


# HEMODYNAMISCH STABIEL INTUBEREN OP DE INTENSIVE CARE UNIT (ICU) MET BEHULP VAN CREW RESOURCE MANAGEMENT (CRM), WORKFLOW EN FARMACOTHERAPIE

Bram Bessems, BN; Intensive Care Practitioner i.o.  uitstroomprofiel Circulation  
Dr. Med. Anisa Hana, internist-intensivist; Praktijkopleider  
Judith Haans-Kierkels; Afdelingsmanager

Intensive Care Unit, Stichting Laurentius Ziekenhuis Roermond

## ABSTRACT

**Achtergrond:** Rapid sequence intubation (RSI) is een risicovolle procedure waarbij complicaties kunnen ontstaan, zoals een verandering in bloeddruk door het toedienen van inductiemedicatie in hoge doseringen. Het ontstaan van hypotensie (MAP < 65 mmHg, systole < 90 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) tijdens een RSI wordt geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en langere ligduur. Een duidelijke communicatie en taakverdeling tijdens de RSI in combinatie met herkenning van hemodynamische instabiliteit, dragen bij aan het stabiel houden van de bloeddruk tijdens een RSI procedure. Interventies zoals fluid loading rondom inductie, het tijdig starten van noradrenaline, en het gebruik van esketamine in combinatie met een lagere dosering propofol zijn mogelijke interventies voor bloeddrukstabilisatie.

**Methode:** Retrospectief, observationeel, single center studie waarbij de bloeddrukwaarden (MAP, systole en diastole) van twee onderzoeksgroepen tijdens een RSI procedure met elkaar zijn vergeleken. Er is gemeten op vijf meetmomenten rondom RSI procedures; T0 (Baseline, 15 minuten voor inductie), T1 (5 minuten na inductie), T2 (5 – 15 minuten na inductie), T3 (15 – 30 minuten na inductie) en T4 (30 – 60 minuten na inductie). De interventiegroep heeft een RSI procedure ondergaan na introductie van een protocol waarin aandacht is voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie. De controlegroep is vergeleken met de interventiegroep via een repeated measures mixed ANOVA en post-hoc analyses. Klinisch relevante bloeddrukdalingen en bloeddrukstijgingen ( $\geq 20\%$  of  $\geq 50\%$ ) zijn inzichtelijk gemaakt in de eerste 5 minuten na inductie ten opzichte van baseline tussen de twee onderzoeksgroepen. Er is ook gekeken naar het optreden van hypotensie (MAP < 65 mmHg, systole < 90 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) tussen de twee onderzoeksgroepen.

**Resultaten:** De bloeddruk bij de interventiegroep is significant stabiel tijdens een RSI procedure in de eerste 15 minuten na inductie ten opzichte van baseline voor zowel de MAP ( $F(1,58) = 9,29$ ;  $p = 0,003$ ), de systolische bloeddruk ( $F(2,51) = 9,16$ ;  $p = 0,003$ ) en de diastolische bloeddruk ( $F(1,50) = 9,25$ ;  $p = 0,003$ ). Na introductie van het protocol is in de eerste 5 minuten na inductie een significante afname te zien in  $\geq 20\%$  bloeddrukdaling van de MAP ( $\chi^2(1, N = 108) = 3,71$ ;  $p = 0,046$ ) en  $\geq 20\%$  bloeddrukdaling van de systolische bloeddruk ( $\chi^2(1, N = 108) = 3,31$ ;  $p = 0,049$ ). Tevens is de incidentie van hypotensie op drie meetmomenten significant lager.

**Conclusie:** Het geïntroduceerde protocol heeft een significant positief effect op de stabilisatie van de bloeddruk in de eerste 15 minuten na inductie. Een significante afname van  $\geq 20\%$  bloeddrukdaling is zichtbaar in de eerste 5 minuten na inductie na introductie van het nieuwe protocol. Vanaf 15 tot 60 minuten na inductie is er geen significant verschil meer te zien in stabilisatie van bloeddruk na introductie van het protocol. Het protocol is dus klinisch relevant en toepasbaar op de ICU voor hemodynamische stabilisatie tijdens een RSI.

## Inleiding

Endotracheale intubatie van een patiënt op de intensive care unit (ICU) is een risicovolle handeling waarbij de kans op het ontstaan van complicaties aanwezig is vanwege de slechte conditie en het onderliggend ziektebeeld van de patiënt.<sup>1</sup> Bij verreweg het grootste gedeelte van de patiënten op de ICU gebeurt deze endotracheale intubatie niet electief, maar wordt deze procedure uitgevoerd in een acute setting waarbij de optimale randvoorwaarden niet aanwezig zijn.<sup>2</sup> Om te garanderen dat de patiënt, die dyspnoe en stress ervaart, voldoende gesedeerd en gerelaxeerd is,

wordt tijdens de endotracheale intubatie vaak hoge doseringen anesthesische, spierrelaxerende en analgetische medicatie gebruikt. Dit is nodig om de tijd tot volledige sedatie en verslapping zo kort mogelijk te houden, waardoor de ademweg snel gezekerd kan worden en de kans op complicaties, zoals aspiratie en desaturatie, laag wordt gehouden.<sup>2</sup> Deze procedure wordt een rapid sequence intubation (RSI) genoemd.<sup>2,3</sup> Bij 39% van RSI procedures vindt een complicatie plaats.<sup>3</sup> De kans op complicaties is in grotere mate aanwezig als de ademweg vooraf als moeilijk wordt beschouwd (Mallampati score  $\geq 3$ ), de procedure

lang duurt of als de totale ervaring laag is van het team en de intubator.<sup>3</sup> Het optreden van respiratoire en hemodynamische complicaties tijdens een RSI verlengt de ligduur van de patiënt op de ICU, vergroot de morbiditeit en vergroot de mortaliteit.<sup>3,4</sup> Een veel onderzochte respiratoire complicatie die ernstige gevolgen kan hebben voor de patiënt, is hypoxemie ( $\text{SpO}_2 < 92\%$  of  $\text{PaO}_2 < 9,5 \text{ kPa}$ ).<sup>5,6</sup> Een interventie, zoals preoxygeneren, is de gouden standaard en laat een duidelijke verbetering zien in de vermindering van het aantal desaturaties.<sup>5,6</sup>

Op hemodynamisch gebied is er geen gouden standaard tijdens een RSI en zijn de interventies vooral afhankelijk van de gekozen analgetische, anesthesische en spierrelaxerende medicatie die in verschillende mate zorgen voor vasodilatatie en het wegvallen van de sympathische prikkel.<sup>7</sup> Het ontstaan van een acute hypotensie (systole  $< 90 \text{ mmHg}$  of mean arterial pressure (MAP)  $< 65 \text{ mmHg}$ ), is een complicatie op hemodynamisch gebied die regelmatig voorkomt (30%).<sup>1</sup> Hypotensie wordt evident gerelateerd wordt aan een toename in ligduur en morbiditeit door het wegvallen van de perfusiedruk op weefsel- en orgaaniveau.<sup>1, 8, 9</sup> Een overprikkeling van het sympathisch zenuwstelsel door laryngeale prikkeling van de laryngoscoop, pijn, stress en ongemak zijn ook belangrijke factoren die bijdragen aan hemodynamische instabiliteit tijdens de procedure.<sup>10</sup> Hypertensie (systole  $> 160 \text{ mmHg}$ ) is een complicatie die kan voorkomen (9%) en welke ook geassocieerd wordt met een slechtere outcome van de patiënt.<sup>11</sup>

