

Veno-arterieel koolzuurverschil maakt de puzzel compleet!

“Is veno-arterieel koolzuurverschil een betere voorspeller van de mortaliteit dan de SvO₂, lactaat of vochtbalans of een goede aanvulling op de rest?”



Onderzoeker/Correspondentie:

Anke van Steekelenburg, IC verpleegkundige, Circulation Practitioner i.o.

Intensive Care HagaZiekenhuis

A.vanSteekelenburg-Vreugdenhil@hagaziekenhuis.nl

Veno-arterieel koolzuurverschil maakt de puzzel compleet!

Anke van Steekelenburg, IC verpleegkundige, Circulation Practitioner i.o.¹; Dr. Şakir Akin, cardioloog-intensivist¹; Nicole Haverkamp, unithoofd¹

¹Afdeling Intensive Care HagaZiekenhuis, Den-Haag, Nederland

Samenvatting

Achtergrond:

Monitoren van de microcirculatie berust op de intensive care vaak door de macrocirculatie te monitoren en op surrogaat eindpunten (lactaat + SvO₂) van microcirculatie. Alhoewel tegenwoordig middels handheld micro-camera (CytoCam) directe monitoring van de microcirculatie mogelijk is, heeft men nog steeds de behoefte aan parameters die de circulatiebeoordeling sneller en completer maken middels gangbare technieken op de intensive care voor een grotere groep zorgverleners. Het is, alhoewel in beperkte mate, in septische shock patiënten bekend dat er meerwaarde is voor het toevoegen van veno-arterieel verschil in koolzuur (delta pCO₂ en/of ratio index), maar de waarde bij alle soorten shock is niet uitgebreid onderzocht. Delta pCO₂ is veneuze koolzuur (PvCO₂) - arteriële CO₂ = P(v-a)CO₂. De ratio index is de delta pCO₂ gedeeld door arterioveneuze zuurstofcontent ($P(v-a)CO_2 / C(a-v)O_2$ ratio = $(PvCO_2 - PaCO_2) / (CaO_2 - CvO_2)$).

Hypothese:

Is bij patiënten met een vorm van shock, de delta pCO₂ en/of de ratio index, een betere voorspeller van de mortaliteit dan andere de hemodynamische parameters (SvO₂, lactaat of vochtbalans) of een goede aanvulling op de rest?

Methode:

IC-patiënten werden in een retrospectieve studie beoordeeld voor de ernst van de shock toestand aan de hand van PiCCO of Swan Ganz die ze hebben gekregen. Naast de gangbare markers voor weefselhypoxie werden ook scores die de mortaliteit voorspellen op de IC berekend. Er is onderzocht of er een relatie is tussen de hoogte van de hemodynamische parameters, delta pCO₂ en ratio index en de mortaliteit.

Resultaten:

In totaal werden 47 patiënten met shock (24 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar geïnccludeerd. Er werd in de gehele populatie een significant verschil in leeftijd, ratio index, lactaat en vochtbalans gevonden voor overlijden ten gevolge van shock op de intensive care. Hierbij is de ratio index (P = 0,02) niet een betere voorspeller dan lactaat (P = <0,001), maar wel van toegevoegde waarde.

Conclusie:

Ratio index is een belangrijke aanvulling op de behoefte van de intensive care om elke vorm van shock adequaat te kunnen monitoren en prognostisch zeer goed te gebruiken parameter vanaf de opname. Lactaat blijft zeer gevoelig voor het voorspellen van mortaliteit vergeleken met ratio index.

Introductie

Op de intensive care van het HagaZiekenhuis draagt men zorg voor vele ernstig zieke patiënten. Het beoordelen en ondersteunen van de circulatie speelt bij deze ernstig zieke patiënten een belangrijke rol. Bij een adequate circulatie is er sprake van een adequate weefseloxygenatie op microcirculatie niveau. Het optimaliseren van de microcirculatie begint met het monitoren van de macrocirculatie en als behandeling vaak met vocht resuscitatie gevolgd door vasopressie/ inotropica toevoeging. Voor een adequate zorgverlening is het weten van de vullingstoestand/vochtbehouding een essentieel onderdeel van het beleid om overvulling te voorkomen. Het is bekend dat overvulling geassocieerd is met langere opname, morbiditeit en mortaliteit (1).

Onder- en overvulling zijn bij deze patiënten vaak de bediscussieerde onderwerpen tijdens dienstoverdrachten. Op de IC in het Haga-Ziekenhuis wordt het nauwkeurig bijgehouden dagelijkse en cumulatieve vochtbalans zeer serieus meegenomen in deze discussie.

Momenteel wordt gebruik gemaakt van verschillende hemodynamische parameters om de adequate weefseloxygenatie in beeld te brengen (2). Hierbij wordt de macrocirculatie gemonitord door het meten van hartritme, bloeddruk, diurese, perifere temperatuur en bloedgasuitslagen zoals centraal (gemengd) veneuze saturatie (SvO₂) en lactaat als surrogaat eindpunten van weefsel-oxygenatie. Echter niet alle ernstige zieke patiënten met een vorm van shock kunnen goed of volledig beoordeeld worden aan de hand van deze parameters. Het is tegenwoordig mogelijk om de microcirculatie en daarmee de weefsel-doorbloeding direct te meten met een handheld videoscoop genaamd CytoCam (3). Niettemin is deze methode niet overal in ons land beschikbaar en nog niet door iedereen klinisch toepasbaar. Het ziet ernaar uit dat begin dit jaar gepresenteerde software voor de analyse van gemaakte microcirculatie dit in de nabije toekomst wel dichterbij de patiënt gaat brengen (4). Om de weefsel-oxygenatie nog beter te kunnen beoordelen zijn we op zoek naar parameters die naast de bovengenoemde surrogaat eindpunten ons kunnen helpen het plaatje 360° compleet te krijgen.

