

Globale weefselperfusie na cardiopulmonaire bypass op de IC

'Een observationeel onderzoek naar de weefselperfusie parameters $\Delta p\text{CO}_2$ en $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio als mogelijk waardevolle aanvullende parameters op ScvO_2 en lactaat'.

M. Hogestijn¹, C.A. den Uil²

¹ Intensive Care Practitioner i.o. uitstroomprofiel: Circulation en Senior IC verpleegkundige, BSc, Erasmus MC Rotterdam.

² Cardioloog-intensivist, MD, PhD, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam

Abstract

Achtergrond: Het optimaliseren van de circulatie bij patiënten op de IC is een van de belangrijkste doelen van zowel artsen als verpleegkundigen. Het circulatoir beleid is op de ICV-Hartbewaking in het Erasmus MC is gebaseerd op verschillende afgeleiden van de macro- en microcirculatie in een circulatieprotocol. Deze studie heeft als doel om huidig gehanteerde weefselperfusie parameters (lactaat en ScvO_2) en relatief nieuwe parameters ($\Delta p\text{CO}_2$ en de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$) te onderzoeken bij 100 postoperatieve IC-patiënten die aan de hartlongmachine ofwel cardiopulmonaire bypass (CPB) hebben gelegen. Hierbij zijn verschillende variabelen meegenomen zoals de length of stay (LOS), de hoeveelheid gegeven vocht en de dosering vasopressie.

Methode: Monocenter prospectief observationeel onderzoek van afgeleiden van de microcirculatie op 4 meetmomenten: T=0: direct bij opname op IC; T=1: +1u na opname op IC; T=2: +1u na extubatie en T=3: +2u na extubatie. Middels bloedgas afnamen zijn er verschillende weefselperfusie parameters bepaald en berekend (lactaat, ScvO_2 , $\Delta p\text{CO}_2$ en de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio). Daarnaast zijn er ook veel gebruikte bedside parameters meegenomen in dit onderzoek (PI, MAP, ΔTemp).

Resultaten: Bij meer dan 80% van de patiënten was er sprake van een of meerdere afwijkende weefselperfusie parameters op de 4 meetmomenten. Op die momenten wijkt het lactaat ongeveer 9-15% af in tegenstelling tot de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio en $\Delta p\text{CO}_2$ die respectievelijk 60-80% en 70-80% afwijken. De groepen met >LOS 24u hebben nagenoeg geen afwijkend lactaat.

Conclusie: In tegenstelling tot hetgeen in de literatuur gerapporteerd is komt uit dit onderzoek naar voren dat ScvO_2 en vooral $\Delta p\text{CO}_2$ en $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio sensitievere weefselperfusie parameters zijn dan lactaat. Deze zijn in grotere mate beter in het voorspellen van een ontoereikende circulatie en een LOS>24u.

Bij deze patiëntengroep dienen omvangrijker studies te worden gedaan naar deze parameters ten einde te komen tot een vollediger "parameter guided therapy" circulatie protocol.

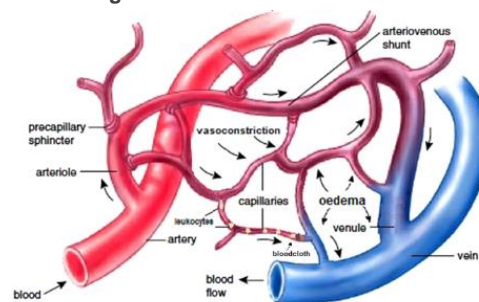
Inleiding

De Intensive Care Hartbewaking (18 bedden) is een subunit van de Intensive Care van het Erasmus MC. Op deze 'level 3' Intensive Care bestaat een groot deel van de patiëntenpopulatie (~45%) uit postoperatieve patiënten. Deze patiënten hebben een hartoperatie ondergaan aan de hartlongmachine/ cardiopulmonaire bypass (CPB).

Het optimaliseren van de circulatie bij patiënten op de IC is een van de hoofddoelen van zowel artsen als verpleegkundigen. Het vermijden van onder- of overbehandeling is hierin belangrijk om secundaire schade te voorkomen. In eerder onderzoek^{1,2,3} is beschreven dat een inadequate circulatie, op macro- en/of microcirculatoir niveau, een onafhankelijke voorspeller is van orgaanschade, een verlengde ligduur op de IC en overlijden.

Bij deze patiënten wordt er gebruik gemaakt van een 'circulatie protocol' (zie bijlage 1) om bij een ontoereikende circulatie het medisch beleid te sturen.

Afbeelding 1: Microcirculatie



Van een ontoereikende circulatie spreekt men, in het afdelingsprotocol 'circulatie', wanneer er bij de patiënt sprake is van 1 of meer afwijkende micro- en macroparameters voor de circulatie (hyperlactatemie, hypotensie, tachycardie, oligurie en een slechte perifere circulatie).

In dit observationele onderzoek zijn de weefselperfusie parameters lactaat, ScvO_2 , de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio en de $\Delta p\text{CO}_2$ onderzocht op hun klinische en mogelijk voorspellende waarde in het beoordelen van de circulatoire status van de patiënt na CPB. Hierbij is er ook gekeken naar de LOS.

Onderstaand volgt een uiteenzetting van de micro- en macrocirculatie, peri- en postoperatieve processen die de microcirculatie beïnvloeden, welke parameters bij het monitoren van micro- en macrocirculatie gebruikt kunnen worden en hoe daarmee inzicht verkregen kan worden in de circulatoire status.

Micro- en macrocirculatie

Specifiek onderscheid maken tussen macro- en microparameters is lastig en bediscussieerbaar.

De microcirculatie omvat de circulatie van de capillairen. Surrogaat parameters als afgeleiden van de globale microcirculatie zijn bijvoorbeeld het lactaat, de $\Delta pCO_2/C(a-cv)O_2$ ratio en de ΔpCO_2 .

Lokale perfusie parameters zijn bijvoorbeeld: de PI en de TVD en PVD middels SDF/IDF.

Parameters welke een weergave kunnen geven van de macrocirculatie zijn o.a.: de MAP, de HF, $\Delta Temp$ en UP.

Peri- en postoperatieve fase

Uit eerder onderzoek^{5,6} blijkt dat er perioperatief sprake is van een verminderde microcirculatie gedurende cardioplegie aan de hartlongmachine (CPB), die zich grotendeels herstelt op de IC. Een inadequate microcirculatie kan aldus eerdere onderzoeken^{5-7,8,9} leiden tot lactaatproductie in de perioperatieve fase welke onder invloed staat van onder andere:

- inflammatoire respons (contact bloed met tubing van de hartlongmachine)
- stressrespons
- ischemie/reperfusie schade
- mitochondriale disfunctie
- microvasculaire shunting
- hypothermie
- toediening van catecholamines
- hemodilutie
- weefselhypoxie
- gestoorde buffersystemen

Beoordelen en monitoren van de circulatoire status

Om bij deze patiëntengroep een globale indruk te krijgen van circulatie beoordelen verpleegkundigen en artsen in de eerste plaats de bedside parameters zoals: Mean Arterial Pressure (MAP), Centraal Venieuze Druk (CVD), hartfrequentie (HF), urineproductie (UP), delta temp ($\Delta Temp$) en Perfusie Index (PI). Ten tweede kijkt men naar verschillende parameters die vanuit bloedgasanalyse veneus en arterieel worden bepaald (lactaat, $ScvO_2$).

Bij een ontoereikende circulatie worden interventies (vulling, inotropie, kortdurende mechanische support) ingezet met als doel de macro- en microcirculatoire parameters en daarmee de patiënt te optimaliseren.

In de praktijk wordt het protocol niet altijd gehandhaafd. Mogelijke redenen hiervoor zijn dat er eigen opvattingen zijn over welke (aanvullende) parameters een completer beeld kunnen geven van de

circulatoire status. Zo wordt lactaat alleen gebruikt als alarmsignaal en wordt vervolgens gehandeld o.b.v. $ScvO_2$, soms in combinatie met een cardiac output monitor. Het valt op dat het inschatten en bijsturen van een afwijkende circulatie daarom wat afhankelijk is van de dienstdoende verpleegkundige en intensivist.

Om enig inzicht te krijgen in de macro- en microcirculatie zijn er verschillende diagnostische opties. Zoals eerder benoemd kan dit noninvasief middels het beoordelen van bedside parameters en parameters verkregen vanuit bloedafnames.

Een gouden standaard voor het meten van de globale weefselperfusie is er niet. De invasieve gouden standaard is het meten van de CO en de (C)CI middels Swan Ganz® of een Pulse Contour Analysis m.b.v. een PiCCO®^{10,11}. Een nadeel van deze techniek is dat hiermee wel inzicht verkregen wordt in O_2 -afgifte maar niet in O_2 -verbruik.

Hiernaast bestaat SDF-imaging of CytoCam-IDF imaging waarmee onder de tong de microcirculatie in beeld kan worden gebracht. Deze methode is echter onvoldoende gevalideerd en geïmplementeerd in de klinische praktijk.

Omdat postoperatieve patiënten niet standaard een Swan Ganz® katheter of PiCCO® lijn krijgen en IDF-metingen niet worden verricht, zijn verpleegkundigen en artsen afhankelijk van non-invasieve parameters. Deze parameters zijn deels afgeleiden van de CO/CCI waarmee tevens een globaal beeld wordt geschapen van weefselperfusie. Onderstaand zullen de te onderzoeken parameters worden besproken.

