspraak over de vullingstoestand te doen.

TABEL 2. Verschillende methodes om fluid-responsiveness te bepalen

	Hoe uitvoeren?	Voordeel	Nadeel/Beperkingen
Fluid Challenge	Een zak crystalloïden á 500 ml in 15 minuten toedienen en het effect op de CO en/of SV beoordelen. Bij een toename van 15% zal de patiënt fluid responsive zijn.	Eenvoudig en snel.	Mogelijk toename volume overload.
Passive leg raising test	Patiënt plat-leggen en de benen met 45 graden verhogen gedurende 1 minuut en het effect op de CO beoordelen. Bij een toename van 15% zal de patient fluid	Eenvoudig en snel. Effect van autotransfusie is tijdelijk. Er wordt een tijdelijke interventie uitgevoerd om de volume status te meten. Indien geen effect op de circulatie, is de interventie	Geen nadelen. Uiteraard niet goed toepasbaar bij sommige vaatchirurgische patiënten of na (partiële) amputatie.

	responsive zijn.	omkeerbaar en zal niet lijden tot volume overload.	
Eind-expiratoire occlusie test	De expiratoire hold-knop, gedurende 15 seconden inhouden en de laatste 5 seconden het effect op de arteriële bloeddruk of indien beschikbaar PPV en PCCI beoordelen. Bij een toename van 5% zal de patiënt fluid responsive zijn.	Eenvoudig en snel. Tijdelijk effect op de circulatie.	Kan alleen bij volledig beademde patiënten. Vaak verslapping en diepe sedatie noodzakelijk i.v.m. ademdrive.
PEEP-CVD test	De PEEP met 10 cm H ₂ O gedurende 5 minuten ophogen en het effect op de CVD beoordelen. Als de CVD > 2 cm H ₂ O toeneemt zal de patiënt fluid responsive zijn.	Eenvoudig. Kan ook bij patiënten die niet-gecontroleerd worden beademd. Is onafhankelijk van het teug volume	Alleen bij volledig beademde patiënten. Maximale effect pas na 5 minuten bekend, maar vaak ook al sneller duidelijk. Cave bloeddrukdalingen.
Echocardiografie van de vena cava inferior	Het meten van de variatie van de diameter van de VCI gedurende de respiratie cycli	De transthoracale benadering is niet invasief en geeft snel een goede indruk van de volume status.	Matige vensters bij obese patiënten bij een transthoracele benadering. Vereist goede echo skills van de specialist
PPV en SPV	Bij een PPV > 13% en een SPV >10% zal de patiënt fluid responsive zijn.	Meest betrouwbaar als de patiënt gecontroleerd wordt beademd met een teug volume van tenminste 8 ml/kg.	BF en/of aritmieën

Verschillende soorten infuusvloeistoffen

Bij de keuze van resuscitatie vloeistoffen moet gelet worden op het soort (crystalloïden vs colloïden, fysiologisch zout vs. gebalanceerde oplossingen), de hoeveelheid (bijv. optimaliseren preload en fluid responsivens en het beperken van interstitieel oedeem), de indicatie, contra-indicaties, toxiciteit (bijv. hyperchloremie) en de kosten (Tabel 3).

Fysiologisch zout (NaCl 0.9%), wordt “fysiologisch” genoemd, maar is dat in werkelijkheid niet. In plasma is de chloor concentratie circa 100 mmol/l, terwijl de concentratie chloor in fysiologisch zout 154 mmol/l is. Met een natrium concentratie van 140 mmol/l in plasma en 154 mmol/l in fysiologisch zout heeft fysiologisch zout een lage zogenaamde “strong ion difference” (SID*) van 0. Derhalve, zal forse resuscitatie met fysiologisch zout in de meeste gevallen leiden tot een hyperchloremische metabole acidose. Uit experimenteel en klinisch observationeel onderzoek is gebleken dat een hyperchloremische acidose respectievelijk, de renale perfusie vermindert alsmede bijdraagt aan een hogere mortaliteit en een hogere incidentie van postoperatieve nierfunctiestoornissen en nierfunctieervangende therapie (McKluskey et al.). Bovendien zijn er aanwijzingen dat gebalanceerde oplossingen een lager risico op nierfunctiestoornissen en mortaliteit hebben ten opzichte van fysiologisch zout (Shaw et al). Gezien de hoge kosten van gebalanceerde oplossingen, is Ringer’s lactaat een goed alternatief (chloride-arme oplossing) ter voorkoming van een hyperchloremische acidose.