Als surrogaat eindpunten van weefsel-oxygenatie wordt er nu gekeken naar SvO₂ en lactaat, maar nog niet naar veno-arterieel koolzuurverschil. Koolzuur (koolstofdioxide = CO₂) is een normaal eindproduct van aerobe metabolisme. CO₂ diffundeert makkelijker dan zuurstof vanuit de weefsels naar het veneuze bloed (5). Het veno-arterieel koolzuurverschil (delta pCO₂) wordt berekend: $P(v-a)CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$, hierbij is delta pCO₂ <0,8 kPa normaal.

Uit dierenexperimenten blijkt dat hypoxie, veroorzaakt wordt door een verlaagde bloedflow (cardiac output), een belangrijke stijging geeft van het veneuze pCO₂ en hiermee ook de stijging van delta pCO₂ (6). Delta pCO₂ kan indirect een maat zijn voor de weefseloxygenatie wat op weefselniveau tegelijkertijd plaatsvindt. Bij de ratio index wordt in de berekening ook gebruik gemaakt van het arteriovenueuze zuurstofcontent, waardoor er rekening wordt gehouden met het zuurstof aanbod en verbruik in de berekening. Hiervan is de formule: $P(v-a)CO_2 / C(a-v)O_2 \text{ ratio} = (PvCO_2 - PaCO_2) / (CaO_2 - CvO_2)$, waarbij ratio index <1,23 tot <1,8 mmHg/ml normaal is, verschillende studies gebruiken andere afkapwaarden (7).

De delta pCO₂ en ratio index kunnen, bij elke patiënt met een Centraal Veneuze Katheter (CVK) in de vena jugularis of subclavia en een arteriële lijn wat gangbaar is op de meeste IC's van ons land, worden berekend. Toch wordt er in de literatuur en landelijk geen standaard gebruik gemaakt van deze parameter en blijft het controversieel (5). Zeker voor post-operatieve hartchirurgie en cardiogene shock is zelfs delta pCO₂ discutabel (8, 9).

In het kader van mijn opleiding tot Circulation Practitioner (CP) is er een onderzoek gestart om (nieuwe) aanvullende parameters te vinden om de weefseloxygenatie op de IC beter te beoordelen bij ernstig zieke patiënten. Dit onderzoek heeft geleid tot dit artikel en een presentatie binnen mijn opleiding tot CP. Hierbij wordt gezocht naar het antwoord op de vraag: *“Is veno-arterieel koolzuurverschil een betere voorspeller van de mortaliteit dan de SvO₂, lactaat of vochtbalans of een goede aanvulling op de rest?”* Hierbij is de primaire

doelstelling: *“Is er een relatie tussen de veno-arterieel koolzuurverschil en mortaliteit bij patiënten met een shock.”*

Uit meerdere onderzoeken is gebleken dat de delta pCO₂ en ratio index van waarde kan zijn in het beoordelen van weefseloxygenatie. He et al. (10, 11) beschreef naast de waarde van delta pCO₂ de meerwaarde van de ratio index. Zo werd bij patiënten met een septische shock met de SvO₂ persistierend boven de 80% ondanks vochttoediening, een hogere ratio index en een hogere mortaliteit gezien.

Mallat et al. (12) beschreef dat bij septische patiënten de delta pCO₂ en spanningsverschillen ten opzichte van de ratio index goede en betere voorspellers van anaerobe metabolisme bij fluid responsieve patiënten waren dan het monitoren van lactaat naast de SvO₂. Ook reageerden deze parameters sneller op veranderingen in weefseloxygenatie dan lactaat. Daarnaast was SvO₂ alleen bij >80% voorspeller van weefselhypoxie bij patiënten met septische shock.

Volgens Muller et al. (9) geeft een langdurig hoog delta pCO₂ bij patiënten met een septische shock en een cardiale disfunctie een hogere 28 dagen mortaliteit, ook al waren andere parameters (MAP, CVD en SvO₂) genormaliseerd. Dankzij bovenstaande en eerdere onderzoeken (13, 14) is gebleken dat het betrouwbaar kan zijn om niet alleen op basis van een verhoogd lactaat en een afwijkend SvO₂ vocht toe te dienen, maar om hierbij ook gebruik te maken van de delta pCO₂.

Voordat dit standard care wordt, wordt er eerst retrospectief gekeken of bovenstaande onderzoeken ook van toepassing zijn op de IC van het HagaZiekenhuis. Zodoende wordt er in dit onderzoek bij patiënten met een vorm van shock gekeken of de delta pCO₂ en /of de ratio index, een betere voorspeller van de mortaliteit is dan andere de hemodynamische parameters (SvO₂, lactaat of vochtbalans) of een goede aanvulling op de rest.

Materiaal en Methode

Als studiepopulatie zijn alle volwassen shock patiënten geïncludeerd die waren opgenomen op de IC van het HagaZiekenhuis in het jaar 2018 met een PiCCO of een Swan Ganz

katheter in situ en waarbij ook gelijktijdige afname van bloedgassen uit de arteriële lijn en hoge CVK. Hieraan voldeden 47 van alle 49 patiënten die een invasieve cardiac output monitoring hadden. Met een hoge CVK wordt bedoeld een CVK in de vena subclavia danwel de vena jugularis, welke is gecontroleerd door een X-thorax. De gassen zijn afgenomen in 1,5ml gehepariniseerd bloedafnamespuiten (safe PICO; Radiometer, Nederland, Zoetermeer) en bepaald in een bedside bloedgasapparaat (ABL90flex; Radiometer, Nederland, Zoetermeer). Op 2 momenten zijn er gelijktijdig gassen afgenomen. Dit gebeurde nadat de lijnen in situ waren bij opname en na het inbrengen van een PiCCO dan wel een Swan Ganz katheter.