Lactaat, SvO_2 en $ScvO_2$

De bekendste weefselperfusie parameters die een beeld kunnen schetsen van de globale DO_2/VO_2 balans en waar circulatoir beleid vaak op wordt gestuurd zijn lactaat, SvO_2 en de $ScvO_2$.

Lactaat is een afvalproduct van de anaerobe glycolyse. Bij een verhoogd lactaat is er sprake van of een verhoogde lactaatproductie of een verminderde lactaatklaring.

Lactaatvorming wordt beïnvloed door de macrocirculatie, de microcirculatie en de mitochondriële functie^{9,14}.

Er is een vertraging van 30-60 minuten tussen de myocardiale reperfusie en het normaliseren van lactaat in de sinus coronarius. Dit zou pleiten voor een langer anaeroob metabolisme na de ischemietijd^{14,16}. Lactaat concentratie, gesampeld vanuit de arterie pulmonalis middels Swan Ganz®, stijgt significant na CPB en kan bijdragen aan verhoogd totaal lactaat tot 6u postoperatief¹³⁻¹⁵. Dit een onafhankelijke voorspeller van een slechtere uitkomst voor de patiënt¹⁷. Dit kan ook het gevolg zijn van een

verminderde lactaatklaring vanwege een verminderde leverfunctie in de perioperatieve fase¹⁸.

De SvO₂ correleert significant met de CO en is een weergave van de DO₂/VO₂ balans. De ScvO₂ is een afgeleide van de SvO₂ en daarmee ook gecorreleerd aan CO en de CI^{12,13}. De ScvO₂ wordt afgenomen uit de distale poort van een “hoge” CVC waarbij een bloedgas kan worden verkregen uit de VCS (veneuze return vanuit het bovenlichaam).

ΔPCO₂

Sinds de jaren ‘90 wordt er in de literatuur geschreven over de parameter ΔpCO₂¹⁸.

Dit is een non-invasieve parameter die gebruikt kan worden om de CO/CI te schatten. De ΔpCO₂ is het verschil tussen de centraal veneuze pCO₂ en de arteriële pCO₂: ΔpCO₂= pcvCO₂ - paCO₂¹⁹. Onder normale omstandigheden is de ΔpCO₂ niet hoger dan 0,8 kPa= 6 mmHg^{12,19,20}.

Een gradiënt van <0,8 kPa zou een adequate perfusie van de weefsels weergeven en dus duiden op een voldoende CO. Is deze gradiënt ≥0,8 kPa dan is deze weefselperfusie insufficiënt en de CO ontoereikend. De parameter is daarmee een voorspeller van orgaanfalen, een langere ligduur en mortaliteit^{12,19,20}. In de direct postoperatieve fase (+2u CPB) kan de ΔpCO₂ beter dan lactaat en ScvO₂ postoperatieve complicaties voorspellen⁹.

ΔpCO₂/ C(a-cv)O₂ ratio

De ΔpCO₂/ C(a-v)O₂ ratio wordt in een aantal artikelen aangehaald als een veelbelovende weefselperfusie parameter²¹. Deze ratio zou een significante correlatie hebben met het lactaat en lactaatklaring. Zo is een hoge ratio (>1.4) geassocieerd met een significant verminderde lactaatklaring²⁵⁻²¹.

In voorliggend onderzoek wordt gebruik gemaakt van de centraal veneuze versie: ΔpCO₂/ C(a-cv)O₂ ratio in mmHg · dL/mL O₂¹⁵⁻²⁰⁻²². In eerder onderzoek²² wordt er over lactaatklaring geschreven. Zo is gerapporteerd dat als een patiënt een ScvO₂ ≥70% heeft en een ratio <1.23 mmHg · dL/mL O₂ na resuscitatie, er lactaatklaring mogelijk is. Wanneer de ratio ≥1.23 mmHg · dL/mL O₂ is met een ScvO₂ ≥70% na resuscitatie dan is er sprake van een verminderde lactaatklaring. Op grond van eerdere onderzoeken¹⁵⁻²⁰⁻²² zou de ΔpCO₂/ C(a-cv)O₂ ratio een superieure parameter zijn t.o.v. de ΔpCO₂ voor het globale anaerobe metabolisme en daarmee voor de globale weefselperfusie. Zo zou een ratio van ≥1,6 mmHg · dL/mL O₂ een voorspeller zijn van een positieve respons van VO₂ op een verhoogde DO₂ van >10%¹⁵⁻²⁰. Bij een waarde van respectievelijk ≥1,23 mmHg · dL/mL O₂ of ≥1,4 mmHg · dL/mL O₂ van de ratio zou deze beter dan de andere parameters, een voorspeller zijn van een slechtere uitkomst voor de patiënt. Waarbij de mixed-veneuze variant hierin een betere voorspeller blijkt dan de centraal veneuze variant^{15-20,21}.

In de voorliggende studie is onderzocht of ΔpCO₂ en ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio aanvullende inzichten geven in de (micro)circulatie bij patiënten na CPB.

Vraagstelling

Zijn naast lactaat en ScvO₂, de ΔpCO₂ en de ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio van toegevoegde, mogelijk voorspellende waarde in het beoordelen van de circulatoire status en LOS>24uur?

Methodie

Studieopzet en onderzoeksperiode

Dit observationele onderzoek heeft plaatsgevonden tussen 1 januari en 1 juni 2021 op de ICV-Hartbewaking van het Erasmus MC te Rotterdam. Dit onderzoek is uitgevoerd door de eerste auteur en begeleid door de tweede auteur.

De IC-verpleegkundigen ontvingen een klinische les van de eerste auteur over het onderzoek. Hiernaast zijn zij geïnstrueerd in het invullen van de formulieren waarop de data gestructureerd is gedocumenteerd.

De benodigde (bedside) parameters zijn genoteerd op achtereenvolgende meetmomenten:

T=0 Direct na binnenkomst op de IC

T=1 +1uur na binnenkomst op de IC

T=2 +1uur na extubatie

T=3 +2uur na extubatie

Voor deze tijdstippen is gekozen omdat dit de meest stabiele ofwel 'steady' tijdstippen zijn (T0 en T1 meer dan T2 en T3). Een 'steady' tijdstip is een moment waarbij er bij de patiënt zo min mogelijke andere factoren van invloed zijn (zoals stress, pijn en agitatie) op bedside parameters en de weefselperfusie parameters.

Referentiewaarden

Tevoren zijn de volgende waarden als normale referentiewaarden gedefinieerd:

MAP \geq 70mmHg, PI \geq 1,4, Δ Temp $<$ 5 °C, Lactaat $<$ 2.0mmol/L, ScvO₂ \geq 70%, Δ pCO₂ $<$ 0,8kPa, Δ pCO₂/C(a-cv)O₂ ratio $<$ 1,4 mmHg·dL/mL O₂.

Dataverzameling

De in- en exclusiecriteria zijn vermeld in tabel 1.

De bedside parameters zijn door de verantwoordelijke verpleegkundige van de desbetreffende patiënt op de meetmomenten afgelezen van de Draeger Infinity® Acute Care System Patient Monitor. De bedside parameters betreffen: MAP, HF, PI, Δ Temp. Scores m.b.t. sedatie- en pijn waren de CPOT/NRS en RASS, verzameld door scorelijsten in HIX in te vullen. Vastgelegd zijn ook de continue variabelen zoals de hoeveelheid vasopressie (Noradrenaline), UP en drainproductie. Overige data is overgenomen uit HIX (Healthcare Information eXchange).

De veneuze en arteriële bloedgassen zijn bepaald in de ABL90 FLEX PLUS. Middels een centraal veneuze afname werden de volgende waarden verkregen: pcvO₂, ScvO₂ en pcvCO₂. Middels een arteriële bloedgas afname zijn de volgende waarden gedocumenteerd: pH, actueel bicarbonaat, Hb, lactaat, paCO₂, paO₂ en SaO₂.

Een deel van deze waarden is gebruikt in de formules (zie afbeelding 2).

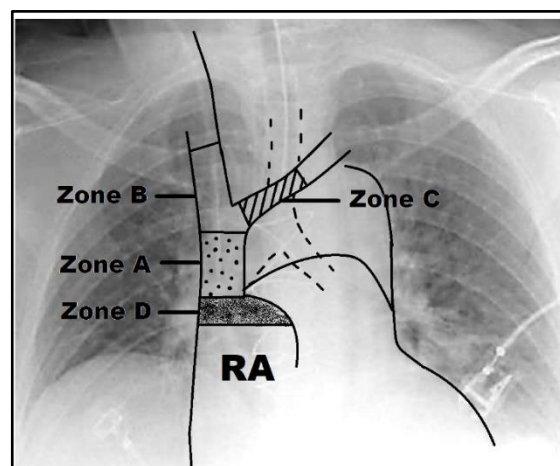
Deze formules zijn in Excel verwerkt waarbij de uiteindelijke waarden van de Δ pCO₂ en de Δ pCO₂/C(a-cv)O₂ ratio zijn verkregen. En de uitkomsten zijn steekproefsgewijs bij 20 patiënten met de hand narekend door de eerste auteur.