Het gebruik van hydroxyethyl starch (HES) is niet geïndiceerd bij patiënten met sepsis of patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van nierfunctiestoornissen. In het algemeen wordt bij patiënten met sepsis en risicofactoren voor een acute kidney injury (AKI) het gebruik van andere colloïden ontraden. Dat is dus feitelijk in alle gevallen bij IC patiënten.

TABEL 3. Eigenschappen infuusvloeistoffen

	pH	SID* (mmol/l)	Osmolariteit (mosmol/l)	Natrium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Kalium (mmol/l)	Calcium (mmol/l)	Glucose (g/l)	Lactaat (mmol)
Ringer's lactaat	5.0 - 7.0	27	278	131	111	5	2	-	29
NaCl 0.45%/glucose 2.5%	3.5 - 6.5	0	293	78	78	-	-	25	-
NaCl 0.9%	5.5	0	308	154	154	-	-	-	-
NaCl 2.5%		0		428	428	-	-	-	-
Glucose 5%	4.2	-	278	-	-	-	-	50	-

**SID=Strong Ion Difference (normaal 40-42 mmol/l). Dit is het verschil tussen [Na+K+Mg+Ca] en [Chloor]. Hoe lager de SID hoe lager de pH van de oplossing. *Voor een gedetailleerd uitleg m.b.t. SID en Stewart's approach verwijzen wij naar het protocol zuur-base en elektrolyt stoornissen.*

Cardiale en vaso-actieve medicatie op de IC

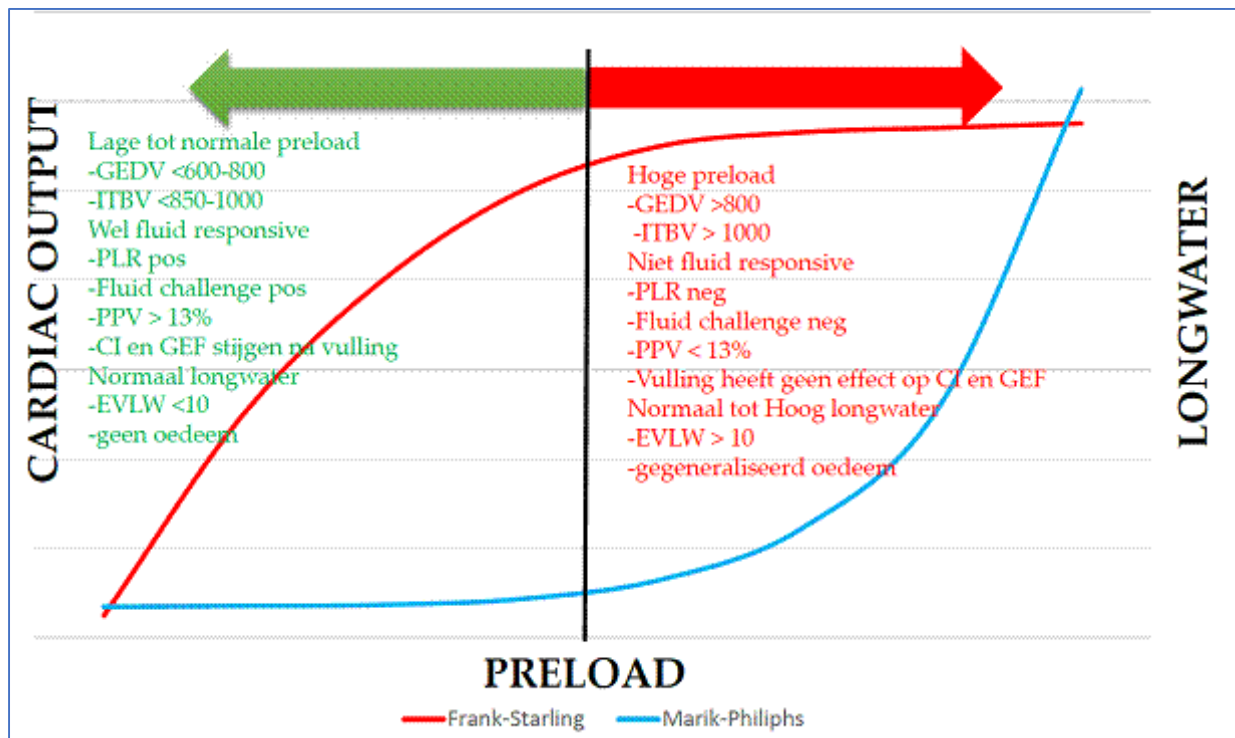
In het algemeen worden vasoactieve middelen toegediend via een centraal veneuze katheter. In extreme noodgevallen kunnen alle middelen kortdurend via een goed lopend perifeer infuus met daarop een basisinfuus van tenminste 250 ml/uur worden toegediend. Binnen 1 minuut kan echter een lieslijn worden geplaatst, wat altijd zo snel mogelijk dient te geschieden vanwege de risico's op weefselnecrose bij toediening van vasopressieve middelen via een perifere lijn. In de [appendix](#) worden de werking van een aantal in Apeldoorn gebruikte vaso-actieve middelen beschreven.