Er is door het Medisch Ethisch Toetsingscommissie van Zuidwest Holland en de directie van het HagaZiekenhuis toestemming verleend voor een niet WMO plichtig retrospectief data-onderzoek T18-150. De data werd retrospectief onttrokken uit het elektronisch patiëntendossiers Hix (Chipsoft; Nederland, Amsterdam) en MetaVision (Itémedical; Nederland, Tiel). Deze data is geanalyseerd m.b.v. SPSS. Voor deze data werd geen informed consent gevraagd aan de patiënt of diens naasten, omdat de gebruikte gegevens reguliere medisch inhoudelijke informatie is die niet herleidbaar is tot een patiënt.

Er is geen sprake van een sample size berekening gezien de retrospectieve aard van het onderzoek en kleine groep aan patiënten. Door over een heel jaar alle patiënten met elkaar te vergelijken wordt beoogd in kaart te brengen of de hoogte van de delta pCO₂ en/of de ratio index een prognostische waarde heeft met betrekking tot de ziekenhuis mortaliteit.

Uit de gelijktijdig afgenomen paren arteriële en centraal veneuze bloedgassen zijn de volgende variabelen bepaald: arteriële zuurstofspanning (PaO₂), arteriële koolzuur (PaCO₂), centrale veneuze zuurstofspanning (PvO₂), centrale veneuze koolzuur (PvCO₂), arteriële saturatie (SaO₂) en centraal (gemengd) veneuze saturatie (SvO₂). Het Hemoglobine (Hb) en de lactaatconcentraties zijn gemeten uit het arteriële bloed. Het arteriële zuurstofgehalte

(CaO₂), het centrale veneuze zuurstofgehalte (CvO₂), arterioveneuze zuurstof content (C(a-v)O₂), delta pCO₂ (P(v-a)CO₂), ratio index (P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂-ratio), zuurstofaanbod (DO₂), zuurstofverbruik (VO₂) en zuurstofextractiepercentage (EO₂) zijn gedefinieerd als volgt:

- $CaO_2 = (1.34 \times SaO_2 \times Hb) + (0.0031 \times PaO_2)$
- $CvO_2 = (1.34 \times SvO_2 \times Hb) + (0.0031 \times PvO_2)$
- $C(a-v)O_2 = CaO_2 - CvO_2$
- $P(v-a)CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$
- $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 \text{ ratio} = (PvCO_2 - PaCO_2)/(CaO_2 - CvO_2)$
- $DO_2 = CaO_2 \times \text{Cardiac Index}$
- $VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times \text{Cardiac Index}$
- $EO_2 = (SaO_2 - SvO_2)/SaO_2 \times 100$

Hierbij wordt gebruik gemaakt van Hb in g/dl, PaO₂ in mmHg, SaO₂ in 1/100 en Cardiac Index in L/min/m².

Logistische regressie is gebruikt om statistische relatie tussen mortaliteit en delta pCO₂ + ratio index aan te tonen. De statistische verschillen tussen de overlevenden en niet-overlevenden werden berekend met behulp van de niet-parametrische Mann Whitney U-test en de student T-test (voor continue variabelen) en Fisher's exact-test (voor categorische variabele).

Resultaten

In totaal waren er 47 patiënten retrospectief geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd, 62 jaar; met SD 13 jaar; 51% vrouw; zie tabel 1: basis karakteristieken). De studiepopulatie bestond uit 22 patiënten met cardiogene shock, 24 met distributieve shock en 1 met hypovolemische shock die het heeft overleefd. In de cardiogene shock groep overleden 9 (19%), in de distributieve shock 11 (23%) patiënten. Er waren geen andere vormen van shock die werden gemonitord met een SG of PiCCO in het jaar 2018. De overleden patiënten in het ziekenhuis na een doorgemaakte shock of tijdens shock zijn significant ouder, echter verschillen statistisch niet in onze populatie in geslacht. Ze hadden tevens een hogere SOFA en APACHE IV score. Tijdens hun opname op de intensive care werden lagere pH-waarde gezien waarbij er een hoger lactaat, delta pCO₂,

ratio index en vochtbalans over 72 uur en vochtbalans bij ontslag gezien. Hierbij had lactaat een P-waarde van <0,001, ratio index P=0,02 en delta pCO₂ P=0,09. Hieruit kan geconcludeerd worden dat delta pCO₂ en ratio index geen betere voorspellers zijn van de mortaliteit, maar dat de ratio index wel van toegevoegde waarde is.

Als de soorten shock verder werd verdeeld naar cardiogeen (n=22, tabel 2) en distributief (n=24, tabel 3) was er in de cardiogene groep een significant lage pH en een hoog lactaat en totaal vochtbalans 72 uur na opname bij patiënten die kwamen te overlijden. Er was een trend in Ratio index (p=0,07). Na het plaatsen van een PiCCO/SG was sprake van een hoger lactaat waarbij lager Cardiac Index, DO₂ en VO₂ werden gezien.

Bij patiënten met een distributieve shock die in het ziekenhuis kwamen te overlijden was er sprake van significant een hoger lactaat en een positieve vochtbalans bij ontslag. Er was een trend in pH (p=0,07). Na het plaatsen van een PiCCO/SG was er sprake van een significant hoger lactaat en een trend in een lager zuurstofextractie ratio (p=0,09). Ondanks kleinere populaties is een hoger lactaat in beide vormen shock een significante voorspeller van de mortaliteit, hierbij is de ratio index wel van toegevoegde waarde, maar de delta pCO₂ niet.

