

Effectief Sederen: Diep slapen, sneller wakker?

Onderzoek naar het effect van type sedatie op de beademingsduur en de ligduur op de IC bij patiënten na een cardiac arrest.

Abstract

Op de IC van het Hagaziekenhuis werden de patiënten voor februari 2015 niet volgens een protocol gesedeerd. Er werd veelal gebruik gemaakt van propofol en midazolam, dit werd in combinatie met sufentanil gegeven. In februari 2015 is er een sedatieprotocol gekomen, waarbij er strikt gebruik gemaakt wordt van propofol in combinatie met remifentanil.

Vraagstelling:

- Primaire vraag:
 - Is er een vermindering in beademingsdagen bij de cardiac arrest patiënten na de invoering van het sedatieprotocol?
- Secundaire vragen:
 - Is er een vermindering van de totale ligduur op de Intensive Care na de invoering van het sedatieprotocol?
 - Is er een afname van het aantal patiënten met een pneumonie na de invoering van het sedatieprotocol?

Doelstelling:

Het doel van het onderzoek is inzichtelijk te maken of de invoering van het sedatieprotocol tot een vermindering heeft geleid bij:

- 1) de beademingsduur van de patiënten (gemeten in uren),
- 2) of dit tevens heeft geleid tot een kortere ligduur op de IC (gemeten in uren) en
- 3) of dit heeft geleid tot een afname van het aantal patiënten met een pneumonie.

Methode:

Het betreft een retrospectief observationeel single-center studie op een level 3 Intensive Care met een opnamecapaciteit van 18 bedden. Om tot een antwoord te komen op de onderzoeksvraag worden 2 groepen patiënten met elkaar vergeleken.

- Groep 1 bestaat uit patiënten (vanaf 18 jaar) die op de IC van het HagaZiekenhuis zijn opgenomen, na een reanimatie buiten/in het ziekenhuis, in 2013 en 2014. Bij deze groep werd er willekeurig propofol of midazolam gebruikt, er was bij deze groep geen vast protocol over wat er gebruikt moest worden aan sedativa en analgetica.
- Groep 2 bestaat uit patiënten (vanaf 18 jaar) die op de IC van het HagaZiekenhuis zijn opgenomen, na een reanimatie buiten/in het ziekenhuis, van augustus 2015 tot en met april 2017. In februari 2015 is er op de IC gestart met het sedatieprotocol, waarin gebruikt gemaakt wordt van kortwerkende middelen, namelijk remifentanil en propofol.

Resultaten:

Uit het onderzoek is gebleken dat:

- De beademingsduur in Groep 2 significant korter is dan de beademingsduur in Groep 1 ($P = 0,002$).
- De totale ligduur van de patiënten op de IC van het HagaZiekenhuis significant korter is bij de patiënten in Groep 2 ($P < 0,0001$).
- Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met een pneumonie ($P = 0,619$).

Conclusie:

Uit het onderzoek is gebleken dat de beademingsduur en de totale ligduur op de IC verkort is door het huidige sedatieprotocol, waarbij er alleen gebruik gemaakt wordt van remifentanil en propofol.

1. Inleiding:

Het HagaZiekenhuis in Den Haag is een topklinisch opleidingsziekenhuis met 599 bedden en ruim 3500 medewerkers en circa 320 medisch specialisten. Het is het hartcentrum van Den Haag, er is veel expertise en hoogwaardige zorg voor patiënten met een cardiologische aandoening.

De IC van het HagaZiekenhuis is een Level 3 IC, met een opnamecapaciteit van 18 bedden. Het is een algemene IC met centrumfuncties voor trauma, neurochirurgie en cardiochirurgie. In 2017 zijn er 1784 patiënten opgenomen, welke verantwoordelijk waren voor 3406 ligdagen en 3020 beademingsdagen.

2. Aanleiding:

Op de Intensive Care van het HagaZiekenhuis in Den Haag worden jaarlijks ruim 100 patiënten opgenomen welke buiten of in het ziekenhuis zijn gereanimeerd.

In 2017 zijn er 120 patiënten op de IC van Hagaziekenhuis opgenomen na een reanimatie. Deze patiëntengroep wordt, wanneer zij met een lage EMV¹ score (<8) binnenkomen, opgenomen op de Intensive Care om voor 24 uur gekoeld te worden naar een lichaamstemperatuur tussen de 32 °C en 34°C. Gedurende het koelprotocol dient de patiënt volledig gesedeerd te worden, streef RASS -4.