Andere overwegingen met betrekking tot de circulatie:

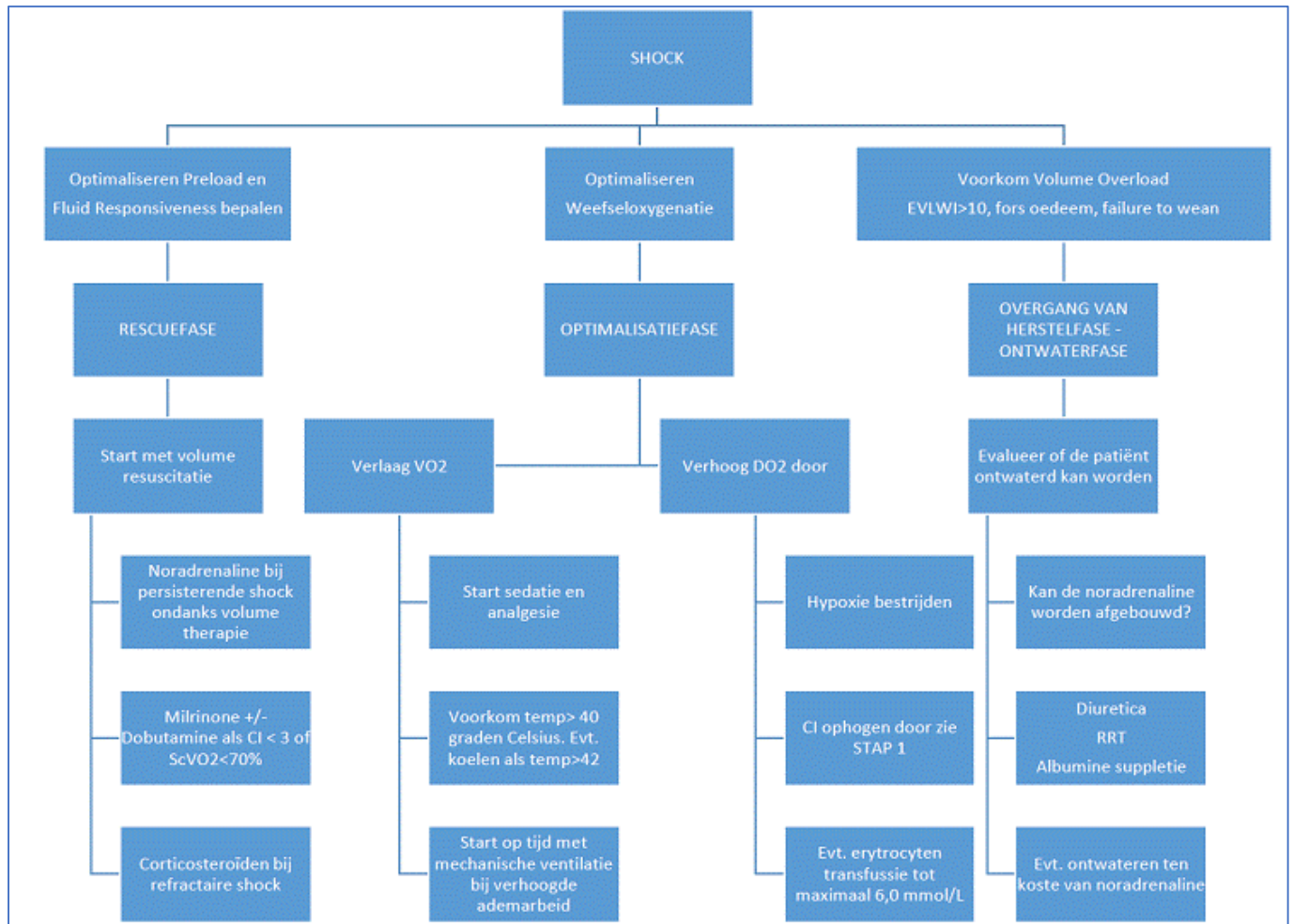
- **HV-CVVH:** snel de negatieve bufferbalans corrigeren met stabilisatie van circulatie. Soms is 1 apparaat niet voldoende; overweeg dan een 2^e machine aan te sluiten om snel de bufferbalans te normaliseren. In principe maximaal 6 uur HV-CVVH toepassen, eventueel langer als de bufferbalans nog niet op orde is.
- **Diastolische dysfunctie:** Bij veel oudere patiënten is er sprake van diastolische disfunctie. Hierbij is de isovolumetrische relaxatie van de hartspier en vroege diastolische vulling (compliance myocard) van de linker ventrikel verstoord. In principe is medicamenteuze behandeling met calciumantagonisten en bètablokkers bij uitstek geschikt bij de behandeling van diastolische dysfunctie. Dat betreft echter poliklinische patiënten. Op de IC zijn de negatieve inotrope effecten van deze middelen ongewenst. Daarom wordt gekozen voor "*fosfo-diesterase remmers*" zoals milrinone en/of "*calcium-sensitizers*" zoals levosimendan. Kortdurende infusie van beta-adrenerge middelen zoals dobutamine en isoprenaline hebben een gunstig effect op de vroeg-diastolische relaxatie. Echter, door toename van de hartfrequentie die men bij deze middelen ziet, kan er een ongunstig effect optreden op de diastolische functie, zodat bij deze patiënten deze medicatie met voorzichtigheid moet worden toegepast. Een streefpols van maximaal 90/min bij een bradycardie moet voldoende zijn.