Bij cardiogene shock patiënten was een CI <2,3 ± 0,7 geassocieerd met een slechte uitkomst (P=0,01). Bij patiënten met en distributieve shock daarentegen was hierin geen verschil gezien. Bij de distributieve shock patiënten was een EO₂ <1,2 ± 6,94 geassocieerd met een slechtere uitkomst (P=0,09), dit werd niet gezien bij de cardiogene shock patiënten.

Bij univariabele (tabel 4) gevolgd door de multivariabele logistische regressieanalyse (tabel 5) zien we dat in totale populatie van shock patiënten de leeftijd, lactaat, vochtbalans bij ontslag en ratio index de belangrijkste voorspellende factoren zijn voor mortaliteit naast de SOFA-score en APACHE IV. Welke in de basis als karakteristieke parameters geassocieerd zijn met verhoogde

mortaliteit. Verdere uitzetting van deze parameters in area onder de ROC-curve (Figuur 1 en 2) laat zien dat lactaat het meest voorspellende factor is voor mortaliteit in patiënten met shock op de intensive care.

Patiënten die opgenomen zijn met shock hebben een slechte uitkomst indien lactaat bij opname hoog en / of vochtbalans bij ontslag van de IC sterk positief is (model met het hoogste AUC in de ROC curve).

Tabel 1: Basis kenmerken patiënten opgenomen met shock

	Totaal populatie	Ziekenhuis overleving	Ziekenhuis mortaliteit	P waarde
Klinische parameters en variabelen	N = 47 (100 %)	N = 27 (57 %)	N = 20 (43 %)	
geslacht, vrouw	24 (51)	13 (28)	11 (23)	0,65
leeftijd	62 ± 13	58 ± 14	68 ± 10	0,01
Score orgaan disfunctie				
SOFA score	10 ± 4	8 ± 3	13 ± 3	< 0,001
Apache IV score	96 ± 39	73 ± 26	129 ± 31	< 0,001
Soort shock				
cardiogeen	22 (47)	13 (48)	9 (45)	0,84
distributief	24 (51)	13 (48)	11 (55)	0,65
hypovolemisch	1 (2)	1 (4)	0	0,4
PiCCO / SG in situ	47 (100)	27 (57)	20 (43)	
PiCCO	38 (81)	22 (47)	16 (34)	0,90
SG	10 (21)	5 (11)	5 (11)	0,60
Bloeduitslagen				
arterieel pH	7,27 ± 0,14	7,32 ± 0,1	7,21 ± 0,16	0,007
lactaat, mmol/l	2,1 [1,1-5,2]	1,5 [1-2,1]	5,5 [3,7-7,6]	<0,001
SvO ₂ , %	68 ± 13	65 ± 15	71 ± 10	0,14
delta pCO ₂ = P(v-a)CO ₂	0,9 ± 0,5	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,6	0,09
Ratio index	1,63 ± 0,82	1,38 ± 0,58	1,97 ± 0,97	0,02
Vochtbalans				
Vochtbalans 72 uur	5470 [1774-7999]	2817 (1642-6487)	7682 (5977-8388)	0,05
Vochtbalans ontslag	2436 [-173-6416]	781 (-722-2108)	7162(5024-11144)	<0,001
Aantal dagen ZH	17 [5-39]	30 [12-52]	5 [2-19]	0,002

Categorische variabelen worden weergegeven als frequenties en percentages. Continue variabelen worden weergegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie of mediaan [IQR]. Vetgedrukt zijn de P-waardes die significant zijn weergegeven en in het cursief de P-waardes met een trend naar significantie. De statistische verschillen tussen de overlevenden en niet-overlevenden werden berekend met behulp van de niet-parametrische Mann Whitney U-test en de student T-test (voor continue variabelen) en Fisher's exact-test (voor categorische variabele). Vetgedrukte waarden zijn statistisch significant op het significantieniveau van 5% (p <0,05).

Afkortingen tabel 1: *APACHE*, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; *PiCCO*, Pulse Contour Cardiac Output; *SG*, Swan-Ganz; *SOFA*, sequentiële beoordeling van orgaanfalen; *ZH*, ziekenhuis.

Tabel 2: Karakteristieken patiënten met cardiogene shock na invasieve circulatie monitoring

	Cardiogene shock populatie	Ziekenhuis overleving	Ziekenhuis mortaliteit	P waarde
Klinische parameters en variabelen N. (%)	N = (%)	N = (%)	N = (%)	
Cardiogene shock	22 (47)	13 (28)	9 (19)	0,84
Arterieel pH	7,29 ± 0,12	7,33 ± 0,07	7,23 ± 0,16	0,01
Lactaat, mmol/l	1,7 [1,1-4,5]	1,2 [1,0-1,7]	4,9 [3,8-7,5]	<0,001
SvO ₂ , %	69 ± 8	70 ± 10	68 ± 6	0,29
p(v-a)CO ₂ , kPa	0,8 [0,6-1,2]	0,7 [0,6-1,0]	1,0 [0,8-1,4]	0,14
Ratio Index	1,29 [1,14-2,22]	1,22 [1,07-1,45]	1,31 [1,27-2,35]	0,07
Na inbrengen PiCCO/SG:				
p(v-a)CO ₂ , kPa	0,9 [0,6-1,1]	0,8 [0,7-1,0]	1,0 [0,6-1,1]	0,33
Lactaat, mmol/l	3,3 [1,8-7,9]	2,9 [1,7-3,8]	3,9 [9,8-14,4]	0,001
Ratio Index	1,38 [1,21-1,78]	1,31 [1,22-1,74]	1,59 [1,02-1,79]	0,33
Cardiac index	2,8 ± 0,8	3,2 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,01
DO ₂ mls/g	37,99 ± 10,25	41,89 ± 8,39	32,36 ± 10,47	0,03
VO ₂ mls/g	11,84 ± 3,69	13,25 ± 3,24	9,81 ± 3,47	0,03
EO ₂ %	31,47 ± 9,32	31,47 ± 8,62	31,48 ± 10,79	0,99
Vochtbalans 72 uur	5979 [2582-7449]	2915 [2131-4858]	7716 [7036-8388]	0,04
Vochtbalans bij ontslag	2059 [181-4656]	1636 [-8-4129]	3945 [-748-5943]	0,33

Afkortingen tabel 2: DO₂, zuurstofaanbod; VO₂, zuurstofverbruik; EO₂, zuurstofextractiepercentage.