Afbeelding 2: Formules

$$\begin{aligned} \text{CaO}_2 &= (1,34 \times \text{SaO}_2 \times \text{Hb}) + (0,003 \times \text{paO}_2) \\ \text{CcvO}_2 &= (1,34 \times \text{ScvO}_2 \times \text{Hb}) + (0,003 \times \text{pcvO}_2) \\ \text{C(a-cv)O}_2 &= \text{CaO}_2 - \text{CcvO}_2 \\ \Delta\text{pCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2 \text{ ratio} &= \Delta\text{pCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2 \\ \Delta\text{pCO}_2 &= \text{pcvCO}_2 - \text{paCO}_2 \end{aligned}$$

De positie van de CVC is handmatig door de eerste auteur gecontroleerd door te categoriseren in zones (zie afbeelding 3). Hierbij is een marge aangehouden van max 1,5cm boven de carina, respectievelijk 'zone B' en max 2 wervels onder de carina respectievelijk 'zone D'. 'Zone A/D' is een plaatsing in de cavo-atriale overgang. Plaatsing buiten zone A/B of D leidde tot exclusie van de patiënt.

Afbeelding 3: Positie CVC



Statistiek

De statistische analyses zijn uitgevoerd m.b.v. IBM SPSS Statistics 26. Per parameter/variabele is er op T=0 gekeken of er sprake was van een normale verdeling. Hierbij is zowel de Kolmogorov-Smirnov als de Shapiro-Wilk test uitgevoerd. Op 2 parameters na bleek dat de data niet normaal verdeeld was.

Vanwege de niet normaal verdeelde data zijn medianen en interkwartielafstanden bepaald en zijn niet-parametrische testen uitgevoerd. De Friedman test is gebruikt om diachrone veranderingen te testen. De Mann-Whitney U test is gebruikt om significante verschillen te kunnen aantonen in continue variabelen tussen patiënten met een normale en een afwijkende parameter. Voor de niet-continue variabelen is de 2-sided Fisher's exact toets toegepast.

Om te onderzoeken of patiënten met 1 of meerdere afwijkende parameters uiteindelijk een LOS $>$ 24u hadden op de IC, zijn de honderd patiënten onder-

verdeeld in 16 groepen. Missing data zijn niet meegenomen in deze studie.

Omdat T=0 en T=1 de echte steady states betreffen, zijn op deze meetmomenten Spearman's correlation tests uitgevoerd.

Een p -waarde van 0,05 is aangehouden om significantie aan te tonen.

Resultaten

In de periode van 1 januari tot 1 juni 2021 zijn er totaal N=118 patiënten geselecteerd door de verpleegkundigen waarvan er N=100 zijn geïncludeerd (Figuur 1). De karakteristieken van de geïncludeerde patiënten zijn vermeld in tabel 2.

Van deze groep was 76% man met een mediane leeftijd van 67 (IQR 60-73) jaar. Er zijn 2 patiënten van de populatie overleden buiten het Erasmus MC, na overplaatsing. Van deze patiënten kon de doodsoorzaak niet worden achterhaald. Mediane LOS was 16u34min (IQR: 07u45min- 21u31min). 14% van de patiënten had een IC ligduur >24 uur. De mediane beademingsduur was 04u16min (IQR 02u59min-06u00min).

Diachrone trends

Tabel 3 geeft de diachrone veranderingen weer van de parameters. We zien significante veranderingen in HR, PI, UP, drainproductie, delta temp, vulling, noradrenaline dosering, pijn- en sedatiescores, pH, Hb, ScvO₂, ΔpCO₂ en ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio, maar niet in MAP en lactaat.

Parameters vs vasopressie behoefte, vullingsbehoefte en LOS>24u

In tabel 4 wordt weergegeven of abnormale parameters correleren met vasopressie behoefte, vochttoediening en LOS>24 uur (tabel 4.1: T=0; tabel 4.2: T=1; tabel 4.3: T=2; tabel 4.4: T=3). Op T=0 is een afwijkend lactaat ($p=0.043$) of ScvO₂ waarde ($p=0.039$) geassocieerd met meer vasopressie behoefte, op T=1 geldt dit alleen voor een afwijkende ScvO₂ waarde ($p=0.039$). Op geen enkel meetmoment is de hoeveelheid vocht die is toegediend aan de patiënten significant afwijkend. Behalve op T=1 kregen patiënten met een verhoogd lactaat significant ($p=0.034$) meer vulling (mediaan 950cc, IQR500-1000cc) versus de patiënten met een normaal lactaat (mediaan 500cc, IQR0-800cc).

Alleen een lage MAP op T=0 is significant gecorreleerd aan een LOS>24u ($p=0.004$).

Tabel 4.5 toont de veranderingen in parameters (T=1-T=0) versus vulling en LOS>24 uur. Er is een zwakke, maar significante correlatie ($r_s=0.237$, $p=0.018$) tussen de hoeveelheid vulling voorafgaand aan T=1 en een stijging in ScvO₂.

Alleen de deltaparameters ΔTemp ($p=0.024$) en MAP ($p=0.039$) zijn geassocieerd met LOS>24u.

Tabel 4.6 laat zien dat er geen associatie is tussen de hoeveelheid vulling en een LOS>24 uur. Wel bleken patiënten met LOS>24 uur een hogere vasopressie behoefte te hebben op T0 ($p=0.011$) en T1 ($p=0.003$).

Parameters gegroepeerd

Tabel 5 geeft de afwijkende parameters weer per (sub)groep per meetmoment (tabel 5.1: T=0; tabel 5.2: T1; tabel 5.3: T=2; tabel 5.4: T=3).

Over de verschillende meetmomenten valt op dat lactaat bij 9-15% van de patiënten afwijkend is en de overige parameters >50% (behalve ScvO₂ op T=0).

Tabel 5.1 toont dat 11 van de 94 patiënten (12%) een LOS>24u hadden op T=0.

Van deze 11 patiënten hebben er 2 (18%) een afwijkend lactaat, 3 (27%) een afwijkende ScvO₂, 7 (64%) een afwijkende ΔpCO₂ en 9 (82%) een afwijkende ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio.

In groep 11 (zonder afwijkende parameters) hebben 3 van de 11 patiënten (27%) een LOS>24u.

In groep 12 (alle parameters afwijkend) heeft (50%) van de patiënten een LOS>24u.

Tabel 5.2 toont dat 13 van de 97 patiënten (13%) een LOS>24u hebben op T=1.

Van deze 13 patiënten heeft er 1 (8%) een afwijkend lactaat, 7 (54%) een afwijkende ScvO₂, 8 (62%) een afwijkende ΔpCO₂ en 7 (54%) een afwijkende ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio.

In groep 11 (zonder afwijkende parameters) hebben 3 van de 11 patiënten (27%) een LOS >24u.

In groep 12 (alle parameters afwijkend) heeft 27% een LOS >24u.

Tabel 5.3 toont dat 11 van de 87 patiënten (13%) een LOS >24u hebben op T2.

Van deze 11 patiënten hebben er 3 (27%) een afwijkend lactaat, 9 (54%) een afwijkende ScvO₂, 10 (91%) een afwijkende ΔpCO₂ en 8 (73%) een afwijkende ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio.

In groep 11 (zonder afwijkende parameters) heeft geen van de patiënten een LOS>24u.

In groep 12 (alle parameters afwijkend) hebben 2 van de 7 patiënten (29%) een LOS>24u.

Tabel 5.4 toont dat er 9 van de 82 patiënten (11%) een LOS >24u hebben op T3.

Van deze 11 patiënten hebben er 2 (22%) een afwijkend lactaat, 7 (78%) een afwijkende ScvO₂, 9 (100%) een afwijkende ΔpCO₂ en 9 (100%) een afwijkende ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio.

In groep 11 zijn er geen patiënten met een LOS >24u.

In groep 12 heet 1 van de 6 (17%) patiënten een LOS >24u.

Figuur 2 toont de percentages afwijkende parameters bij patiënten met een LOS>24u over de verschillende meetmomenten (T=0/T=1/T=2/T=3). Het lactaat is bij patiënten met een LOS>24u respectievelijk 18%, 8%, 27% en 22% afwijkend. ScvO₂ 27%, 54%, 54% en 78% afwijkend. ΔpCO₂ 64%, 62%, 91% en

100% afwijkend . $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio 82%, 54%, 73% en 100% afwijkend (figuur 2).

De betekenis van lactaat bij het voorspellen van $\text{LOS} > 24\text{u}$ blijkt niet uit deze tabellen. De ScvO_2 , $\Delta p\text{CO}_2$ en $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio lijken wel van meerwaarde om een $\text{LOS} > 24\text{u}$ te kunnen voorspellen (sensitiviteit). Deze parameters zijn echter zoals eerder is vermeld niet significant en hun specificiteit is matig (zie tabellen 5.1-5.4; veel "foutpositieven").

Onderlinge correlatie parameters

In tabel 6 is er op $T=0$ en $T=1$ gekeken of er correlaties te vinden zijn tussen de verschillende parameters.

$\Delta p\text{CO}_2$ correleert sterk positief met $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio ($r_s=0.690$, $p=<0,001$) op $T=0$.