- Overweeg evt. een pacemaker te plaatsen (evt. pacen in RA en RV door de paceport van de SG te plaatsen t.p.v. RA en een separate pacedraad in RV; wel een speciale biventr. pacemaker nodig). Denk ook aan het plaatsen van een magneet op een reeds aanwezige inwendige pacemaker om die te dwingen in een ventriculaire pace-frequentie van rond de 80 of stem af met de cardioloog om (tijdelijk) de pacemaker te programmeren op gewenste frequentie. Er kan dan zelfs getitreerd worden op voor die patient optimale frequentie.
- **Buikbeademing:** Op de buik beadememen geeft tevens afterload reductie van de RV en in specifieke situaties verbetering van de circulatietoestand.
- **In extreme gevallen:** Overweeg extra corporele life support (ECLS) ook bekend als extra corporele membraan oxygenatie Een arterioveneuze ECMO kan niet in Gelre Apeldoorn, maar de patiënt kan wel evt. met een mobiele ECMO worden overgeplaatst per MICU naar een centrum waar dit wel mogelijk is (onze regio: Radboud MC, Zwolle en Enschede MST).
- Wat wel mogelijk is bij pulmonale ondersteuning is DECAP CO2 remover van de firma Dirinco BV (Tjeerd Keizer tel: +31 (0)73 52188801. Bij DECAP wordt CO2 verwijderd via een veno-veneuze systeem wat via een bloedpomp het bloed, met een flow van 350 tot 400 ml/min., door een membraan waarop zuurstof (10 l/min. 100% O₂) is aangesloten leidt. In dit membraan wordt continu een deel van het CO₂ verwijderd. Tegelijkertijd wordt er ca. 8% zuurstof aan het bloed van de patiënt toegevoegd. In het extracorporele systeem zit een hemofilter, dat plasmawater uit het bloed haalt en voor het membraan het bloed verdunt. Hierdoor wordt de kans op stollingsproblemen verminderd en daar CO₂ een sterke binding met plasma heeft, verhoogt dit de uitwas van CO₂. Hierna gaat het bloed, CO₂ arm en O₂ rijker, terug naar de patiënt.