Tabel 3: Karakteristieken patiënten met distributieve shock na invasieve circulatie monitoring

	Septische shock populatie	Ziekenhuis overleving	Ziekenhuis mortaliteit	P waarde
Klinische parameters en variabelen N. (%)	N = (%)	N = (%)	N = (%)	
Distributieve shock	24 (51)	13 (28)	11 (23)	0,65
Arterieel pH	7,26 ± 0,16	7,32 ± 0,13	7,20 ± 0,17	0,07
Lactaat, mmol/l	3,6 [1,6-5,8]	1,9 [1,0-3,6]	5,6 [4,1-7,5]	0,02
SvO ₂ , %	67 ± 16	62 ± 18	74 ± 13	0,10
p(v-a)CO ₂	0,9 [0,8-1,1]	1,0 [0,7-1,1]	0,8 [0,8-1,1]	0,95
Ratio Index	1,62 ± 0,47	1,44 ± 0,53	1,80 ± 0,36	0,13
na PiCCO/SG:				
p(v-a)CO ₂ , kPa	0,8 [0,6-1,0]	0,8 [0,7-1,0]	0,7 [0,6-1,0]	0,29
Lactaat, mmol/l	6,60 [4,03-9,48]	4,80 [2,45-6,05]	9,80 [7,30-11,90]	<0,001
Ratio Index	1,72 (1,45-2,2)	1,72 (1,47-1,96)	1,86 (1,44-2,89)	0,55
Cardiac index	3,1 (2,4 - 4,3)	3,1 (2,8-4,1)	2,6 (2,4-4,0)	0,71
DO ₂ mls/g	44, 91 ± 20,27	48,00 ± 24,09	41,25 ± 14,87	0,43
VO ₂ mls/g	11,07 ± 6,56	12,98 ± 7,95	8,81 ± 3,60	0,12
EO ₂ %	25,06 ± 10,13	28,33 ± 11,46	21,2 ± 6,94	0,09
Vochtbalans 72 uur	4229 (253-8090)	2523 (-171-7809)	6911 (4224-12280)	0,22
Vochtbalans bij ontslag	2966 (-665-10476)	-586 (-2274-1518)	10762 97230-13300)	<0,001

Tabel 4: Univariabele logistische regressieanalyse

Parameter	OR (95%CI)	C-index	P
Traditionele voorspeller			
Leeftijd	1.07 (1.011 - 1.137)	0.707	0.020
Circulatie voorspellers			
Lactaat	1.89 (1.31 - 2,74)	0.863	0.001
delta pCO ₂	1.01 (0.997 - 1.028)	0.626	0,105
SvO ₂	1.04 (0.98 - 1.11)	0.575	0.158
Vochtbalans bij IC ontslag	1.45 (1.16 - 1.81)	0.854	0.001
Ratio Index	3.59 (1.03 - 12.50)	0.686	0.045

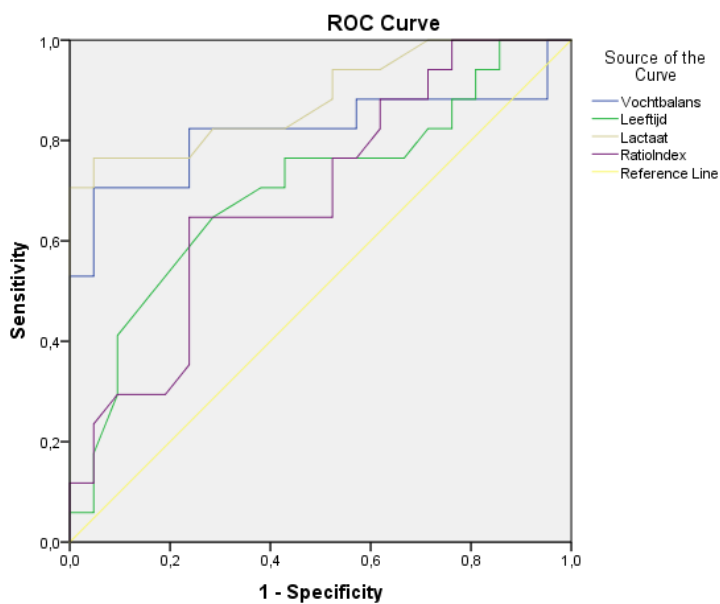
Tabel 5A: Multivariabele logistische regressie analyse na eliminatie van factoren met een p<0,10

Parameter	OR (95%CI)	C-index	P
Model			
Leeftijd	1.24 (0.93 – 1.64)	0.77	0.139
Lactaat	6.79 (0.83 – 55.39)		0.074
Ratio Index	1.85 (0.15 – 22.09)		0.628
Vochtbalans bij IC ontslag	1.79 (0.95 – 3.35)		0.070