Als (hemodynamische) risicofactoren en afwijkingen voorafgaand aan een RSI herkend worden, kan er tijdig een interventie worden uitgevoerd om hemodynamische stabiliteit te creëren.<sup>1</sup> Een hoge leeftijd ( $> 65$  jaar), een zeer lage of zeer hoge body mass index (BMI), een hoge shock index (SI, i.e., hartfrequentie gedeeld door systole) en een hoge modified shock index (MSI, i.e., hartfrequentie gedeeld door de MAP) zijn risicofactoren en voorspellende waarden voor het ontwikkelen van hemodynamische instabiliteit tijdens een RSI.<sup>1, 12, 13, 14</sup> Het invoeren en hanteren van een adequaat protocol bij een RSI, waarbij er aandacht is voor een duidelijke workflow, een juiste mix aan inductiemedicatie, een uniforme bewakingsstrategie en het vroegtijdig starten van interventies, draagt in grote mate bij aan het

verlagen van (hemodynamische) complicaties<sup>5</sup>. De ligduur op de ICU, de morbiditeit en de mortaliteit worden hierdoor lager<sup>9</sup>

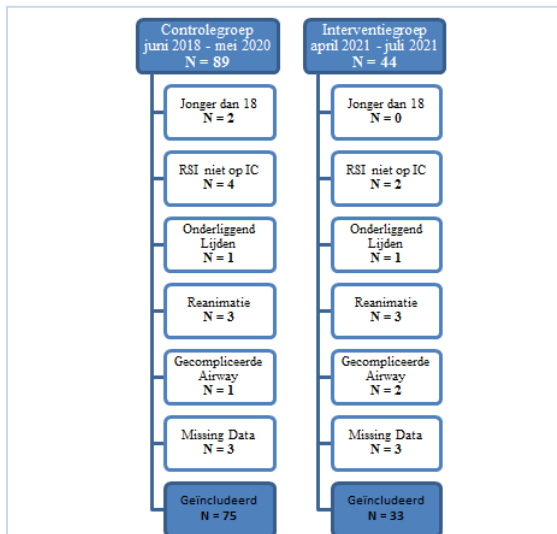
Bij een hoge SI ( $> 0,90$ ) of een hoge MSI ( $> 1.30$ ) heeft het toepassen van interventies voorafgaand aan de RSI, zoals het toedienen van een bolus kristalloïde infuusvloeistof (10 ml/kg) en het starten van sympathicomimetica (0,100 mcg/kg/min noradrenaline), een positief effect op het stabiliseren van de bloeddruk.<sup>15, 16, 17, 18</sup> De keuze voor esketamine als inductiemedicatie, in plaats van hoge doseringen propofol en opiaten bij de inductie van een RSI, heeft een positief effect op het stabiliseren van de bloeddruk door afname van vasodilatatie tijdens én na de procedure.<sup>19</sup> De combinatie esketamine (0,5 mg/kg) met propofol (0,5 mg/kg), ook wel Ketofol genoemd, zorgt als analgeticum en anestheticum voor een absolute narcose met een positief effect op de bloeddruk van de patiënt tijdens een RSI.<sup>7</sup>

Een goede bewaking van de vitale parameters tijdens een RSI, zoals een automatisch, kort meetinterval bij gebruik van de niet invasieve bloeddruk (NIBP) of het continu meten van de arteriële bloeddruk (ABP) en het toepassen van akoestische alarmsignalen, is essentieel en zorgt voor een vroege herkenning van afwijkingen in de hemodynamiek, waardoor er ook vroegtijdig interventies kunnen worden toegepast om stabiliteit in de bloeddruk te creëren.<sup>20</sup> Hemodynamische bewaking van de bloeddruk via een ABP geniet hierbij de voorkeur boven een NIBP meting, gezien dit een continumeting betreft, waarbij de verkregen waarden betrouwbaarder zijn dan waarden verkregen via de NIBP.<sup>21</sup> Ook het hanteren van een duidelijke taakverdeling en heldere closed loop communicatie, door gebruik te maken van crew resource management (CRM), draagt in grote mate bij aan het terugdringen van (hemodynamische) complicaties tijdens een RSI procedure.<sup>22</sup>

### **Probleemstelling**

De ICU van het Laurentius Ziekenhuis Roermond (LZR) is een level 1 ICU met 9 bedden. Onder normale omstandigheden komt een endotracheale intubatie met gemiddeld één keer per twee weken relatief weinig voor. De procedures worden uitgevoerd door verschillende intensivisten waarbij een grote verscheidenheid in benaderingen wordt gehanteerd.

**Figuur 1.** In- en exclusiecriteria per categorie van de controlegroep en interventiegroep.



Sinds maart 2020 is de intensiteit van RSI procedures toegenomen door de corona virus disease (COVID-19) pandemie. De samenstelling van het team tijdens een RSI procedure is niet altijd hetzelfde, waardoor de gezamenlijke ervaring kan verschillen en de uit te voeren taken per persoon niet altijd even duidelijk zijn. In de huidige situatie is de inductiemedicatie niet uniform geprotocolleerd waardoor de gegeven medicatie kan verschillen per individuele casus. Hierdoor krijgen sommige patiënten een relatief hoge dosering propofol (>2 mg/kg) bij de inductie en is de kans op het ontstaan van hypotensie groter.<sup>23</sup> Ook ontbreekt in de huidige werkwijze een analgeticum in de inductiemedicatie waardoor laryngeale prikkeling een beïnvloedende factor kan zijn op het ontwikkelen van hypertensie. Hiernaast is er geen aandacht voor herkenning van risicofactoren op hemodynamische instabiliteit waardoor afwijkingen vaak niet of laat worden waargenomen. Interventies worden veelal te laat ingezet, waardoor hemodynamische instabiliteit kan ontstaan.

Vanwege deze redenen is de noodzaak ontstaan voor de introductie van een nieuw RSI protocol, waarbij er aandacht is voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en eenduidige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie. Dit protocol is geïntroduceerd in maart 2021.

### Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is om te beoordelen of de introductie van een protocol, waarin aandacht is

voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie, bijdraagt aan het stabiel houden van de bloeddruk tijdens RSI procedures. In het stuk workflow en CRM is een duidelijke taakverdeling met closed loop communicatie, een duidelijke administratie en gelijkheid van het team vastgelegd. Hiernaast is gekeken of er een afname is van klinisch relevante bloeddrukdalingen en bloeddrukstijgingen ( $\geq 20\%$  of  $\geq 50\%$ ) na introductie van het protocol. Ook is er gekeken of er een afname is van hypotensie (systole < 90 mmHg of MAP < 65 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) tijdens RSI procedures na introductie van het protocol.

### Vraagstelling

#### Hoofdvraag

Wordt er een significant stabilere bloeddruk (MAP, systole en diastole) gemeten tijdens RSI procedures bij volwassen patiënten op de ICU na introductie van een protocol, waarin aandacht is voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie, ten opzichte van de huidige procedure zonder protocol?

#### Subvraag

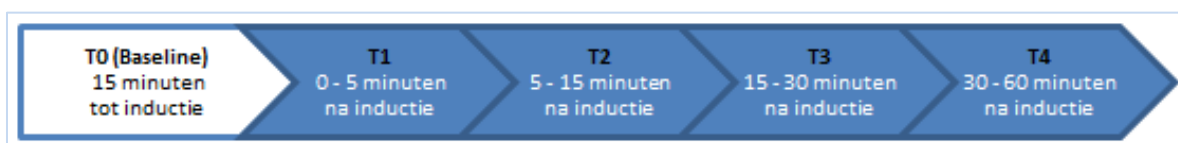
Wordt de incidentie van hypotensie (systole < 90 mmHg, MAP < 65 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) significant lager tijdens RSI procedures bij volwassen patiënten op de ICU na introductie van een protocol, waarin er aandacht is voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie, ten opzichte van de huidige procedure zonder protocol?