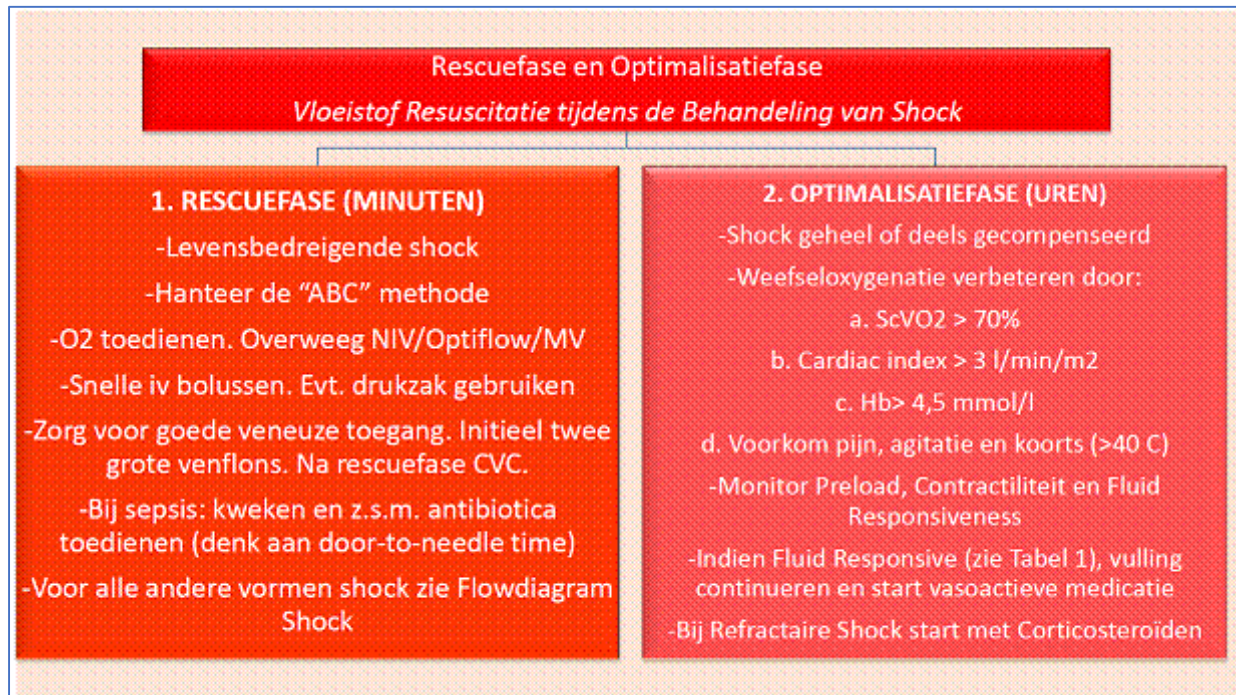
Figuur 2. Frank-Starling en de Marik-Philips Curves