Sinds februari 2015 is het sedatiebeleid bij alle patiënten op de IC van het HagaZiekenhuis gewijzigd. Waar er voorheen geen vast protocol was en er snel van propofol naar midazolam werd overgestapt (bijvoorbeeld door hypotensie), wordt er sinds februari 2015 alleen gesedeerd met propofol en remifentanyl. Alleen bij patiënten met een status epilepticus wordt hiervan afgeweken.

Voordat het nieuwe sedatieprotocol werd ingevoerd werden er vaak hoge

midazolamspiegels bij deze groep patiënten gezien, waardoor het soms meerdere dagen onduidelijk bleef of de patiënt bij bewustzijn zou komen en hierdoor dus langer aan de beademing en dus langer op de IC lag. Sinds februari 2015 wordt er bij deze patiëntengroep geen midazolam meer gebruikt.

Door het verkorten van de beademingsduur kan een van de uitkomsten zijn dat er ook minder patiënten met een pneumonie zijn. Doordat veel patiënten na/tijdens een reanimatie maaginhoud aspireren kon er tijdens het onderzoek geen onderscheid gemaakt worden tussen een aspiratiepneumonie (door de reanimatie) of een VAP (ventilator associated pneumonia). In het onderzoek zijn alle patiënten, die tijdens de opname op de IC, gestart zijn met antibiotica aangemerkt als “pneumonie”.

Door middel van dit onderzoek wordt inzichtelijk gemaakt of er daadwerkelijk een vermindering is in:

1. De beademingsduur,
2. De ligduur op de IC,
3. Het aantal patiënten met een pneumonie.

3. Methode:

Om de vraagstelling te kunnen beantwoorden is er een retrospectief, single-centre, observationeel onderzoek uitgevoerd op de IC van het HagaZiekenhuis in Den Haag.

Toestemming

De Medisch Ethische ToetsingsCommissie (METC) Zuidwest Holland heeft geoordeeld dat het onderzoek niet onder de reikwijdte van het WMO valt, waarna zij een niet-WMO verklaring hebben afgegeven. Hierna is het onderzoek ingediend bij het wetenschapsbureau en de Raad van Bestuur van het HagaZiekenhuis, waarna het onderzoek goedkeuring heeft verkregen om uitgevoerd te worden.

¹ EMV: E=eyes, M=movement, V=verbal

Statistische analyse:

De verzamelde gegevens zijn in samenwerking met de statisticus geanalyseerd met behulp van SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Voor de verhouding man/vrouw, pneumonie ja/nee en het bereiken van M6 binnen 12 uur is gebruikt gemaakt van de Chi Square toets. Voor de gegevensanalyse welke een normale verdeling hadden, de leeftijd en de Apache IV score, is gebruik gemaakt van de T-toets. Voor de analyse van de opname duur, de beademingsduur en de tijd tot M6 is gebruik gemaakt van de Mann Whitney U toets.

Een P waarde < 0,05 wordt beschouwd als statistisch significant.

4. Onderzoek:

De patiënten zijn geïncludeerd op basis van de volgens inclusie- en exclusiecriteria.

- Inclusiecriteria:

- Leeftijd ouder dan 18 jaar.
- Patiënten die worden opgenomen na een reanimatie buiten/in het ziekenhuis en die na de reanimatie een GCS < 8 hebben.
- Patiënten die het koelprotocol op de IC van het HagaZiekenhuis volledig hebben doorlopen.
- Patiënten die gedurende de opname M6 hebben bereikt.

- Exclusiecriteria:

- Patiënten die overlijden binnen 24 uur.
- Patiënten met een status epilepticus, zonder M6 te bereiken, na staken sedatie.

Data verzamelen:

De volgende informatie werd verzameld uit PDMS (Patient Data Management System):

- Leeftijd
- Geslacht
- Hoe lang tot “ontwaken” van de patiënt na staken sedatie, gebruikte

- parameter is de EMV score (E=eyes, M=movement, V=verbal), waarbij tenminste een M6 gescoord moet worden (gemeten in minuten)
- Aantal beademingsuren (gemeten in uren)
- Aantal ligdagen op de IC (gemeten in uren)
- Pneumonie ja/nee? (Gestart met antibiotica en/of pneumonie beschreven in status)
- Apache IV score