### Hypothesen

1. Verwacht wordt dat er een significant stabilere bloeddruk (MAP, systole en diastole) is tijdens RSI procedures na introductie van een protocol, waarin er aandacht is voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie (H0).

2. Verwacht wordt dat de incidentie van hypotensie en hypertensie significant lager wordt tijdens RSI procedures na introductie van een protocol, waarin er aandacht is voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie (H0).

**Figuur 2.** Overzicht van de vijf meetmomenten waarin gemeten is. Hierbij is rekening gehouden met de distributie- en halfwaardetijd van propofol, rocuronium en esketamine.



## Methode

### Studieopzet

Ter beantwoording van de hoofd- en subvraag is er een retrospectief, observationeel, single center cohortstudie uitgevoerd waarbij demografische data en bloeddrukken van twee groepen patiënten zijn verzameld vanuit het elektronisch patiënten dossier (EPD) en met elkaar zijn vergeleken.

Het onderzoek is voorgelegd aan de trialbegeleidingscommissie (TBC) van het LZR, waarbij er kennis is genomen van de inhoud en het onderzoek als niet-WMO plichtig is geaccepteerd. Een informed consent van de onderzoekspopulatie is niet vereist, omdat de verzamelde data standaard wordt gegenereerd vanuit het EPD en pseudo-anoniem wordt verwerkt. Het protocol is gebaseerd op bewezen reguliere behandelopties en (inter)nationale standaarden. Er is geen sprake van experimentele behandelingen of extra (invasieve) diagnostiek tijdens uitvoering van dit onderzoek. Er worden geen handelingen opgelegd aan deelnemers van dit onderzoek.

### Onderzoekspopulatie

Groep 1, hierna genoemd de controlegroep (CG), omvat alle patiënten die volgens de Nederlandse Intensive Care Evaluatie (NICE) gegevens een RSI procedure hebben ondergaan op de ICU van het LZR in de periode juni 2018 tot en met mei 2020. Groep 2, hierna genoemd de interventiegroep (IG), omvat alle patiënten die volgens de NICE gegevens een RSI procedure hebben ondergaan in de periode april 2021 tot en met juli 2021, na introductie van het nieuwe protocol RSI.

### Protocol

In het nieuwe protocol is een minimaal vereiste grootte en een duidelijke taakverdeling van het team welke de RSI gaat uitvoeren vastgelegd. Hierin is aandacht voor CRM en workflow. De SI

en MSI worden berekend vóór inductie. Afhankelijk van de SI en MSI krijgen patiënten fluid loading (1000 milliliter Ringerlactaat onder druk) tijdens de RSI procedure vanaf de inductie en wordt noradrenaline (0,100 µg/kg/min) gegeven tijdens de inductie. Ook is Ketofol als optie toegevoegd (en aangeraden) bij SI (> 0,90) of MSI (> 1.30) als inductiemedicament waaruit de hoofdbehandelaar uiteindelijk de vrije keuze heeft.

### Inclusie-&Exclusiecriteria

Alle patiënten die volgens de NICE gegevens een RSI procedure hebben ondergaan op de ICU van het LZR binnen de aangegeven tijdsperiodes, zijn geïnccludeerd in hun specifieke cohort. Specifieke exclusiecriteria zijn:

- Patiënten < 18 jaar
- Patiënten welke op een andere afdeling dan de ICU zijn geïntubeerd
- Patiënten waarbij op basis van het onderliggend lijden en ziektebeeld (neurotrauma, abdominaal compartiment syndroom, zwangerschap), de RSI op een andere manier benaderd moeten worden
- Patiënten die reeds buiten bewustzijn zijn en geen inductiemedicatie nodig hebben (reanimatieprocedures)
- Patiënten met een gecompliceerde ademweg waarbij een zeer specifieke benaderingswijze en maatregelen getroffen moet worden
- Patiënten waarbij de data vanuit het EPD incompleet en onbruikbaar is rondom de RSI procedure (patiënt direct op transport)

Na preselectie vanuit de NICE gegevens en het toepassen van de exclusiecriteria, zijn 75 patiënten geïnccludeerd in de CG en 33 patiënten in de IG (figuur 1, pagina 3).

**Tabel 1.** Populatiekenmerken van de totale onderzoekspopulatie en onderverdeeld in controlegroep en interventiegroep. De Shapiro-Wilk test voor normaalverdeling is inzichtelijk gemaakt voor de continue variabelen. Categorische variabelen zijn getoetst met een Chi-Square test. Continue variabelen zijn met elkaar vergeleken door middel van een independent samples t-test bij een aangenomen assumptie van normaalverdeling. Bij een verworpen assumptie van normaalverdeling is gebruik gemaakt van een Mann-Whitney U test.

Populatiekenmerken	Shapiro-Wilk CG N = 75	Shapiro-Wilk IG N = 33		Totaal N = 108	Controle Groep N = 75	Interventie Groep N = 33	p-value
<b>Fysieke Parameters</b>							
Leeftijd	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	Mediaan [IQR]	67 [16,0]	67 [16,0]	63 [14,0]	0,112
Geslacht (Man)			N (%)	68 (63,0)	49 (65,3)	19 (57,6)	0,442
Lengte	0,449	0,926	Mean (SD)	173 (9,2)	172 (8,9)	174 (9,9)	0,431
Actueel Gewicht	<b>&lt;0,001</b>	0,647	Mediaan [IQR]	85 [25,75]	84 [24,5]	92 [22,5]	0,209
Ideaal Lichaamsgewicht (IBW)	0,094	0,862	Mean (SD)	67 (9,9)	66 (9,8)	67 (10,4)	0,591
Body Mass Index (BMI)	<b>&lt;0,001</b>	0,981	Mediaan [IQR]	28,1 [6,65]	26,7 [6,26]	29,5 [5,55]	0,193
<b>Severity of Illness Scores</b>							
APACHE IV Score	0,114	0,802	Mean (SD)	68 (21,0)	71 (21,7)	61 (18,1)	<b>0,024</b>
SOFA Score	0,082	<b>0,004</b>	Mediaan [IQR]	7 [3,0]	7 [4,0]	7 [2,0]	0,220
Shock Index	0,057	<b>0,002</b>	Mediaan [IQR]	0,66 [0,29]	0,67 [0,29]	0,61 [0,27]	0,198
Modified Shock Index	0,069	<b>&lt;0,001</b>	Mediaan [IQR]	0,99 [0,43]	1,03 [0,37]	0,91 [0,52]	0,192
<b>Comorbiditeit</b>							
Chronisch Leverfalen			N (%)	16 (14,8)	12 (16,0)	4 (12,1)	0,601
Chronisch Longfalen			N (%)	43 (39,8)	33 (44,0)	10 (30,3)	0,180
Chronisch Nierfalen			N (%)	21 (19,4)	12 (16,0)	9 (27,3)	0,173
Diabetes Mellitus			N (%)	32 (29,6)	22 (29,3)	10 (30,3)	0,919
COVID-19			N (%)	51 (47,2)	25 (33,3)	26 (78,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cardiovasculair Risicoprofiel</b>							
Hartfalen			N (%)	35 (32,4)	27 (36,0)	8 (24,2)	0,229
Pre-Existent Behandelde Hypertensie			N (%)	39 (36,1)	32 (42,7)	7 (21,2)	<b>0,032</b>

**Tabel 2.** Overzicht van de intubatiereden van de totale onderzoekspopulatie en onderverdeeld in controlegroep en interventiegroep. De onderzoeksgroepen zijn met elkaar vergeleken met een Chi-Square test.