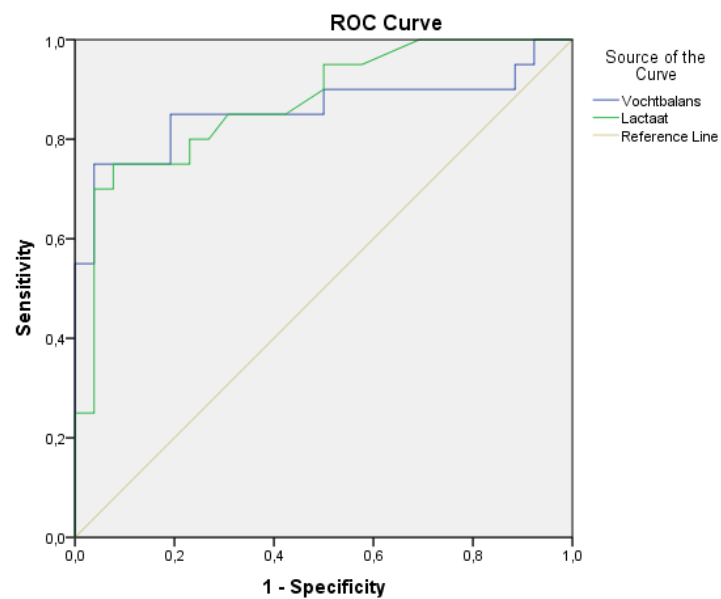
Tabel 5B: Logistische multivariabele analyse van lactaat en vochtbalans

Parameter	OR (95%CI)	C-index	P
Model			
Lactaat	2.29 (1.30 – 4.03)	0.87	0.004
Vochtbalans bij IC ontslag	1.88 (1.19 - 2.98)		0.007

Figuur 1: Model voorspelling van mortaliteit



Figuur 2: Voorspelling van mortaliteit



Discussie

Shock blijft een ernstig ziektebeeld op onze intensive care met mortaliteit tot 50%. Bij dit onderzoek is gekeken naar alle 47 patiënten met een shock die invasief werden gemonitord in 2018. Er is een relatie gelegd met de delta pCO₂ en ratio index als aanvullend belangrijke parameter voor het zowel beoordelen van de (micro)circulatie als voor het voorspellen van de mortaliteit in het ziekenhuis. Daarnaast zijn meerdere parameters die associatie hebben met shock en verhoogde ziekenhuismortaliteit beschreven. Er is geen relatie gevonden met de delta pCO₂, maar wel een significante relatie gevonden tussen ratio index en mortaliteit bij patiënten met een vorm van shock.

Vergeleken met de studies van He (10, 11) bij septische shock patiënten zien wij dat er bij dit onderzoek geen relatie is tussen de hoogte van de delta pCO₂ en de ratio index bij septische patiënten, wel bij cardiogene shock patiënten. Dit sluit ook aan bij het onderzoek van Muller et al. (9). Wij hebben geobserveerd dat in een patiënt bij een lage pH (zure patiënt) de delta pCO₂ kleiner is, ondanks duidelijke signalen van afwijkende microcirculatie (hoog lactaat) en de bijbehorende hoge SvO₂. Het idee is dat bij sepsis waarbij hyperdynamische circulatie, door waarschijnlijk shunting, geen of te weinig uitwisselingsmogelijkheid is van zowel O₂ als CO₂ en derhalve geen toename van de delta pCO₂. Aanvullend hieruit kan het meten van delta pCO₂ wellicht wel een alarmsignaal zijn voor perifere weefselhypoxie bij normale of verhoogde SvO₂ ten tijde van septische shock.

Opvallend is dat er na het plaatsen van SG/PiCCO bij distributieve shock patiënten nog steeds lage cardiac index gezien werd zonder significant verschil voor mortaliteit. Er is van deze patiënten niet structureel een echocardiogram verricht waarbij gedacht kan worden dat er een cardiogene shock component met septische cardiomyopathie een rol kan spelen zoals Muller et al. (9) deed.

De ratio index is een parameter die voor alle vormen van shock gebruikt kan worden bij de microcirculatie monitoring. De behandeling en ondersteuning op de intensive care wordt hierdoor optimaler. In dit onderzoek is

afzonderlijk en in zijn geheel naar alle patiënten met shock die een invasieve monitoring hadden gekeken. Beide vormen van shock hebben een slechtere uitkomst bij een positieve vochtbalans en lactaat. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het aantal dagen IC opname bijdraagt aan een 'normale' vochtbalans. We hebben weinig patiënten (n=47) in 1 jaar tijd geanalyseerd, waarbij factoren zoals leeftijd, lactaat en ratio index als zwaarstwegende factoren met de mortaliteit op de IC samenhangen. Wij zagen echter niet dat de ratio index betrouwbaarder was dan lactaat zoals Mallat et al. (12) concludeerde. Wellicht kunnen we in de toekomst deze parameters samen gebruiken om een model te bouwen die niet alleen aan een prognostische voorspelling bij een patiënt met shock op de IC kan helpen maar ook respons van je behandelingen beter en vollediger kan weergeven. Wij bevelen het aan om de delta pCO₂ en ratio index op te nemen in het circulatie protocol van het HagaZiekenhuis (2), zodat het standaard wordt om niet alleen op basis van lactaat en een afwijkend SvO₂ vocht/inotropica toe te dienen, maar hierbij ook de delta pCO₂ en de ratio index te betrekken zoals eerder beschreven (13, 14).