Een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio correleert significant zwak ($r_s=-0,223$, $p=0.031$) met lactaat (op $T=0$). De correlatiecoëfficiënt is echter tegen verwachting negatief. Inspectie van het spreidingsdiagram leert dat deze correlatie in grote mate wordt bepaald door één "outlier" zodat aan deze zwakke correlatie geen waarde kan worden gehecht.

ScvO_2 is omgekeerd evenredig gecorreleerd met $\Delta p\text{CO}_2$ ($r_s=-0.434$, $p=<0.001$) op $T=0$ en op $T=1$ ($r_s=-0.561$, $p=<0.001$).

ΔTemp correleert significant omgekeerd evenredig zwak met ScvO_2 op $T=0$ ($r_s=-0.206$, $p=0.040$) en $T=1$ ($r_s=-0,243$, $p=0.015$).

Daarnaast correleert de ΔTemp zwak significant met de $\Delta p\text{CO}_2$ op $T=0$ ($r_s=0,231$, $p=0,024$) en op $T=1$ ($r_s=0,214$, $p=0.036$).

Discussie

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken welke parameters ons meer inzicht kunnen geven in de (micro)circulatie van post CPB patiënten om ons daarmee handvatten te geven om het huidige protocol aan te vullen met andere parameters.

Bevindingen

1. In de uren na IC-opname zijn gemiddeld significante veranderingen te zien in HF, PI, UP, drainproductie, delta temp, vulling, vasopressie dosering (Noradrenaline) pijn- en sedatiescores, pH, Hb, ScvO_2 , $\Delta p\text{CO}_2$ en $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio, maar niet in MAP en lactaat.
2. Een afwijkend baseline lactaat of ScvO_2 is geassocieerd met meer vasopressie behoefte.
3. Patiënten met een afwijkend baseline lactaat krijgen meer vulling.
4. Alleen een afwijkende MAP (en vasopressie behoefte) op $T=0$ is een voorspeller voor een ligduur > 24 uur (14% van de patiënten), de overige

bedside- en weefselperfusie parameters zijn niet voorspellend.

5. Over de verschillende meetmomenten was lactaat bij 9-15% van de patiënten afwijkend en de overige parameters $> 50\%$ (behalve ScvO_2 op $T=0$).
6. Over de verschillende meetmomenten ($T=0/T=1/T=2/T=3$) was bij patiënten met een $\text{LOS} > 24\text{u}$ lactaat respectievelijk 18%, 8%, 27% en 22% afwijkend. ScvO_2 27%, 54%, 54% en 78% afwijkend. $\Delta p\text{CO}_2$ 64%, 62%, 91% en 100% afwijkend. $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio 82%, 54%, 73% en 100% afwijkend
7. (Gecombineerde) weefselperfusie parameters zijn (ook $\Delta p\text{CO}_2$ en $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio) matig sensitief en onvoldoende specifiek om een ligduur > 24 uur te voorspellen.
8. Een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio correleert significant zwak met lactaat. Een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio is in dit onderzoek nooit vastgesteld met een geïsoleerd verhoogd lactaat (groep 6).
9. ScvO_2 correleert omgekeerd evenredig met $\Delta p\text{CO}_2$.
10. Bij een normale ScvO_2 en een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2$ is er standaard sprake van een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio maar niet standaard sprake van een afwijkend lactaat.
11. ΔTemp correleert significant omgekeerd evenredig zwak met ScvO_2 .

Literatuur discussie

$\Delta p\text{CO}_2$ correleert sterk positief met $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio ($r_s=0.690$, $p=<0,001$) op $T=0$. Dit is deels te verklaren doordat de $\Delta p\text{CO}_2$ verwerkt zit in de formule van de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio.

Een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio correleert significant zwak en dubieus (gezien de richting van de correlatiecoëfficiënt) met lactaat. Dit is een andere uitkomst dan in eerder onderzoek waarbij er een sterke correlatie is gerapporteerd tussen $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio en lactaat^{13-20,21}. Een mogelijke verklaring voor dit verschil is dat het eerdere gerapporteerde onderzoek naar deze 2 parameters veelal is gedaan bij septische shock patiënten.

ScvO_2 correleert omgekeerd evenredig met $\Delta p\text{CO}_2$. Dit verband is ook beschreven in eerder onderzoek²² en is te verklaren doordat de $\Delta p\text{CO}_2$ een weergave geeft van de CO_2 uitwas voornamelijk door de CO. Wanneer de ScvO_2 daalt zal de $\Delta p\text{CO}_2$ stijgen doordat waarschijnlijk een verminderde DO_2 zorgt voor de disbalans tussen DO_2 en VO_2 .

In eerder onderzoek¹⁹ is vermeld dat er standaard verhoogde lactaat levels zijn bij een normale ScvO_2 en een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2$. En ook is vermeld dat een normale ScvO_2 in combinatie met een afwijkende

$\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio >1.6 mmHg · dL/mL O_2 dit een voorspeller is van een positieve VO_2 respons op een DO_2 (fluid challenge) $>10\%$ met een sensitiviteit 68,8% en een specificiteit 87,5%²⁶.

In voorliggend onderzoek waren er vergelijkbare bevindingen. Namelijk ten eerste dat er bij een normale ScvO_2 en een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2$ standaard sprake is van een afwijkende $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio (groep 10), wat laat zien dat de $\Delta p\text{CO}_2$ en de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio correleren. Ten tweede is er niet standaard een afwijkend lactaat (groep 16) maar vaker sprake van een normaal lactaat (groep 7). Dit laat zien dat lactaat een tragere parameter is dan de $\Delta p\text{CO}_2$ en de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio. Tevens blijkt uit voorliggend onderzoek en uit eerder onderzoek¹⁰ dat deze 2 parameters sensitiever zijn in het aantonen van een inadequate globale microcirculatie wanneer er een normale DO_2/VO_2 balans is ($\text{ScvO}_2 \geq 70\%$) is.

Klinische implicaties

Het huidige circulatie protocol geeft een prominente plaats aan lactaat (als een van meerdere afwijkende parameters) om hierop een ScvO_2 te bepalen en circulatoir beleid op te sturen.

Dit onderzoek laat zien dat zowel de $\Delta p\text{CO}_2$ en de $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio sensitievere parameters zijn om een $\text{LOS} > 24\text{u}$ te voorspellen.

Daarmee verdienen deze parameters wellicht een (prominente) plaats in parameter guided therapy in een aangepast of geheel nieuw protocol.

Of het hanteren van deze parameters in parameter guided therapy zal leiden tot afname van fluid overload, complicaties, mortaliteit en minder patiënten met een $\text{LOS} < 24\text{uur}$ moet nader worden onderzocht.

Beperkingen

- Analyse groepen: Omdat de patiënten onderverdeeld zijn in verschillende groepen zijn de conclusies gebaseerd op kleine aantallen.
- Klemtijd: In dit onderzoek is de klemtijd per patiënt niet meegenomen. In sommige literatuur^{23,24} wordt aangehaald dat een verlengde klemtijd correleert met inadequate weefselperfusie postoperatief.
- Hartfunctie: Patiënten met een postoperatieve slechte linker- of rechterventrikelfunctie zijn geëxcludeerd in dit onderzoek. Het vervolgen van de hartfunctie bij starten of het ophogen/verlagen van de standen inotropica is niet bijgehouden.
- Afnamemomenten bloedgassen: Middels een steekproef van 20/100 patiënten bleek dat er een marge zat in het daadwerkelijk berekende moment van afname en het daadwerkelijke moment van afname. Zo is er gemiddeld 5,5min afgeweken door de collega's berekende afnamemoment en ongeveer 10min van het door de onderzoeker berekende afnamemoment. Daarnaast bleek dat

de ABL90 FLEX PLUS apparaten 2 minuten op de tijd vooruit liepen.

- Length of stay (LOS): Mogelijk is de LOS beïnvloed door plaatsgebrek op de HC/MC. Deze informatie is slecht bijgehouden in de rapportages van zowel artsen als verpleegkundigen. Onduidelijk is de invloed die dit heeft gehad op de LOS.
- Normaalwaarden: Er is in dit onderzoek gekozen om bepaalde normaalwaarden aan te houden. Dit zijn zowel normaalwaarden die in de instelling vastgesteld zijn als onderbouwd door de literatuur. Mogelijkerwijs zijn er wel door deze normaalwaarden aan te houden patiënten in bepaalde groepen geplaatst en dit heeft de uitkomsten en conclusies bepaald.
- Inotropica/ nitraten: Een deel van de patiënten ontving op $T=0$ naast vasopressie middels Noradrenaline ook inotropica intraveneus. Respectievelijk Dobutamine (5%), Enoximon (2%) of een combinatie van deze twee (2%). Anderen ontvingen Nitroglycerine intraveneus via de (2%). De invloed van deze medicamenten op de specifieke parameters en meetmomenten zijn niet meegenomen in de analyses.
- Hyperoxemie: Een groot aantal patiënten bleek aanhoudende hyperoxemie te hebben gedurende de 4 meetmomenten. Dit kan de parameters beïnvloed hebben, voornamelijk de CaO_2 , ondanks dat er ook een maximale zuurstofverzadiging bereikt wordt van Hb (Oxygen Hemoglobin Dissociation Curve).
- α -stat: Bloedgassen zijn niet gecorrigeerd voor de temperatuur van de patiënt (PH-stat) op de ABL90 FLEX. Patiënten kwamen met een temperatuur van $36,2^\circ\text{C}$ (mediaan) binnen, de bloedgassen worden door de ABL90 FLEX opgewarmd tot 37°C (α -stat). Hierdoor komen CO_2 en O_2 uit de oplossing waardoor de PaCO_2 en de PaO_2 hoger zijn dan daadwerkelijk in het bloed bij de patiënt aanwezig is. Dit zou respectievelijk per 1°C $5\text{mmHg} = 0,67\text{kPa}$ kunnen schelen voor het PaCO_2 en $2\text{mmHg} = 0,27\text{kPa}$ voor het PaO_2 ²⁵.
- Onderzoeksduur: De onderzoeksduur van deze patiëntengroep is gemiddeld genomen 7uur op de IC. Hierdoor is er geen informatie verzameld na deze onderzoeksperiode en kunnen er geen uitspraken worden gedaan over het beloop van deze specifieke parameters en hun mogelijke klinische relevantie.