Intubatiereden		Totaal N = 108	Controlegroep N = 75	Interventiegroep N = 33	p-value
Airway Insufficiëntie	N (%)	13 (12,0)	12 (16,0)	1 (3,0)	0,056
inhalatietrauma TD bloeding					
Breathing Insufficiëntie	N (%)	83 (76,9)	53 (70,6)	30 (90,9)	<b>0,022</b>
Resp. insufficiëntie bij septische shock, COVID-19, exac. COPD					
Circulation Insufficiëntie	N (%)	7 (6,5)	5 (6,7)	2 (6,1)	0,906
obstructieve, hypovolemische, cardiogene shock					
Disability Insufficiëntie	N (%)	5 (4,6)	5 (6,7)	0 (0,0)	0,129
Verlaagde EMV, intoxicatie, postictaal					

### Dataverzameling

Patiëntengegevens zijn pseudo geanonimiseerd door middel van codering, waarbij het herleidend decodeerbestand alleen toegankelijk is vanuit de beveiligde ziekenhuisserver met twee-factor-authenticatie. Vanuit de NICE en EPD zijn demografische gegevens van de patiënten geïnventariseerd, zoals fysieke parameters (lengte, gewicht), severity of illness scores (APACHE IV, SOFA, SI, MSI), comorbiditeit (diabetes mellitus, chronisch lever-, long en nierfalen), cardiovasculair risicoprofiel (pre-existent behandelde hypertensie, hartfalen) en intubatiereden.

De hartfrequenties en bloeddrukken (systole, diastole en MAP) van de patiënten worden iedere halve minuut automatisch geregistreerd in het EPD. Deze variabelen zijn in een periode van een kwartier voor inductie tot en met een uur na inductie verzameld en over vijf meetmomenten verdeeld (zie figuur 2, pagina 4). In deze fasering van meetmomenten is rekening gehouden met de distributietijd en halfwaardetijd van propofol,

rocuronium en esketamine.<sup>23 24 25</sup> Gezien de inductietijd administratief kan afwijken van de werkelijke starttijd, is er door twee observatoren onafhankelijk gekeken naar de volgende parameters om de starttijd bij benadering vast te stellen:

- Start van de beademingsmachine en de eerste meting van end tidal koolstofdioxide (EtCO<sub>2</sub>) wat een vaste parameter is en automatisch aan het EPD wordt doorgegeven via de beademingsmachine
- Stijging van de zuurstofsaturatie door pre-oxygenatie en daling van zuurstofsaturatie door intubatiemoment
- Stoppen andere zuurstoftherapie die informatie doorgeeft aan EPD zoals niet invasieve ventilatie (NPPV) en high flow systemen
- Wegvallen van de ademhaling
- Informatie vanuit het medische en verpleegkundige dossier (beschreven problemen zoals een niet goed geplaatste tube of langer pre-oxygeneren)



- In het geval dat deze informatie geen duidelijkheid kan geven, is drie minuten voor de start van de beademingsmachine als starttijd van de RSI geduid

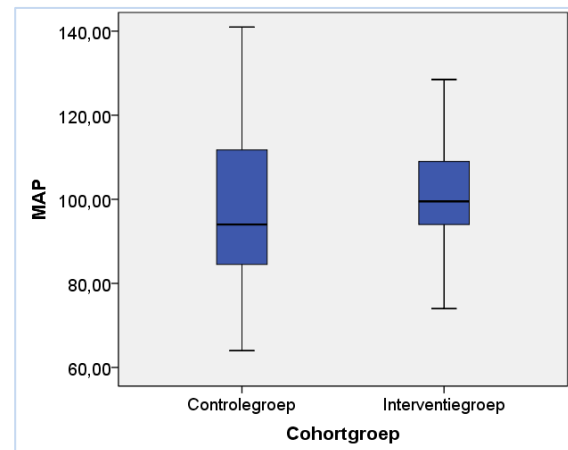
### Statistiek

Data is verzameld met Microsoft Excel en is verder geanalyseerd met IBM SPSS versie 20. Categorical demografische variabelen worden getoond als aantal (N) met percentage (%). Continue demografische variabelen worden getoond als mean (M) en standaard deviatie (SD) bij een aangenomen normaalverdeling van de data van beide onderzoeksgroepen (Shapiro-Wilk > 0,05), of als mediaan en interkwartielafstand [IQR] bij een verworpen normaalverdeling van de data van tenminste één van de onderzoeksgroepen (Shapiro-Wilk  $\leq$  0,05). De categorische demografische variabelen van de twee onderzoeksgroepen zijn met elkaar vergeleken met een Chi-Square ( $\chi^2$ ) Test. De continue demografische variabelen van de twee onderzoeksgroepen zijn met elkaar vergeleken met een independent samples t-test bij een aangenomen assumptie van normaalverdeling van beide onderzoeksgroepen. Een Mann-Whitney U Test is gebruikt bij een verworpen assumptie van normaalverdeling van tenminste één van de onderzoeksgroepen. Bij de continue demografische variabelen is rekening gehouden met homogeniteit van varianties (Levene's Test) bij de interpretatie van de significantieniveaus.

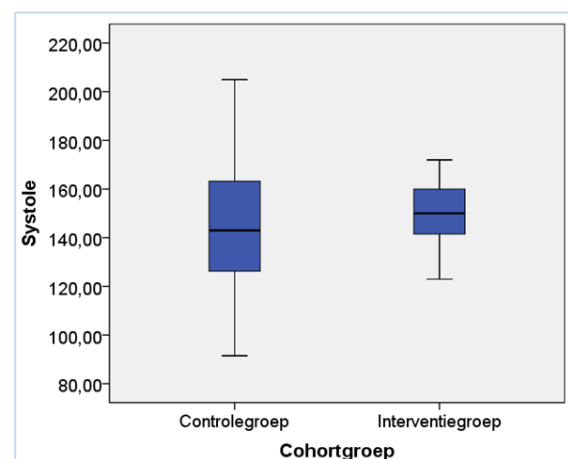
Bij de data-analyse voor hypothese 1 zijn de bloeddrukken (MAP, systole en diastole) per patiënt voor ieder meetmoment op mediaanniveau geanalyseerd om uitschieters, door bijvoorbeeld een bronchiaal toilet, uit te filteren. Voor de onderzoeksgroepen zijn deze mediaanbloeddrukken (MAP, systole en diastole) op baseline (T0) getoetst op de assumptie van normaalverdeling en heeft verdere statistische analyse plaatsgevonden via een repeated measures mixed ANOVA. Ongeacht of de assumptie van normaalverdeling is aangenomen, is er vanwege de grootte van de onderzoekspopulatie en het feit dat er geen non-parametrisch alternatief is voor de repeated measures mixed ANOVA, gekozen om gebruik te maken van de parametrische data-analyse (mean, standaarddeviatie en independent t-test) van de bloeddrukwaarden. Met de repeated measures mixed ANOVA worden de twee onderzoeksgroepen, de vijf meetmomenten in

tijd binnen de onderzoeksgroep, de verschillende meetmomenten ten opzichte van baseline (T0) en de verschillende meetmomenten in tijd tussen de onderzoeksgroepen met elkaar vergeleken.