Recente studies, bij patiënten in cardiogene shock die een mechanische circulatie ondersteuning behoeven, tonen ook aan dat bij verhoogde delta pCO₂ en ratio index een significante verschil in overleving ontstaat (15). Dit zou een reden kunnen zijn om ook deze patiënten omwille van betere hemodynamische bewaking de delta pCO₂ en ratio index te berekenen. Zodoende is het nogmaals belangrijk om aan onze MetaVision de delta pCO₂ en ratio index berekeningen toe te voegen. Zo kunnen we bij elke patiënt waarbij een arterieel en veneus bloedgas gelijktijdig is afgenomen de delta pCO₂ en de ratio index monitoren. Dit zou bij deze patiënten met een kunstmatige circulatie (niet pulsatiele flow = polsloze circulatie) door continue flow pompen (zoals extracorporale membraan oxygenatie (ECMO), Impella en linker ventrikel assist device (LVAD)) van meerwaarde kunnen zijn om eerder verdere beeldvorming van microcirculatie en/of het hart middels echocardiogram te verrichten.

Door invoering van de delta pCO₂ en ratio index in het HagaZiekenhuis protocol en automatische berekening in elektronische MetaVision verwachten wij in de toekomst een grotere prospectieve studie bij alle patiënten met shock de ratio index te valideren naast de directe monitoring van microcirculatie middels CytoCam de therapie te monitoren. Toekomst moet laten zien of we aan de hand van koolzuurverschillen tussen arterieel en veneus bloed samengenomen met globale hemodynamische parameters voor patiënten in shock, respons op een interventie kunnen laten zien. Dit zou dan onze HAGA-score voor het tabblad circulatie moeten worden waarin “do or do not an intervention” eruit moet vloeien.

Conclusie

Veno-arterieel koolzuurverschil (zowel delta pCO₂ als ratio index) is geen betere voorspeller van de mortaliteit in de algemene shock populatie dan lactaat, SvO₂ of vochtbalans. Maar de ratio index lijkt een goede aanvulling op de rest te zijn. De circulatie op de intensive care bij patiënten met een shock lijkt vollediger gemonitord te worden door praktische toevoeging van de delta pCO₂ waardes en optimaler de ratio index. Het heeft onze aanbeveling om in de toekomst verdere studies naar invasieve monitoring te vergelijken met directe microcirculatie meting om de patiënten vriendelijker te monitoren met vergelijkbare respons op therapie dan wel prognose bepaling.

Referenties

1. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259-65.
2. Baak R. Hemodynamiek op de IC iProva (Lokale protocolen website HagaZiekenhuis). 2016.
3. Ocak I, Kara A, Ince C. Monitoring microcirculation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(4):407-18.
4. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem O, Giaccaglia P, et al. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicenter Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. *Crit Care Med*. 2020;48(10):e864-e75.
5. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(6):597-604.
6. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(4):1317-21.
7. He H, Liu D. Understanding the Calculation of Central Venous-to-Arterial CO₂ Difference/Arterial-Central Venous O₂ Difference Ratio. *Shock*. 2017;48(6):690.
8. Morel J, Grand N, Axiotis G, Bouchet JB, Faure M, Auboyer C, et al. High veno-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(6):783-9.
9. Muller G, Mercier E, Vignon P, Henry-Lagarrigue M, Kamel T, Desachy A, et al. Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. *Br J Anaesth*. 2017;119(2):239-48.
10. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Tang B. The Prognostic Value of Central Venous-to-Arterial CO₂ Difference/Arterial-Central Venous O₂ Difference Ratio in Septic Shock Patients with Central Venous O₂ Saturation ≥ 80 . *Shock*. 2017;48(5):551-7.
11. He H, Long Y, Liu D, Tang B, Ince C. Relationship of relevant factors to P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ ratio in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2020;48(1):300060519854633.
12. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):10.
13. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19:126.
14. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venous-arterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1412-20.

15. McDonald CI, Brodie D, Schmidt M, Hay K, Shekar K. Elevated Venous to Arterial Carbon Dioxide Gap and Anion Gap Are Associated with Poor Outcome in Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO J.* 2021;67(3):263-9.

Bijlage 1 Rol van de Circulation Practitioner

Door de opleiding tot Circulation Practitioner zijn mijn missie en visie op zorg veranderd. Mijn missie op Practitionerschap is de verworven kennis en kunde (met name op het werkveld circulatie) toe te passen, waardoor er een professionele, verantwoorde en veilige zorg wordt geleverd door alle zorgverleners op de Intensieve Care van het HagaZiekenhuis. Mijn visie op Practitionerschap hierbij is de verworven kennis en kunde (met name op het werkveld circulatie) toe te passen, zodat er met enthousiasme en passie wordt samengewerkt, kennis vergroot en innovatie wordt toegepast, waardoor de zorg voldoet aan alle VMS thema's en er protocollair en evidence based practice gewerkt wordt, hierdoor wordt er een professionele, verantwoorde en veilige zorg geleverd in een omgeving waarbij de patiënt centraal staat.

Huidige en gewenste plaats en positie op de IC

Na mijn diplomeren wil ik een Circulation Practitioner zijn die kennis van zaken heeft en daarbij laagdrempelig door collega's benaderd wordt voor vragen of opmerkingen. Hiervoor wil ik me graag verder bekwamen in de punten die staan bij de taakomschrijving van een Practitioner welke te vinden is op iProva van het HagaZiekenhuis:

- Analyseren, optimaliseren en evalueren van processen;

Door jaarlijks een PDCA cyclus te doorlopen en tijdig te signaleren waar nieuwe PDCA cyclus(sen) nodig zijn. Momenteel ben ik bezig met een PDCA cyclus m.b.t. externe pacemaker na cardiochirurgie. Er gaat nog een PDCA cyclus opgestart worden bij de ECMO patiënten.

- Borgen van afspraken (protocollen, procedures en richtlijnen);

Het aanpassen en onderhouden van protocollen gebeurt door leden van de werkgroep circulatie, hierbij heb ik als Circulation Practitioner (i.o.) een ondersteunende/coachende rol. Alleen bij de ontwikkeling van nieuwe protocollen heb ik actievere rol.