Conclusie

Over de verschillende meetmomenten is lactaat bij 9-15% van de patiënten afwijkend en de overige parameters $>50\%$ (behalve ScvO_2 op $T=0$). De parameters ScvO_2 en met name $\Delta p\text{CO}_2$ en $\Delta p\text{CO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ ratio zijn dus sensitievere parameters dan lactaat om afwijkingen in de (micro)circulatie op te sporen en $\text{LOS} > 24\text{u}$ te kunnen voorspellen. Dit laatste

is echter niet statistisch significant en de parameters misten ook specificiteit. De mortaliteit is zeer laag. De bevindingen onderbouwen het principe dat geclusterde parameter guided therapy aan de hand van afwijkende parameters mogelijk het toekomstige circulatoire beleid op de IC kan bepalen. Dit heeft als doel om over- of onderbehandeling en een slechte patiënt uitkomst te voorkomen.

Er dient wel verder onderzoek te worden gedaan naar de (klinische) waarde van deze parameters op de IC in de postoperatieve fase bij het toepassen van parameter guided therapy.

Aanbevelingen

De volgende aanbevelingen kunnen aan de hand van de uitkomsten van dit onderzoek worden gedaan:

- Meer prospectief onderzoek met grotere aantallen patiënten is noodzakelijk (multicenter).
- Groepen vergelijken waarbij 1 groep behandeld wordt middels parameter guided therapy en de controle groep niet (RCT). Of als alternatief een before-after studie waarbij behandeling met een oud protocol wordt vergeleken met behandeling volgens een nieuw protocol.
- Parameters: lactaat, ScvO₂, ΔpCO₂, ΔpCO₂/C(a-cv)O₂ ratio.
Bedside parameters: PI, MAP, ΔTemp. Continue variabelen: vulling en vasopressie + inotropie behoefte.
- Meenemen van de volgende overige scores/informatie: SOFA score, EuroSCORE, klemtijd en complicaties (zoals AKI, heropnames, heroperaties).

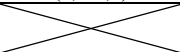
Tabel 1: In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Post chirurgische CPB patiënten	Overige post- operatieve patiënten
Leeftijd >18j	Leeftijd <18j
Mannen en vrouwen	Post operatief mechanische ondersteuning (ECMO/IABP/IMPELLA/LVAD)
Matig tot redelijke linker ventrikel functie (LVF) en rechter ventrikel functie (RVF)	Slechte LVF en/of slechte RVF en/of septumdefecten
Direct post operatief beademde patiënten	Direct post operatief niet beademde patiënten
CVC tip in zone A/B/D	CVC tip in zone C of buiten deze zones
Astma/OSAS	Longlijden (COPD/IPF/LE)
Daadwerkelijke afnamemoment bloedgas <30min na berekende afnamemoment.	Daadwerkelijke afnamemoment bloedgas >30min na berekende afnamemoment.

Tabel 2: Karakteristieken geïncludeerde patiënten

Leeftijd, in jaren (mediaan/IQR)	67 (60-73)
Geslacht, man (%)	76
Soort operatie (N/%)	61 CABG, 5 Bentall, 5 MIC/MVP, 15 overige klepooperaties via sternotomie.
Positie CVC (%)	73 'zone A', 9 'zone B', 13 'zone D', 14 'zone A/D'
Soort longlijden in aantallen (N)	5 Astma, 5 OSAS, 1 NSIP, 1 PTH
LOS gemiddeld IC (mediaan/IQR)	16:34:30 (7:45-21:31)
LOS >24u	14%
Overplaatsing HC.MC	48% HC 52% MC
Beademingsduur IC (mediaan/IQR)	04:16 (02:59-06:00)
Patiënten overleden (buiten ziekenhuis)	N=2

Tabel 3: Trends door de tijd heen.

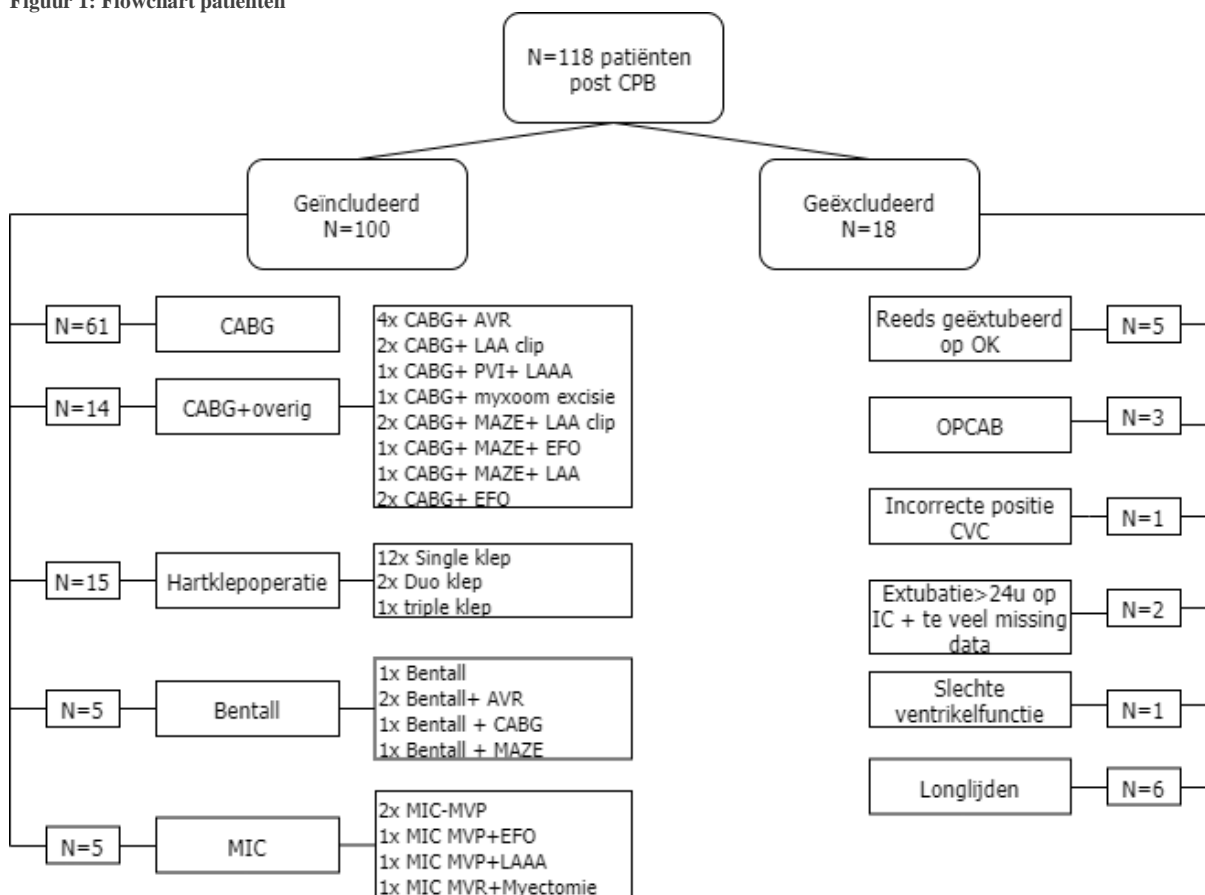
	T0	T1	T2	T3	P-waarde*
MAP (mmHg)	71 (65-80)	72 (65-80)	78 (70-81)	74 (68-82)	0.623
HF (bpm)	72 (61-81)	69 (60-78)	82 (72-91)	82 (76-93)	0.000
PI	2.12 (1,07-3,80)	1,45 (0,71-2,95)	3,10 (1,16-5,12)	3,10 (1,43-5,02)	0.000
Urineproductie (cc/u)	100 (75-200)	90 (90-140)	90 (60-120)	78 (53-120)	0.007
Drainproductie (cc/u)	50 (7,5-100)	50 (25-100)	50 (25-75)	25 (0-50)	0.000
ΔTemp (°C)	4,8 (3,4-7,1)	4,7 (3,4-6,8)	5,5 (3,7-8,6)	4,4 (2,9-7,7)	0.001
Vulling (cc)		500 (250-900)	0 (0-250)	0 (0-0)	0.000
Vasopressie (Noradrenaline in mcg/kg/min)	0,08 (0,04-0,13)	0,07 (0,04-0,14)	0,00 (0,00-0,04)	0,00 (0,00-0,04)	0.000
CPOT	CPOT 0	CPOT 0	NRS 2	NRS 2	0.000 CPOT
NRS	(0-0)	(0-0)	(0-4)	(0-3)	0.003 NRS
RASS	-5 (-5 - -5)	-5 (-5 - -5)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.000
pH	7.37 (7,32-7,41)	7.38 (7,32-7,40)	7.35 (7,33-7,38)	7.36 (7,33-7,38)	0.033
Hb (mmol/L)	6,5 (6,0-7,0)	6,8 (6,4-7,3)	7,0 (6,6-7,5)	7,0 (6,5-7,5)	0.000
Lactaat (mmol/L)	1,1 (0,8-1,5)	1,0 (0,8-1,6)	1,1 (0,8-1,5)	1,0 (0,8-1,4)	0.195
ScvO ₂ (%)	75% (69%-79%)	69% (64%-75%)	68% (65%-72%)	68% (64%-72%)	0.000
ΔpCO ₂ (kPa)	0,90 (0,68-1,09)	1,00 (0,79-1,12)	1,00 (0,76-1,12)	1,10 (0,81-1,24)	0.025
ΔpCO ₂ /C(a-cv)O ₂ ratio (mmHg · dL/mL O ₂)	1.78 (1.40-2,11)	1.62 (1,36-1,92)	1,70 (1,26-1,96)	1,81 (1,46-2,12)	0.019