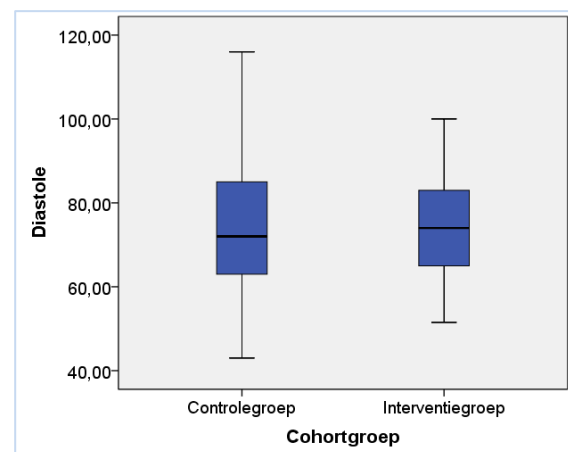
**Figuur 3a.** Box & Whisker van de MAP op baseline (T0) van de controlegroep & onderzoeksgroep.



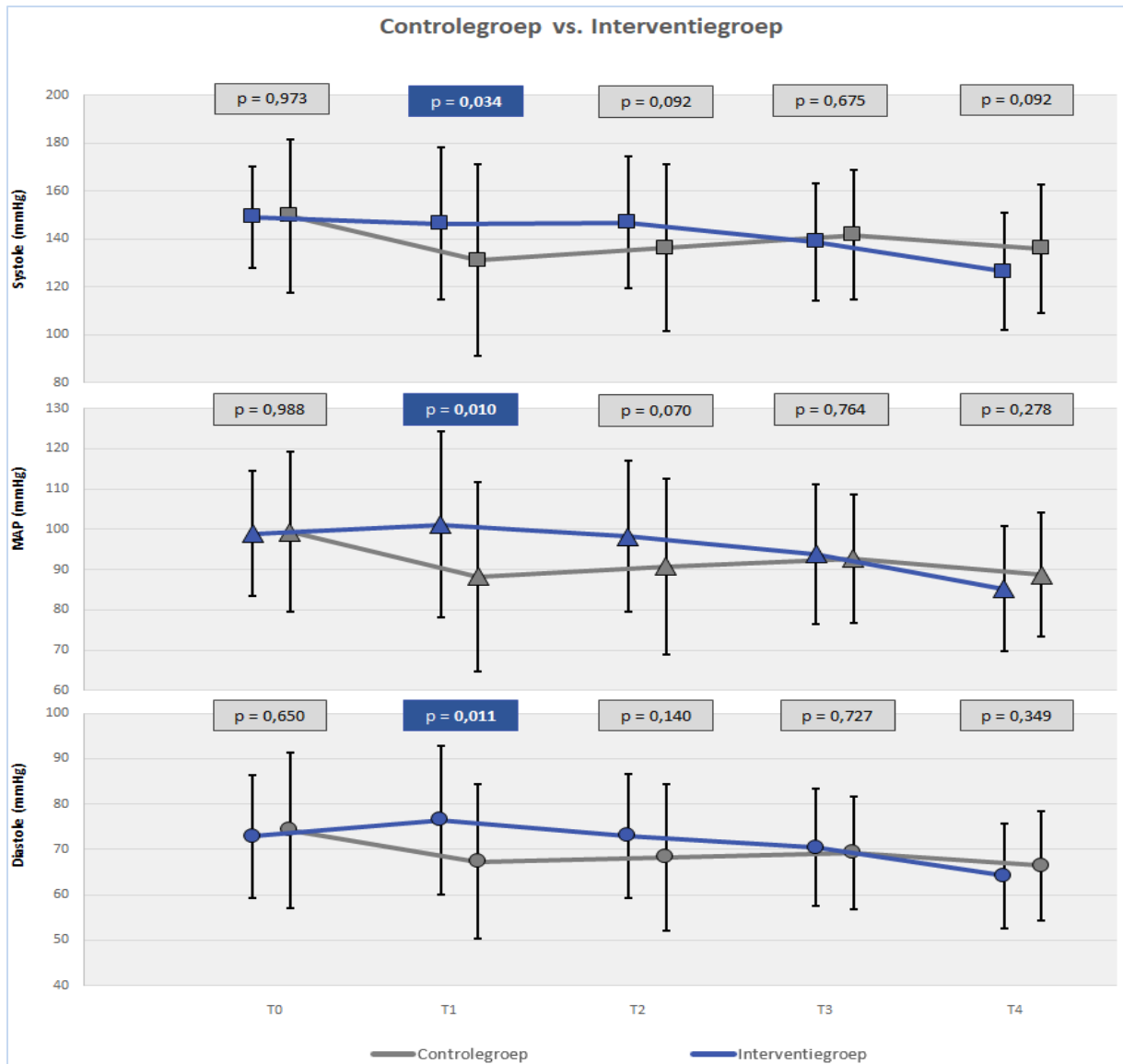
**Figuur 3b.** Box & Whisker van de systolische bloeddruk op baseline (T0) van de controlegroep & onderzoeksgroep.



**Figuur 3c.** Box & Whisker van de diastolische bloeddruk op baseline (T0) van de controlegroep & onderzoeksgroep.



**Figuur 4.** Lineaire grafiek met de post-hoc analyse van de repeated measures mixed ANOVA waarbij de mean van de mediaanbloeddrukwaarden (MAP, systole & diastole) per onderzoeksgroep over de verschillende meetmomenten zijn weergegeven met error bars. De bloeddrukwaardes zijn met elkaar vergeleken met een independent samples t-test. Bij de interpretatie van de significantieniveaus is rekening gehouden met Levene's test voor homogeniteit van varianties.



In de interpretatie van de significantieniveaus is rekening gehouden met homogeniteit van varianties (Levene's Test). Bij de data-analyse voor hypothese 2 is gekeken naar de aanwezigheid van hypotensie (systole < 90 mmHg, MAP < 65 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) in het meetmoment per onderzoeksgroep. Deze incidentiecijfers zijn met elkaar vergeleken met een Chi-Square test. Voor alle parametrische en non-parametrische testen wordt een  $\alpha$  van  $\leq 0,050$  gehanteerd als grens voor statistische significantie.

## Resultaten

### Populatiekenmerken

De mediaan van de leeftijd van de CG is 67 jaar

[IQR 16,0] tegenover 63 jaar [IQR 14,0] in de IG. In de CG is 65,3% van de patiënten van het mannelijk geslacht tegenover 57,6% in de IG. In de gemeten fysieke parameter variabelen zijn er geen significante verschillen zichtbaar tussen de twee onderzoeksgroepen. De CG (M 70,16 SD 21,75) heeft ten opzichte van de IG (M 60,21 SD 18,26) een significant hogere APACHE IV score,  $t(105) = 2,29$ ,  $p = 0,024$ . In de andere gemeten severity of illness variabelen zijn er geen significante verschillen gemeten tussen de onderzoeksgroepen. De IG (78,8%) heeft ten opzichte van de CG (33,3%) significant meer patiënten positief getest op COVID-19,  $\chi^2(1, N = 108) = 18,99$ ;  $p = <0,001$ .

**Tabel 3.** Overzicht van  $\geq 20\%$  en  $\geq 50\%$  bloeddrukdaling en  $\geq 20\%$  en  $\geq 50\%$  bloeddrukstijging tussen de meetmomenten T0 (Baseline) en T1 (5 minuten na inductie) in de controlegroep en de interventiegroep. Het aantal patiënten (N) wordt weergegeven en het procentuele (%) aantal binnen de onderzoeksgroep. De twee groepen zijn vergeleken met een Chi-Square test.