5. Resultaten:

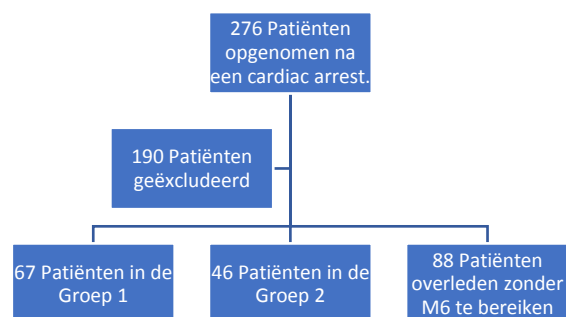
Patiënten:

In de periode 2013-2014 (Groep 1) werden er 153 patiënten opgenomen na een cardiac arrest. In de periode 2015-2017 (Groep 2) werden er 123 patiënten opgenomen na een cardiac arrest.

163 Patiënten werden geëxcludeerd vanwege een van de volgende redenen:

- Te korte opnameduur (<24 uur)
- Niet volledig doorlopen van het koelprotocol (<24 uur)
- M6 nooit bereikt

Tabel 1:



In dit onderzoek zijn 113 patiënten geïnccludeerd. Deze zijn verdeeld in twee onderzoeksgroepen, namelijk:

- Groep 1 (n=67), waarbij er geen vast sedatieprotocol was en er zowel propofol als midazolam werd gebruikt als sedativa en sufentanil als analgetica.
- Groep 2 (n=46), waarbij er, volgens protocol, gebruik is gemaakt van propofol als sedativa met remifentanil als analgetica.

In tabel 2 wordt de verhouding man/vrouw, de gemiddelde leeftijd en Apache IV score weergegeven met de daarbij behorende P-waarden en de standaarddeviatie.

Tabel 2: Demografische gegevens onderzoeksgroepen.

	Groep 1	Groep 2	Totaal	P waarde
Aantal (n)	67	46	113	-
Leeftijd (gemiddeld)	59 (11)	63 (14)	61 (12)	0,119
Man/Vrouw	54/13	33/13	87/26	0,272
Apache IV (gemiddeld)	112 (18)	114 (21)	113 (19)	0,537

Afkortingen: Apache = acute physiology and chronic health evaluation.

Uitkomsten onderzoek

In Tabel 3 zijn de resultaten weergegeven, met de daarbij behorende interkwartielafstand en de P waarden.

Tabel 3:

	Groep 1	Groep 2	Totaal	P waarde
Aantal (n)	67	46	113	-
M6 binnen 12 uur	27 (40%)	31 (67%)	58	0,005
Tijd tot M6 (in minuten)	840 (390-2130)	221 (34-2025)	700 (142-2128)	0,095
Beademingsduur (in uren)	60 (50-119)	44 (34-66)	54 (41-101)	0,002
Aantal x pneumonie	41 (61%)	26 (57%)	67	0,619
Opnameduur IC (in uren)	107 (77-182)	79 (51-171)	97 (66-181)	<0,001

6. Discussie:

Uit de resultaten komt naar voren dat de patiënten uit Groep 2 (alleen met propofol en remifentanil gesedeerd) een significant kortere beademingsduur en ligduur op de IC hebben in vergelijking met Groep 1 (met propofol of midazolam gesedeerd in combinatie met sufentanil). Ook scoren er significant meer patiënten M6 binnen 12 uur in Groep 2. Dit betekent dat er minder lang onzekerheid is over de neurologische toestand van de patiënt. Daarnaast worden er kosten bespaard, omdat de ligduur op de IC korter is bij de patiënten uit Groep 2.

In het onderzoek van Bjelland (2012) wordt ook significant kortere beademingsduur gezien bij de patiënten die propofol/remifentanil toegediend kregen, in vergelijking met de patiënten die midazolam/fentanil kregen. Tijdens dit onderzoek is er niet gekeken naar de ligduur op de IC.

In het onderzoek van Muller (2012) is de tijd tot extubatie in de propofol/remifentanil groep significant korter dan in de midazolam/fentanil groep. Er werd geen significant verschil gezien in het aantal patiënten met een pneumonie.

Een van de beperkingen van het onderzoek is dat er niet gerandomiseerd is, het is volledig retrospectief, dus patiënten konden niet willekeurig in een van de groepen worden geplaatst.

Tijdens het onderzoek is er niet gekeken naar factoren die de beademingsduur zouden kunnen verlengen, zoals een langer bestaande (pulmonale) ziekte, obesitas, overvulling of pre-existent longlijden. Echter is de verwachting dat beide groepen homogeen zijn ten opzichte van elkaar, dus voor de betrouwbaarheid van de gegevens heeft dit weinig consequenties.