Data is gepresenteerd in mediaan en interkwartiel ranges.

*p-waarde middels Friedman test

Legenda: Mean Arterial Pressure (MAP), HF (hartfrequentie), Perfusion Index (PI), Critical-Care Observation Tool (CPOT), Numeric Rating Scale (NRS), Richmond Agitation Sedation Scale (RASS),

Figuur 1: Flowchart patiënten



Legenda figuur 1: Cardiopulmonaire bypass (CPB), Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), Minimaal invasieve chirurgie (MIC), Mitralis Valve Plastiek (MVP), Mitral Valve Replacement (MVR), Electrofysiologisch onderzoek (EFO), Cox Maze Procedure (MAZE), left atrial appendage (LAA), left atrial appendix (LAAA), offpump Coronary Artery Bypass Grafting OPCAB

Tabel 4.1: Afwijkende parameters T=0 vs vasopressie, vulling en LOS>24u.

T=0 Afwijkende parameters	Vasopressie T0 **	Vulling na T0**	LOS >24u*
Lactaat	0.043	0.162	0.145
ScvO ₂	0.039	0.226	0.754
ΔpCO ₂	0.786	0.991	0.760
ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio	0.621	0.232	0.724
PI	0.140	0.588	0.533
ΔTemp	0.385	0.209	0.777
MAP	0.983	0.440	0.040
* Fishers exact test, 2sided, p-waarde			
** Mann-Whitney U test, p-waarde			

Tabel 4.2: Afwijkende parameters T=1 vs vasopressie, vulling en LOS>24u

T=1 Afwijkende parameters	Vasopressie T1 **	Vulling voorafgaand aan T1**	Vulling voorafgaand aan T2**	LOS >24u*
Lactaat	0.186	0.034	0.154	1.000
ScvO ₂	0.039	0.140	0.059	0.777
ΔpCO ₂	0.857	0.799	0.259	0.339
ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio	0.145	0.962	0.756	0.752
PI	0.427	0.773	0.645	0.153
Δtemp	0.916	0.195	0.392	1.000
MAP	0.329	0.532	0.179	0.774
* Fishers exact test, 2sided, p-waarde				
** Mann-Whitney U test, p-waarde				

Tabel 4.3 Afwijkende parameters T=2 vs vasopressie, vulling en LOS>24u

T=2 Afwijkende parameters	Vasopressie T2 **	Vulling voorafgaand aan T2**	LOS >24u*
Lactaat	0.871	0.645	0.364
ScvO ₂	0.938	0.471	0.306
ΔpCO ₂	0.662	0.858	0.166
ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio	0.125	0.068	1.000
PI	0.548	0.294	1.000
Atemp	0.431	0.885	1.000
MAP	0.637	0.145	0.394

* Fishers exact test, 2sided, p-waarde
** Mann-Whitney U test, p-waarde

Tabel 4.4: Afwijkende parameters T=3 vs vasopressie, vulling en LOS>24u

T=3 Afwijkende parameters	Vasopressie T3**	Vulling voorafgaand aan T3**	LOS >24u*
Lactaat	0.770	0.521	0.246
ScvO ₂	0.889	0.079	0.306
ΔpCO ₂	0.149	0.476	0.346
ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio	0.806	0.303	0.194
PI	0.710	0.586	0.105
Atemp	0.426	0.149	0.290
MAP	0.075	0.064	0.690

* Fishers exact test, 2sided
** Mann-Whitney U test

Tabel 4.5: Δparameters vs LOS/vulling T1

ΔT (T=1-T=0)	Vulling voorafgaand aan T1*	LOS >24u**
Δ lactaat	0.109	0.575
Δ ScvO ₂	0.018 (0.237)	0.251
Δ dpCO ₂	0.205	0.267
Δ dpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio	0.805	0.371
Δ PI	0.759	0.563
Δ dTemp	0.616	0.024
Δ MAP	0.961	0.039
Δ vasopressie	0.816	0.331

*Spearman's correlation, p-waarde
**Mann-Whitney U test, p-waarde

Tabel 4.6: Vocht en vasopressie vs LOS>24u

	LOS >24u*
Vocht toegediend T0 tot T1	0.234
Vocht toegediend T1 tot T2	0.925
Vocht toegediend T2 tot T3	0.447
Vasopressie op T0	0.011
Vasopressie op T1	0.003
Vasopressie op T2	0.722
Vasopressie op T3	0.467

* Mann-Whitney U test, p-waarde

Tabel 5.1: Groepen vs LOS>24u op T=0

T=0		N=	LOS >24u (n)	Lactaat ≥ 2.0	ScvO ₂ <70%	$\Delta pCO_2 \geq 0,8kPa$	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio ≥ 1.4
Groep 1		1	0		1		
Groep 2		0	0			0	
Groep 3		3	1	3			
Groep 4		15	2				15
Groep 5		2	0		2	2	
Groep 6		0	0	0			0
Groep 7		0	0	0		0	
Groep 8		2	0		2		2
Groep 9		2	0	2	2		
Groep 10		35	3			35	35
Groep 11		14	1				
Groep 12		2	1	2	2	2	2
Groep 13		0	0	0	0	0	
Groep 14		17	3		17	17	17
Groep 15		0	0	0	0		0
Groep 16		2	0	2		2	2
Aantallen en percentages		N= 94	N=11	N=9 (10% afwijkend)	N=26 (28% afwijkend)	N=58 (63% afwijkend)	N=73 (78% afwijkend)
*6 patiënten geëxcludeerd bij missing data							

Tabel 5.2: Groepen vs LOS>24u op T=1

		N=	LOS >24u (n)	Lactaat ≥ 2.0	ScvO ₂ <70%	$\Delta pCO_2 \geq 0,8kPa$	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio ≥ 1.4
Groep 1		4	0		4		
Groep 2		0	0			0	
Groep 3		1	0	1			
Groep 4		8	2				8
Groep 5		12	1		12	12	
Groep 6		0	0	0			0
Groep 7		0	0	0		0	
Groep 8		0	0		0		0
Groep 9		1	0	1	1		
Groep 10		23	1			23	23
Groep 11		11	3				
Groep 12		3	1	3	3	3	3
Groep 13		0	0	0	0	0	
Groep 14		30	5		30	30	30
Groep 15		0	0	0	0		0
Groep 16		4	0	4		4	4
Aantallen en percentages		N=97*	N=13	N=9 (9% afwijkend)	N=50 (52% afwijkend)	N=72 (74% afwijkend)	N=68 (70% afwijkend)
*3 patiënten geëxcludeerd bij missing data							

Tabel 5.3: Groepen vs LOS>24u op T=2

T=2		N=	LOS >24u (n)	Lactaat ≥ 2.0	ScvO ₂ <70%	$\Delta pCO_2 \geq 0,8kPa$	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio ≥ 1.4
Groep 1		9	1		9		
Groep 2		1	0			1	
Groep 3		0	0	0			
Groep 4		5	0				5
Groep 5		6	2		6	6	
Groep 6		0	0	0			0
Groep 7		0	0	0		0	
Groep 8		1	0		1		1
Groep 9		0	0	0	0		
Groep 10		16	1			16	16
Groep 11		9	0				
Groep 12		7	2	7	7	7	7
Groep 13		3	0	3	3	3	
Groep 14		25	4		25	25	25
Groep 15		0	0	0	0		0
Groep 16		3	1	3		3	3
Aantallen en percentages		N=87*	N=11	N=13 (15% afwijkend)	N=51 (59% afwijkend)	N=61 (74% afwijkend)	N=57 (66% afwijkend)