- Verrichten van verpleegkundig onderzoek en het ondersteunen van medisch onderzoek;

Aansluitend op het verpleegkundig onderzoek waar ik nu mee bezig ben, wil ik dit blijven doen en ondersteunen bij andere (medische) onderzoeken op de afdeling. Dit omdat onderzoek bijdraagt aan de kwaliteit van zorg en evidence based practice een onderdeel is van mijn visie op goede zorg. Zo zijn we onlangs gestart met de ROUMI studie waar ik als Practitioner een actieve rol in heb door het uitvoeren van CytoCam metingen. Graag wil ik ook deze studie een vervolg geven i.c.m. microcirculatie meting.

- Materiaalbeheer;

Materiaalbeheer is noodzakelijk voor het onderhouden van het beleid. Zonder materiaal of apparatuur kan de patiënt niet goed worden gemonitord of ondersteund. Dit heeft veel raakvlakken met relatiebeheer in en buiten het ziekenhuis, want daar ben ik voor een gedeelte van afhankelijk. Ik ben bekend met al het materiaal wat valt onder het werkveld circulatie en het beheer hiervan.

- Het specifiek begeleiden en opleiden van IC verpleegkundigen (in opleiding);

Tijdens implementaties, afnemen toetsing VBH en lesdagen heb ik gemerkt dat er nog een winst te behalen is in scholing met betrekking tot het werkveld circulatie bij het verpleegkundig team. Dit gaat van basis elektrocardiogram (ECG) leer tot apparatuur welke nodig is om de circulatie te ondersteunen of te monitoren zoals een pacemaker of PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output). Naast scholing wil ik ook bewustwording creëren en cultiveren van kwaliteitsgericht werken. Dit is een punt wat ik graag wil oppakken in het team door klinische lessen en bedside teaching te geven.

- Relatiebeheer met anderen, binnen het ziekenhuis en daarbuiten;

In het HagaZiekenhuis vergaderen de Practitioners elke maand gezamenlijk. In het ziekenhuis neem ik deel aan verschillende overlegvormen ter verbetering van de samenwerking tussen verschillende afdelingen zoals SEH, CCU en IC. Daarnaast fungeer ik als lid van het lijnen expertteam welke als speerpunt heeft de lijn gerelateerde infecties zo laag mogelijk te houden en te zorgdragen voor een uniform ziekenhuisbrede aanpak bij het inbrengen en onderhouden van lijnen.

Graag wil ik als Circulation Practitioner mijn netwerk vergroten door deel te blijven nemen aan de Practitionersdag. De planning was om in april 2020 de Circulation Practitionersdag samen met mijn mede CP'er te organiseren in het HagaZiekenhuis, dit is voor onbepaalde tijd opgeschoven i.v.m. COVID-19. Verder heb ik contact met vertegenwoordigers van de firma's welke raakvlak hebben met de circulatie.

Ten slotte heb ik nog een aantal persoonlijke doelen. Zo wil ik graag me verder bekwamen in het meten van de microcirculatie met de CytoCam en een start maken met het inbrengen van arterielijnen en het maken van echo's. Dit beide pas na scholing van Şakir.

Taakafbakening/verdeling van taken en bevoegdheden

Er werken op de IC van het HagaZiekenhuis meerdere practitioners. Binnen het werkveld circulatie werkt Linda v.d. Voort als Practitioner. In samenspraak met elkaar hebben we de taken verdeeld. Er is een verdeling gemaakt in protocollen en materiaalbeheer. Daarnaast sturen we samen de werkgroepleden aan, geven we beide scholing, ondersteunen we bij onderzoek en begeleiden we beide (IC) verpleegkundigen (i.o.). We houden elkaar op de hoogte via wekelijks contact op de afdeling en door elkaar als Carbon Copy (CC) mee te nemen in mailwisselingen. Nu Bob de Jongh is gestart met zijn opleiding, zullen we de taken moeten herverdelen.

Circulation Practitionerschap over 1 jaar en 3 jaar.

In de jaren als Circulation Practitioner in opleiding heb ik een goede start gemaakt. Het team weet wie ik ben en komt naar me toe met vragen. In mijn visie wil ik over 1 jaar:

- Gestart zijn met een PDCA cyclus bij ECMO patiënten;
- Verantwoordelijk blijven voor de circulatie protocollen en bij signaleren knelpunten deze oplossen;
- Mijn afstudeeronderzoek hebben toegepast op een grotere groep patiënten en hierover een artikel hebben geschreven welke voor publicatie is geschikt in een vakblad;
- Verschillende soorten scholing geven aan zowel verpleegkundige en artsen m.b.t. de circulatie, zowel op de afdeling als op de HagaAcademie of tijdens een Haga congres;
- Cursisten met voldoende kennis m.b.t. de circulatie de IC opleiding laten afronden;
- Circulation Practitionersdag hebben georganiseerd in het HagaZiekenhuis;
- Op de hoogte zijn van nieuwe ontwikkelingen, onderzoeken en behandelstrategieën door bijhouden vakliteratuur, bezoek congressen en symposia;
- Arterielijnen prikken;
- Onder supervisie echo's kunnen maken.

In mijn visie wil ik over 3 jaar:

- Minimaal 1 PDCA cyclussen hebben afgesloten en elk jaar een nieuwe opgestart;
- Actief deelnemen aan een onderzoek en indien mogelijk een nieuw onderzoek hebben opgestart;
- Kennis en kunde van het gehele team (artsen en verpleegkundigen) vergroot hebben m.b.t. circulatie;
- Zelfstandig echo's kunnen maken.

Al met al liggen er nog genoeg uitdagingen in het verschiet. Het belangrijkste hierbij, wat aansluit bij mijn missie en visie, is dat het team met mij mee groeit voor een professionele, verantwoorde en veilige zorg.