Tijdens het verzamelen van gegevens bleek dat het tijdstip van de eerste keer M6 niet exact aantoonbaar was. De exacte tijd van M6 werd maar in enkele gevallen beschreven in de status. In het PDMS waarmee gewerkt wordt op de IC van het HagaZiekenhuis kan er elke minuut geregistreerd worden, dit is alleen meestal niet de werkwijze. De gegevens worden in principe elke 2 uur gevalideerd, bijzonderheden worden per half uur geregistreerd, dus het exacte tijdstip van M6 was bij de meeste patiënten niet te achterhalen. Deze werkwijze is in beide groepen hetzelfde, dus voor de uitkomsten van het onderzoek zal dit geen consequenties hebben en blijft het een betrouwbare meetwaarde.

Een van de sterke punten van dit onderzoek is dat het exacte moment van staken sedatie en extubatie goed geregistreerd is in het PDMS.

7. Conclusies:

Uit de resultaten van het onderzoek kunnen verschillende conclusies getrokken worden, namelijk:

- Conclusie 1:

Het gebruik van het sedatieprotocol geeft een significant verschil in de beademingsduur. De

patiënten in Groep 2 hebben een significant kortere beademingsduur dan de patiënten in Groep 1.

- Conclusie 2:

Het gebruik van het sedatieprotocol geeft een significant verschil in ligduur op de IC. De patiënten in Groep 2 hebben een significant kortere ligduur op de IC dan de patiënten in Groep 1.

- Conclusie 3:

Het gebruik van het sedatieprotocol geeft geen significant verschil in het aantal patiënten met een pneumonie.

- Conclusie 4:

Het gebruik van het sedatieprotocol geeft een significant verschil in het aantal patiënten wat M6 bereikt binnen 12 uur. In Groep 2 zijn er meer patiënten die M6 bereiken binnen 12 uur dan in Groep 1.

In de "tijd tot M6" is geen significant verschil aangetoond.

8. Aanbevelingen:

Op basis van de conclusies is een van de aanbevelingen om dit sedatieprotocol te handhaven. Het is bewezen dat dit protocol een gunstig effect heeft op de beademingsduur en de ligduur op de IC.

In een volgend onderzoek over dit onderwerp moet er misschien ook gekeken worden naar factoren die de beademingsduur kunnen beïnvloeden, zoals een langer bestaande (pulmonale) ziekte, obesitas, overvulling of pre-existent longlijden, echter door de homogeniteit van de groepen (vergelijkbare Apache IV score) is de verwachting dat dit weinig invloed heeft op de resultaten. Daarnaast moeten er dan ook strikte in- en exclusiecriteria komen om te bepalen welke van deze patiënten wel of niet worden meegenomen in het onderzoek.

Een vervolgonderzoek over deze groep patiënten is wenselijk, omdat het koelprotocol medio 2017 is veranderd naar TTM (Targeted Temperature Management), waarbij er wordt gestreefd naar een temperatuur van 35,5-36 °C.

Hierbij moet Groep 2 vergeleken worden met een nieuwe groep, namelijk de groep die behandeld zijn middels TTM. De verwachting is dat de beademingsduur en de totale ligduur op de IC bij deze groep korter is dan bij Groep 2. De “tijd tot M6” zal waarschijnlijk niet veel veranderen, omdat het sedatieprotocol onveranderd is.

9. Literatuur:

1. Bjelland T.: Propofol and remifentanil versus midazolam and fentanyl for sedation during hypothermia after cardiac arrest: a randomized trial. *Intensive care medicine* 2012, DOI 10.1007/s00134-012-2540-1

2. Muller L.: Impact of the use of propofol remifentanil goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: The experience of a French ICU, *Science direct* 2008, DOI 10.1016/j.annfar.2008.04.022

3. Bjelland T.: Concentrations of remifentanil, Propofol, fentanyl, and midazolam during rewarming from therapeutic hypothermia: *ACTA Anaesthesiologica Scandinavica* 2014, DOI 10.1111/aas.12300

4. Diane E: Pharmacokinetics of midazolam in resuscitated patients treated with moderate hypothermia: *Int J Clin Pharm* 2013, DOI 10.1007

5. Chamorro C.: Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: *American Society of critical care anesthesiologists* 2010, DOI 10.1213/ANE.0b013e3181cacf