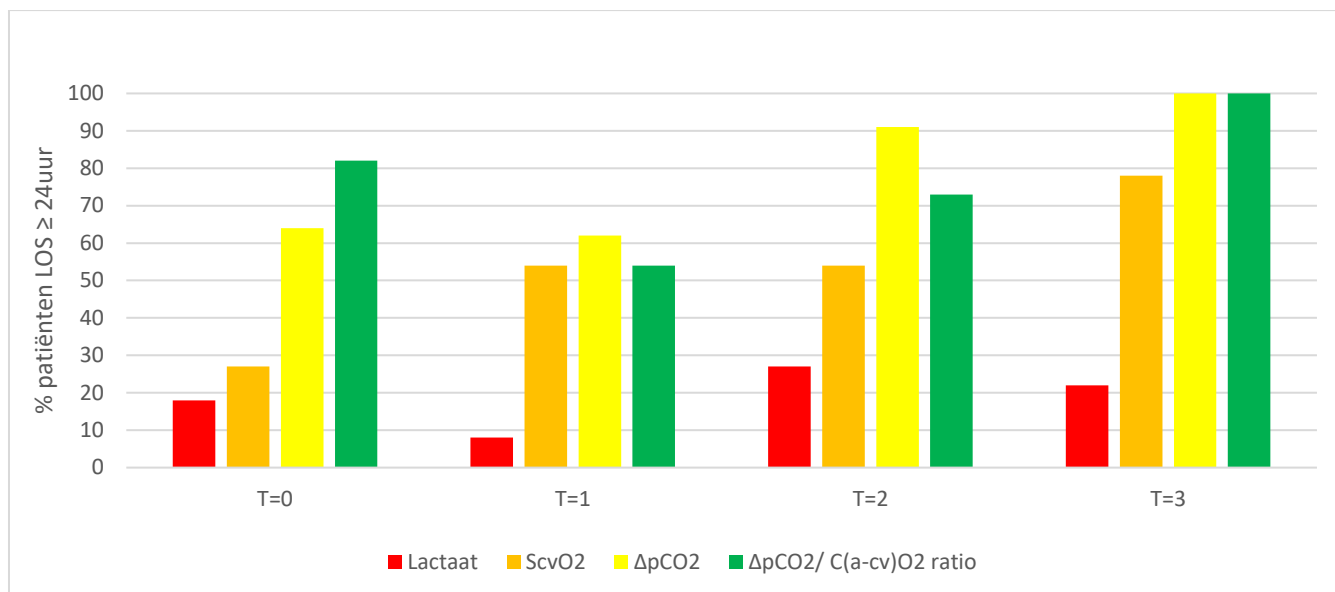
*13 patiënten geëxcludeerd bij missing data

Tabel 5.4: Groepen vs LOS>24u op T=3

T=3		N=	LOS >24u (n)	Lactaat ≥ 2.0	ScvO ₂ <70%	$\Delta pCO_2 \geq 0,8kPa$	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio ≥ 1.4
Groep 1		4	0		4		
Groep 2		0	0			0	
Groep 3		0	0	0			
Groep 4		2	0				2
Groep 5		5	0		5	5	
Groep 6		0	0	0			0
Groep 7		0	0	0		0	
Groep 8		1	0		1		1
Groep 9		1	0	1	1		
Groep 10		24	1			24	24
Groep 11		6	0				
Groep 12		6	1	6	6	6	6
Groep 13		1	0	1	1	1	
Groep 14		31	6		31	31	31
Groep 15		0	0	0	0		0
Groep 16		1	1	1		1	1
Aantallen en percentages		N=82*	N=9	N=9 (11% afwijkend)	N=49 (60% afwijkend)	N=68 (83% afwijkend)	N=65 (79% afwijkend)

*18 patiënten geëxcludeerd bij missing data

Figuur 2. Percentages afwijkende parameters bij patiënten met een LOS>24u over de meetmomenten.



Tabel 6.1: Correlaties parameters op T=0

T=0	Parameter op meetmoment	Spearman Correlation (r _s)
Lactaat vs	PI T=0	0.411
	Vulling T=1	0.044 (0.202)
	ScvO ₂ T=0	0.300
	ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio T=0	0.031 (-0.223)
	ΔpCO ₂ T=0	0.472
	Temp T=0	0.486
	MAP T=0	0.038 (0.208)
	Vaso T=0	0.222
PI vs	Vulling T=1	0.721
	ScvO ₂ T=0	0.250
	ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio T=0	0.795
	ΔpCO ₂ T=0	0.950
	ΔTemp T=0	0.055
	MAP T=0	0.013 (-0.254)
	Vaso T=0	0.311
MAP vs	Vulling T=1	0.871
	ScvO ₂ T=0	0.533
	ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio T=0	0.474
	ΔpCO ₂ T=0	0.834
	ΔTemp T=0	0.297
	Vaso T=0	0.656
ΔTemp vs	Vulling T=1	0.307
	ScvO ₂ T=0	0.040 (-0.206)
	ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio T=0	0.664
	ΔpCO ₂ T=0	0.024 (0.231)
	Vaso T=0	0.737
ScvO ₂ vs	ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio T=0	0.283
	ΔpCO ₂ T=0	0.000 (-0.434)
	Vulling T=1	0.228
	Vaso T=0	0.077
ΔpCO ₂ vs	ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio T=0	0.000 (0.690)
	Vulling T=1	0.712
	Vaso T=0	0.982
ΔpCO ₂ / C(a-cv)O ₂ ratio vs	Vulling T=1	0.631
	Vaso T=0	0.116
Vulling vs	Vaso T=0	0.965

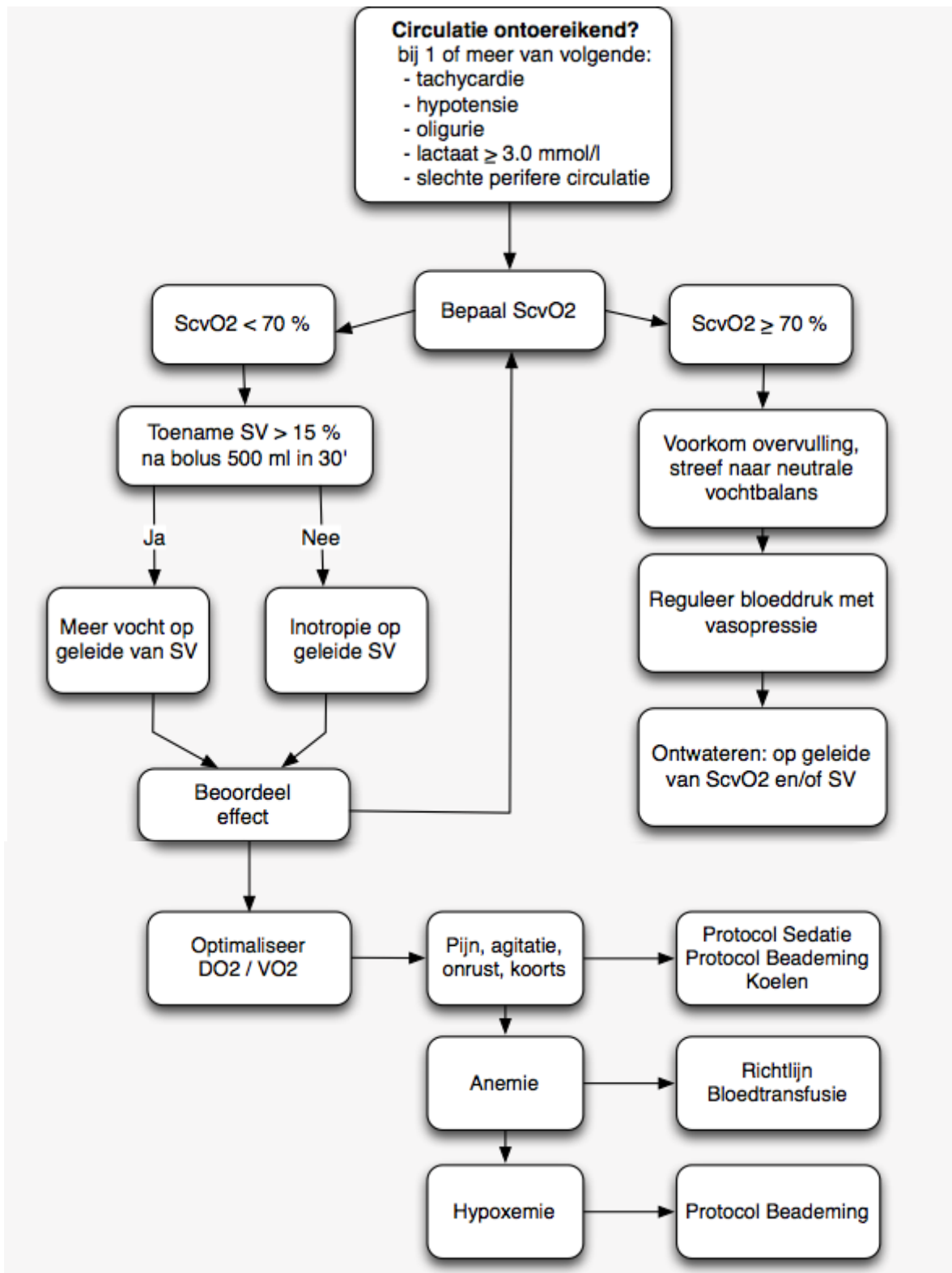
Tabel 6.2: Correlaties parameters op T=1