Bloeddrukwaarde T0 – T1		Bloeddruk daling $\geq 20\%$	Bloeddruk daling $\geq 50\%$	Bloeddruk stijging $\geq 20\%$	Bloeddruk stijging $\geq 50\%$
<b>MAP</b>	<b>p-value</b>	<b>0,046</b>	0,244	0,144	0,168
Controlegroep (N = 75)	N (%)	22 (29,3)	3 (4,0)	8 (10,7)	1 (1,3)
Interventiegroep (N = 33)	N (%)	4 (12,1)	0 (0,0)	7 (21,2)	2 (6,1)
<b>Systole</b>	<b>p-value</b>	<b>0,049</b>	0,600	<b>0,027</b>	0,547
Controlegroep (N = 75)	N (%)	24 (32,0)	4 (5,3)	5 (6,7)	1 (1,3)
Interventiegroep (N = 33)	N (%)	5 (15,2)	1 (3,0)	7 (21,2)	1 (3,0)

Bij de twee onderzoeksgroepen zijn er geen significante verschillen in de variabelen op comorbiditeit en het cardiovasculair risicoprofiel, behoudens pre-existente, behandelde hypertensie,  $\chi^2(1, N = 108) = 4,57$ ;  $p = 0,032$  (zie tabel 1, pagina 5). De intubatiereiden van de patiënten van beide onderzoeksgroepen zijn significant gelijk, met uitzondering van een breathing insufficiëntie,  $\chi^2(1, N = 108) = 5,28$ ;  $p = 0,022$  (zie tabel 2, pagina 5).

#### Baseline(T0)Bloeddrukwaarden

In de CG is op baseline niveau (T0) de assumptie van normaalverdeling verworpen bij de MAP ( $W(75) = 0,951$ ;  $p = 0,006$ ), de systolische bloeddruk ( $W(75) = 0,953$ ;  $p = 0,008$ ) en de diastolische bloeddruk ( $W(75) = 0,941$ ;  $p = 0,002$ ). In de IG is op baseline niveau (T0) de assumptie van normaalverdeling aangenomen bij de MAP ( $W(33) = 0,963$ ;  $p = 0,319$ ), de systolische bloeddruk ( $W(33) = 0,967$ ;  $p = 0,393$ ) en de diastolische bloeddruk ( $W(33) = 0,965$ ;  $p = 0,357$ ) (zie figuur 3a - 3c, pagina 6). In de CG is de MAP ( $M = 99,01$ ;  $SD = 19,88$ ) ten opzichte van de IG ( $M = 98,95$ ;  $SD = 15,46$ ) niet significant verschillend op baseline niveau (T0),  $t(77,70) = 0,15$ ;  $p = 0,988$ . In de CG is de systolische bloeddruk ( $M = 148,85$ ;  $SD = 32,06$ ) ten opzichte van de IG ( $M = 149,03$ ;  $SD = 21,41$ ) niet significant verschillend op baseline niveau (T0),  $t(88,88) = 0,03$ ;  $p = 0,973$ . In de CG is de diastolische bloeddruk ( $M = 74,37$ ;  $SD = 17,16$ ) ten opzichte van de IG ( $M = 72,83$ ;  $SD = 13,43$ ) niet significant verschillend op baseline niveau (T0),  $t(106) = 0,46$ ;  $p = 0,650$ .

#### Repeated-Measures-Mixed-ANOVA

Bij uitvoering van de repeated measures mixed ANOVA op de MAP van beide onderzoeksgroepen, laat Mauchly's test zien dat er niet wordt voldaan aan de assumptie van sphericiteit (Mauchly's  $W(9) = 0,525$ ;  $p = <0,001$ ), waardoor de degrees of freedom worden gecorrigeerd via Greenhouse-Geisser ( $\epsilon = 0,825$ ). Bij de systolische bloeddruk laat Mauchly's test zien dat er niet is voldaan aan de assumptie van sphericiteit (Mauchly's  $W(9) =$

$0,590$ ;  $p = <0,001$ ), Greenhouse-Geisser ( $\epsilon = 0,846$ ) en bij de diastolische bloeddruk laat Mauchly's test zien dat er niet wordt voldaan aan de assumptie van sphericiteit (Mauchly's  $W(9) = 0,422$ ;  $p = <0,001$ ), Greenhouse-Geisser ( $\epsilon = 0,769$ ). De resultaten (Test of within subject effects) laten zien dat er een significant interactie-effect is tussen de tijd over de meetmomenten en de MAP  $F(df\ 3,30 + 343,32) = 4,17$ ;  $p = 0,005$ , de systolische bloeddruk  $F(df\ 3,39 + 351,99) = 4,43$ ;  $p = 0,003$  en de diastolische bloeddruk  $F(df\ 3,08 + 319,79) = 4,00$ ;  $p = 0,008$ . Dit betekent concreet dat het effect van tijd over de meetmomenten zorgt voor een significant verschil in MAP, systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk tussen de twee cohortgroepen.

#### Post-Hoc-Analyse

Bij de Post-Hoc analyse (Test of between subject effects) van de repeated measures mixed ANOVA is te zien dat de MAP van de IG significant stabiel blijft ten opzichte van de CG in de periode tussen T0 (Baseline), T1 (0 – 5 minuten na inductie) en T2 (5 – 15 minuten na inductie),  $F(1,58) = 9,29$ ;  $p = 0,003$ . Dit geldt voor deze periode ook voor de systolische bloeddruk ( $F(2,51) = 9,16$ ;  $p = 0,003$ ) en de diastolische bloeddruk ( $F(1,50) = 9,25$ ;  $p = 0,003$ ). In de periode tussen T2 (5 – 15 minuten na inductie), T3 (15 – 30 minuten) en T4 (30 – 60 minuten na inductie) verdwijnt dit significant verschil voor zowel de MAP ( $F(3,66) = 1,58$ ;  $p = 0,211$ ), systolische bloeddruk ( $F(4,59) = 0,29$ ;  $p = 0,591$ ) en diastolische bloeddruk ( $F(1,38) = 1,01$ ;  $p = 0,318$ ). Tussen de onderzoeksgroepen op de meetmomenten zelf, wordt een significant verschil gezien in de MAP op meetmoment T1 (0 – 5 minuten na inductie) bij de IG ( $M = 101,15$ ;  $SD = 23,14$ ) ten opzichte van de CG ( $M = 88,24$ ;  $SD = 23,52$ ),  $t(105) = 2,64$ ;  $p = 0,010$ . Dit geldt ook voor de systolische bloeddruk op T1 tussen de IG ( $M = 146,38$ ;  $SD = 31,93$ ) ten opzichte van de CG ( $M = 130,72$ ;  $SD = 40,02$ ),  $t(76,16) = 2,16$ ;  $p = 0,034$  en de diastolische bloeddruk op T1 tussen de IG ( $M = 76,44$ ;  $SD = 16,29$ ) ten opzichte van de CG ( $M = 67,38$ ;  $SD = 17,04$ ),  $t(105) = 2,57$ ;  $p = 0,011$ .



**Tabel 4.** Incidentie hypotensie (MAP < 65 mmHg of systole < 90 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) over de verschillende meetmomenten tussen de twee onderzoeksgroepen. p-values zijn berekend met een Chi-Square test.