Figuur 3. Stappenplan Behandeling Shock en/of HD Instabiele Patiënt



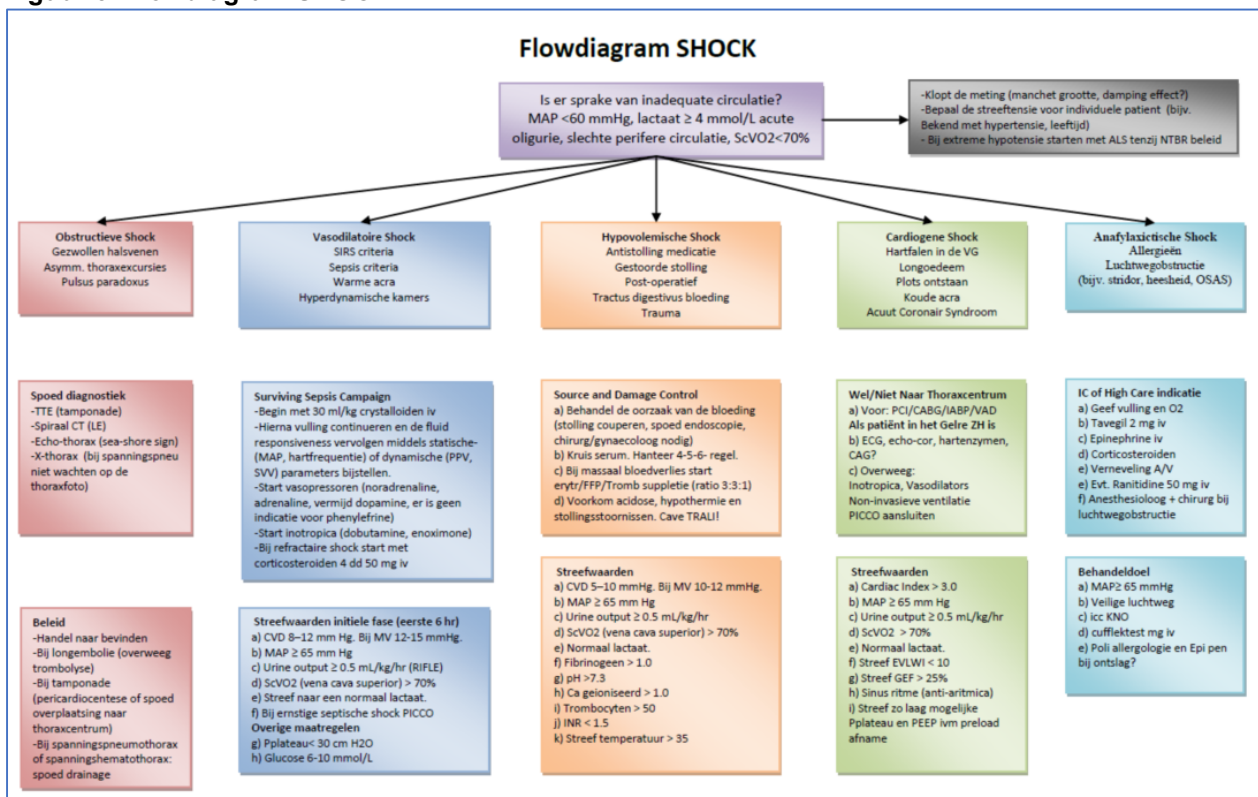
Figuur 4a. Vloeistof Resuscitatie tijdens de Behandeling van Shock: Rescuefase en Optimalisatiefase



Figuur 4b. Vloeistof Resuscitatie tijdens de Behandeling van Shock: Herstelfase en Ontwateringsfase



Figuur 5. Flowdiagram SHOCK



Referenties:

Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, Joffre J, Margetis D, Guidet B, Maury E, Offenstadt G. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011 May;37(5):801-807.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.

Lenkin A, Kirov MY, Kuzkov VV, Paromov KV, Smetkin AA, Lie M, Bjertnæs LJ. Comparison of goal-directed hemodynamic optimization using pulmonary artery catheter and transpulmonary thermodilution in combined valve repair: a randomized clinical trial. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:821218.

High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. Pierre Asfar, Ferhat Meziani, Jean-François Hamel, et al. for the SEPSISPAM Investigators. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-1593

De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012 Mar;40(3):725-30.

Elbers PW, Ozdemir A, van Iterson M, van Dongen EP, Ince C. Microcirculatory imaging in cardiac anesthesia: ketanserin reduces blood pressure but not perfused capillary density. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Feb;23(1):95-101.

Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical Care Medicine.* 2009 Mar;37(3): 951-956

The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.

The SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-84.