Incidentie Hypo- & Hypertensie		T0 (Baseline) 15 minuten voor inductie	T1 0 – 5 minuten na inductie	T2 5 – 15 minuten na inductie	T3 15 – 30 minuten na inductie	T4 30 – 60 minuten na inductie
<b>MAP &lt; 65 mmHg</b>	<b>p-value</b>	0,249	<b>0,020</b>	0,336	0,223	0,375
Controlegroep (N = 75)	N (%)	7 (9,3)	31 (41,3)	30 (40,0)	22 (29,3)	23 (30,7)
Interventiegroep (N = 33)	N (%)	1 (3,0)	6 (18,2)	10 (30,3)	6 (18,2)	13 (39,4)
<b>Systole &lt; 90 mmHg</b>	<b>p-value</b>	0,806	0,109	<b>0,029</b>	<b>0,030</b>	0,858
Controlegroep (N = 75)	N (%)	3 (4,0)	25 (33,3)	27 (36,0)	14 (18,7)	17 (22,7)
Interventiegroep (N = 33)	N (%)	1 (3,0)	6 (18,2)	5 (15,2)	1 (3,0)	8 (24,2)
<b>Systole &gt; 160 mmHg</b>	<b>p-value</b>	0,262	0,451	0,227	0,575	0,642
Controlegroep (N = 75)	N (%)	39 (52,0)	35 (46,7)	36 (48,0)	43 (57,3)	40 (53,3)
Interventiegroep (N = 33)	N (%)	21 (63,6)	18 (54,5)	20 (60,6)	17 (51,5)	16 (48,5)

Op de andere meetmomenten, is er tussen de bloeddrukwaarden geen significant verschil (zie figuur 4, pagina 7). Bij verdere differentiatie van bloeddrukdaling en bloeddrukstijging tussen de periodes T0 (Baseline) en T1 (5 minuten na inductie), is een significante toename te zien in  $\geq 20\%$  bloeddrukdaling van de MAP ( $\chi^2(1, N = 108) = 3,71; p = 0,046$ ) en  $\geq 20\%$  bloeddrukdaling van de systolische bloeddruk ( $\chi^2(1, N = 108) = 3,31; p = 0,049$ ) in de CG ten opzichte van de IG. Hiernaast is ook een significante toename te zien in  $\geq 20\%$  bloeddrukstijging van de systolische bloeddruk ( $\chi^2(1, N = 108) = 4,91; p = 0,027$ ) in de IG ten opzichte van de CG (zie tabel 3, pagina 8).

#### Indicentie-Hypotensie-&-Hypertensie

Bij uitvoering van de Chi-Square test op de aanwezigheid van hypotensie (MAP < 65 mmHg, systole < 90 mmHg) en hypertensie (systole > 160 mmHg) is gebleken dat er op baseline (T0) geen significant verschil is in de incidentie van zowel hypotensie als hypertensie tussen beide onderzoeksgroepen. Er is een significant verschil te zien in de incidentie van hypotensie (MAP < 65 mmHg) op T1 (0 – 5 minuten na inductie) tussen de CG (41,3%) en de IG (18,2%),  $\chi^2(1, N = 108) = 5,45; p = 0,020$ . Verder is een significant verschil te zien in de incidentie van hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg) op T2 (5 – 15 minuten na inductie) tussen de CG (36,0%) en de IG (15,2%),  $\chi^2(1, N = 108) = 4,78; p = 0,029$  en op T3 (15 – 30 minuten na inductie) tussen de CG (18,7%) en de IG (3,0%),  $\chi^2(1, N = 108) = 4,69; p = 0,030$ . Bij de incidentie van hypertensie is er op geen enkel meetmoment een significant verschil te zien tussen beide onderzoeksgroepen (zie tabel 4, pagina 9).

#### Discussie

Het geïntroduceerde protocol heeft gezorgd voor meer aandacht voor CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van hemodynamische stabilisatie bij RSI

procedures op de ICU. Vanuit deze studie kan geconcludeerd worden dat er positieve effecten zichtbaar zijn op een stabielere bloeddruk (MAP, systole en diastole) in de eerste 15 minuten na inductie. Bij verdere differentiatie is te zien dat het grote verschil gemaakt wordt tussen T0 (Baseline) en T1 (5 minuten na inductie), waarbij er een significante afname is van  $\geq 20\%$  bloeddrukdaling in de MAP en systole. Ook is de incidentie van hypotensie (MAP < 65mmHg) in de eerste 5 minuten na inductie lager, evenals hypotensie (systole < 90 mmHg) vanaf 5 tot 15 minuten, en 15 tot 30 minuten na inductie. In de 30 tot 60 minuten na inductie zakt de bloeddruk ten opzichte van baseline (zowel voor de CG als de IG). Dit suggereert dat er nog winst te behalen valt voor het geïntroduceerde protocol door middel van aanpassingen. De gevonden resultaten van deze studie zijn in lijn met andere studies, waarbij aangetoond is dat de bloeddruk stabielere is tijdens een RSI als er gebruik wordt gemaakt van CRM, fluid loading, noradrenaline en inductiemedicatie met een analgetische werking.<sup>16 26 27</sup> Het protocol lijkt dus goed toepasbaar voor klinisch relevante bloeddrukstabilisatie bij RSI procedures op de ICU.

Een belangrijke limitatie van deze studie is dat de IG significant meer COVID-19 patiënten bevat ten opzichte van de CG. COVID-19 patiënten kunnen een stabielere hemodynamiek en bloeddruk laten zien ten opzichte van klassieke adult respiratory distress syndrome (ARDS) patiënten vanwege een coherente vasoconstrictie door (langdurige) hypoxemie en een verlaagde pulmonaire vasculaire weerstand.<sup>28</sup> Hiernaast heeft de CG een significant hogere APACHE IV score ten opzichte van de IG, wat kan betekenen dat de onderzoekspopulatie van de CG klinisch zieker is dan van de IG. Hoewel de bloeddrukwaardes (MAP, systole en diastole) op baseline (T0) gelijk zijn, kan dit betekenen dat het wegnemen van de hemodynamische

compensatiemechanismen door het toedienen van de inductiemedicatie, voor meer bloeddrukverval kan zorgen.<sup>29</sup> Ook zijn er meer patiënten in de CG met pre-existent behandelde hypertensie ten opzichte van de IG, waarbij de kans aanwezig is dat er in de CG meer gebruik wordt gemaakt van antihypertensiva thuismedicatie welke nog doorwerken. Deze medicatie kan zorgen voor een extra bloeddrukdaling tijdens een RSI.<sup>30</sup> Dit is met de huidige dataset niet onderzocht. Als laatste hebben er in de periode van april tot en met juli 2021 (IG) relatief veel meer RSI procedures plaatsgevonden in tijd ten opzichte van de periode juni 2018 tot en met mei 2020 (CG). Hierdoor is de kans groot dat ervaring als confounder een invloed heeft op een stabielere bloeddruk tijdens de RSI procedure.<sup>31</sup>

Vanuit statistisch oogpunt is een andere belangrijke limitatie van deze studie het niet voldoen aan de assumptie op normaalverdeling en gelijke spreiding van de bloeddrukwaardes (MAP, systole en diastole) op baseline (T0) van de CG. Idealiter moet er voldaan worden aan de vigerende assumpties op gelijke normaalverdeling (Shapiro-Wilk test) en gelijke spreiding (Mauchly's sphericiteit), wat niet het geval is in de CG. Door het ontbreken van een non-parametrisch alternatief voor de repeated measures mixed ANOVA is deze test toch gebruikt voor deze studie, ook met het oog op de grootte van de onderzoekspopulatie en correctie van de vrijheidsgraden door Greenhouse-Geisser. Echter zorgt deze correctie in normaalverdeling en spreiding van data voor een minder betrouwbaar resultaat.

### **Aanbevelingen**

Om beter inzicht te krijgen op de werking van CRM, workflow, risico-inventarisatie en vroegtijdige interventies ten behoeve van stabilisatie van de bloeddruk tijdens RSI procedures, worden er met het oog op de limitaties van deze studie de volgende aanbevelingen gedaan. Verdere analyse van de dataset kan uitwijzen of er in de subgroepen nog winst te behalen valt. Zo kan er onder meer gekeken worden naar de stabiliteit van de bloeddruk bij de COVID-19 patiënten in de twee onderzoeksgroepen. Met verdere data-analyse kan er onder meer ook gekeken worden welke inductiemedicamenten zijn gebruikt en of bepaalde inductiemedicamenten (Ketofol) een zichtbaar stabielere bloeddruk laten zien tijdens een RSI procedure. Hiernaast is het wenselijk om meer (diverse) patiënten te includeren in de interventiegroep waardoor er een betere uitspraak kan worden gedaan over de werking van het protocol op de bloeddruk tijdens RSI procedures. Idealiter zou het uitbreiden van de studie naar een multi center variant kunnen zorgen voor een grotere onderzoekspopulatie. Als laatste kan het protocol nog scherper worden aangepast, waardoor de bloeddruk ook stabiel blijft in de laatste tijdsperiode (30 – 60 minuten na inductie) en er significant minder hypotensie en hypertensie over de gehele RSI procedure te meten is. Dit kan bereikt worden door bijvoorbeeld de noradrenaline dosis beter te titreren en te zorgen voor scholing onder het personeel.

## Referenties

- <sup>1</sup> Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, Wiegand RA, Busack KD, Deangelis JL, et al. Predictors of hemodynamic derangement during intubation in the critically ill: A nested case-control study of hemodynamic management-Part II. *Journal of Critical Care*. 2018;44:179-84.
- <sup>2</sup> Stollings JL, Diedrich DA, Oyen LJ, Brown DR. Rapid-sequence intubation: a review of the process and considerations when choosing medications. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(1):62-76.
- <sup>3</sup> Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(10):1835-42.
- <sup>4</sup> Jabre P, Avenel A, Combes X, Kulstad E, Mazariegos I, Bertrand L, et al. Morbidity related to emergency endotracheal intubation--a substudy of the KETamine SEDation trial. *Resuscitation*. 2011;85(5):517-22.
- <sup>5</sup> Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Medicine*. 2009;36(2):248-55.
- <sup>6</sup> McKown AC, Casey JD, Russell DW, Joffe AM, Janz DR, Rice TW, et al. Risk Factors for and Prediction of Hypoxemia during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(11):1320-7.
- <sup>7</sup> Smischney NJ, Beach MI, Loftus RW, Dodds TM, Koff MD. Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: a randomized, controlled trial. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(1):94-101.
- <sup>8</sup> Smischney NJ, Demirci O, Diedrich DA, Barbara DW, Sandefur BJ, Trivedi S, et al. Incidence of and Risk Factors For Post-Intubation Hypotension in the Critically Ill. *Medical Science Monitor*. 2016;22:346-55.
- <sup>9</sup> Perbet S, De Jong A, Delmas J, Futier E, Pereira B, Jaber S, et al. Incidence of and risk factors for severe cardiovascular collapse after endotracheal intubation in the ICU: a multicenter observational study. *Critical Care*. 2015;19(1).
- <sup>10</sup> Chaumeron A, Castanie J, Fortier LP, Basset P, Bastide S, Alonso S, et al. Efficacy and safety of remifentanyl in a rapid sequence induction in elderly patients: A three-arm parallel, double blind, randomised controlled trial. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*. 2020;39(2):215-20.
- <sup>11</sup> Inoue A, Okamoto H, Hifumi T, Goto T, Hagiwara Y, Watase H, et al. The incidence of post-intubation hypertension and association with repeated intubation attempts in the emergency department. *PLOS One*. 2019;14(2).
- <sup>12</sup> Lee K, Jang JS, Kim J, Suh YJ. Age shock index, shock index, and modified shock index for predicting postintubation hypotension in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(5):911-5.
- <sup>13</sup> Heffner AC, S. SD, L. NM, A. KJ, Jones AE. Predictors of the complication of postintubation hypotension during emergency airway management. *Journal of Critical Care*. 2012;27(6):587-93.
- <sup>14</sup> Althunayyan SM. Shock Index as a Predictor of Post-Intubation Hypotension and Cardiac Arrest; A Review of the Current Evidence. *Bulletin of Emergency and Trauma*. 2049;7(1):21-7.
- <sup>15</sup> Trivedi S, Demirci O, Arteaga G, Kashyap R, Smischney NJ. Evaluation of preintubation shock index and modified shock index as predictors of postintubation hypotension and other short-term outcomes. *Journal of Critical Care*. 2015;30(4):861-7.
- <sup>16</sup> Myrberg T, Lindelöf L, Hultin M. Effect of preoperative fluid therapy on hemodynamic stability during anesthesia induction, a randomized study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2019;63(9):1129-36.
- <sup>17</sup> Liu YC, Liu JH, Fang ZA, Shan GL, Xu J, Qi ZW, et al. Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World Journal of Emergency Medicine*. 2012;3(2):114-7.
- <sup>18</sup> Orbegozo D, Su F, Santacruz C, He X, Hosokawa K, Creteur J, et al. Effects of Different Crystalloid Solutions on Hemodynamics, Peripheral Perfusion, and the Microcirculation in Experimental Abdominal Sepsis. *Anesthesiology*. 2016;125(4):744-54.
- <sup>19</sup> Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. Alternatives to Rapid Sequence Intubation: Contemporary Airway Management with Ketamine. *The Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20(3):466-71.

- <sup>20</sup> Min JY, Kim HI, Park SJ, Lim H, Song JH, Byon HJ. Adequate interval for the monitoring of vital signs during endotracheal intubation. *BMC Anesthesiology*. 2017;17(1).
- <sup>21</sup> Ribezzo S, Spina E, Di Bartolomeo S, Sanson G. Noninvasive techniques for blood pressure measurement are not a reliable alternative to direct measurement: a randomized crossover trial in ICU. *The Scientific World Journal*. 2014;30.
- <sup>22</sup> Mayo PH, Hegde A, Eisen LA, Kory P, Doelken P. A program to improve the quality of emergency endotracheal intubation. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011;26(1):50-6.
- <sup>23</sup> Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018;57(12):1539-1558.
- <sup>24</sup> Varrique RM, Lauretti GR, Matsumoto JA, Lanchote VL, de Moraes NV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in young adult and elderly patients undergoing elective surgery. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2016;68(11):1351-1358.
- <sup>25</sup> Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola K, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016;55(9):1059-77.
- <sup>26</sup> Estime SR, Kuza CM. Trauma Airway Management: Induction Agents, Rapid versus Slower Sequence Intubations, and Special Considerations. *Anesthesiology Clinics*. 2019;37(1):33-50.
- <sup>27</sup> Kuza CM, To J, Chang A, Mert M, Yau A, Singh M, Choi KJ, Huang S, Wier J, Inaba K, Hirji SA, Spencer D, Albertson S, Grigorian A, Nahmias JT. A retrospective data analysis on the induction medications used in trauma rapid sequence intubations and their effects on outcomes. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2021;6:1-12.
- <sup>28</sup> Caravita S, Baratto C, Di Marco F, Calabrese A, Balestrieri G, Russo F, Faini A, Soranna D, Batista Perego G, Badano LP, Lorini FL, Parati G, Senni M. Hemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. Aninvasive assessment using right heart catheterization. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(12):2228-2237.
- <sup>29</sup> Tulaimat A, Gueret RM, Wisniewski MF, Samuel J. Association between rating of respiratory distress and vital signs, severity of illness, intubation and mortality in acutely ill subjects. *Respiratory Care*. 2014;59(9):1338-44.
- <sup>30</sup> Aslan NA, Vural Ç, Yilmaz AA, Alanoğlu Z. Propofol versus Thiopental for Rapid-Sequence Induction in Isolated Systolic Hypertensive Patients: A Factorial Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation*. 2018;46(5):367-372.
- <sup>31</sup> Eichelsbacher C, Ilper H, Noppens R, Hinkelbein J, Loop T. Rapid sequence induction and intubation in patients with risk of aspiration: Recommendations for action for practical management of anesthesia. *Der Anaesthesist*. 2018;67(8):568-583.