T=1	Parameter op meetmoment	Spearman Correlation (r _s)
Lactaat vs	PI T=1	0.711
	Vulling T=2	0.816
	ScvO ₂ T=1	0.941
	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio T=1	0.443
	ΔpCO_2 T=1	0.900
	Δ Temp T=1	0.489
	MAP T=1	0.857
	Vaso T=0	0.008 (0.262)
PI vs	Vulling T=2	0.384
	ScvO ₂ T=1	0.285
	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio T=1	0.838
	ΔpCO_2 T=1	0.960
	Δ Temp T=1	0.001 (-0.325)
	MAP T=1	0.368
	Vaso T=0	0.246
MAP vs	Vulling T=2	0.225
	ScvO ₂ T=1	0.822
	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio T=1	0.645
	ΔpCO_2 T=1	0.998
	Δ Temp T=1	0.646
	Vaso T=1	0.337
	Vaso T=0	0.246
Δ Temp vs	Vulling T=2	0.057
	ScvO ₂ T=1	0.015 (-0.243)
	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio T=1	0.535
	ΔpCO_2 T=1	0.036 (0.214)
	Vaso T=1	0.384
	Vaso T=0	0.246
ScvO ₂ vs	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio T=1	0.173
	ΔpCO_2 T=1	0.000 (-0.561)
	Vulling T=2	0.161
	Vaso T=1	0.013
ΔpCO_2 vs	$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio T=1	0.000 (0.590)
	Vulling T=2	0.100
	Vaso T=1	0.796
$\Delta pCO_2 / C(a-cv)O_2$ ratio vs	Vulling T=2	0.714
	Vaso T=1	0.134
Vulling vs	Vaso T=1	0.694

Literatuurlijst

1. de Backer, D., Donadello, K., Sakr, Y., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Scolletta, S., Vincent, J.L. FCCM Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis. *Critical Care Medicine*: March 2013 - Volume 41 - Issue 3 - p 791-799 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182742e8b>
2. Scorcella, C., Damiani, E., Domizi, R., Pierantozzi, S., Tondi, S., Carsetti, A., Ciucani, S., Monaldi, V., Rogani, M., Marini, B., Adrario, E., Romano, R., Ince, C., Boerma, E.C., Donati, A.. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2018 May 15;8(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0411-9> . PMID: 29766322; PMCID: PMC5953911.
3. Karhunen, J.P., Sihvo, E.I., Suojäranta-Ylinen, R.T., Rämö, O.J., Salminen, U.S. Predictive factors of hemodynamic collapse after coronary artery bypass grafting: a case-control study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006 Apr;20(2):143-8. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.11.005> Epub 2006 Feb 21. PMID: 16616651.
4. Ince, U.Z.Z., Guerci, C., et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioper Med* 7, 18 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13741-018-0091-x>
5. Den Uil, C.A., Lagrand, W.K., Spronk, P.E., Van Domburg, R.T., Ho J., Lüthen C., Brugs J.J., Van der Ent M., Simoons M.L. (2008). Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: A pilot study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 136(1):129-34. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.046>.
6. den Uil, C., Lagrand, W., Spronk, P., Hofland, J., Lüthen, C., van der Ent, M., van Thiel, R., Bogers, A., & Simoons, M. (2007). Sublingual microcirculation is impaired during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Critical Care*, 11(Suppl 2), P264. <https://doi.org/10.1186/cc5424>
7. Noguuchi, S., Saito, J., Hashiba, E., Kushikata, T., Kazuyoshi, H. (2016). Lactate level during cardiopulmonary bypass as a predictor of postoperative outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery. *JA Clinical Reports*. 2, 39. <https://doi.org/10.1186/s40981-016-0064-3>
8. Kiyatkin, M. & Bakker, J.(2017). Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. *Current Opinion in Critical Care*. 23 - Issue 4 - p 348-354. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000423>
9. Moussa, M.D., Durand, A., Leroy, G., Vincent, L., Lamer, A., Gantois, G., Joulin, O., Ait-Ouarab, S., Deblauwe, D., Brandt, C., Decoene, C., Vincentelli, A., Vallet, B., Labreuche, J. Kipnis, E., Robin, E. (2019). Central venous-to-arterial PCO2 difference, arteriovenous oxygen content and outcome after adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology*. 36 (4) - p 279-289. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000949>
10. Pugsley, J., Lerner, A.B., (2010). Cardiac Output Monitoring: Is There a Gold Standard and How Do the Newer Technologies Compare? *Pubmed*. <https://doi.org/10.1177/1089253210386386>
11. Huygh, J., Peeters, Y., Bernards, J., & Malbrain, M. L. (2016). Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-2855. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8991>.
12. Robin, E., Futier, E., Pires, O., Fleyfel, M., Tavernier, B., Lebuffe, G., & Vallet, B. (2015). Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Critical care (London, England)*, 19(1), 227. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0917-6>.
13. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, Husedzinovic I, Coric V, Ivancan V, Jelic I. (2007). Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. Dec;32(6):882-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.001>
14. Fuller, B.M. & Dellinger, R.P. (2012). Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Current Opinion Critical Care*. 18(3): 267–272. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e318283532b8a>
15. Du, W., Long, Y., Wang, X.T., Liu, D.W. (2015). The Use of the Ratio between the Venous-arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation. *Chinese Medical Journal*. 20; 128(10): 1306–1313. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.156770>
16. Ludhmila A. Hajjar, Juliano P. Almeida, Julia T. Fukushima, Andrew Rhodes, Jean-Louis Vincent, Eduardo A. Osawa, Filomena R.B.G. Galas, High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 146, Issue 2, 2013, Pages 455-460, ISSN 0022-5223, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.003>
17. Mustafa, I, Roth, H., Hanafiah, A., Hakim, T., Anwar, M., Siregar, E., Leverage, X.M.. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. *Intensive Care Med*. 2003 Aug;29(8):1279-85. doi: 10.1007/s00134-003-1860-6. Epub 2003 Jul 5. PMID: 12845428..
18. Durkin, R., Gergits, M.A., Reed, J.F., Fitzgibbons, J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index, *Journal of Critical Care*, Volume 8, Issue 4, [https://doi.org/10.1016/0883-9441\(93\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0883-9441(93)90005-6)
19. Habicher, M., von Heymann, C., Spies, C.D., Wernecke, K.D., Sander, M. (2015). Central venous-arterial pCO2 difference identifies microcirculatory hypoperfusion in cardiac surgery patients with normal central venous oxygen saturation: a retrospective analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 29(3), 646-655. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.09.006>.
20. Mesquida, J., Saludes, P., Guartmoner, G., Espinal, C., Torrents, E., Baigorri, F., Artigas, A. (2019). 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. *Critical Care*. 19, 126. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0858-0>
21. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavuliege F, Richard C, Teboul J.L. (2002). Combination of venoarterial PCO2 difference with arteriovenous O2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Medicine*. 28(3):272-7. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1215-8> . Epub 2002 Feb 8. PMID: 11904655
22. He H.W., Liu D.W., Long Y., Wang X.T. (2016). High central venous-to-arterial CO2 difference/arterial-central venous O2 difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *Journal Critical Care*. 31(1):76-81. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2015.10.017> PMID: 26640138.
23. Tunç M, Şahutoğlu C, Karaca N, Kocabaş S, Aşkar FZ. Risk Factors for Prolonged Intensive Care Unit Stay After Open Heart Surgery in Adults. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018 Aug;46(4):283-291. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2018.92244> . Epub 2018 May 2. PMID: 30140535; PMCID: PMC6101719.
24. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Loponen P, Tarkiainen P, Virkkilä M, Tarkka M. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion*. 2009 Sep;24(5):297-305. <https://doi.org/10.1177/0267659109354656> Epub 2009 Dec 10. PMID: 20007817.
25. Ashwood, E.R., Kost, G., Kenny, M.. Temperature correction of blood-gas and pH measurements. *Clin Chem*. 1983 Nov;29(11):1877-85. PMID: 6354511.
26. Liu, Da-Wei & Long, Yun & Wang, Xiao-Ting & Du, Wei. (2015). The Use of the Ratio between the Venous-arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation. *Chinese Medical Journal*. 128. 1306. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.156770> .

Bijlage 1: Het 'Circulatie protocol'



(Bron: van Bommel, J. (2013). *Circulatie*. Geraadpleegd op 18-10-2020, van URL: <https://icv-erasmusmc.nl/protocol/circulatie/>).

Bijlage 2: Rol van de Intensive Care Practitioner, uitstroomprofiel Circulation

Naast natuurlijk de competenties die vanuit de opleiding zijn meegegeven om de rol en functie van Intensive Care Practitioner, uitstroomprofiel Circulatie (hierna CP te noemen) te kunnen uitvoeren, is het wat mij betreft van belang de rol goed neer te zetten op de IC.

Het goed gefundeerd vormgeven van de rol van practitioner in het Erasmus MC is een hele uitdaging geweest bij voorgangers en is in the end bijna nooit succesvol gebleken.

Met als resultaat dat er, jammer genoeg, veel practitioners zijn gestopt met het praktiseren van deze functie op de IC. De oorzaken van het stoppen met praktiseren van hun practitionerschap had voornamelijk te maken met het volgende met te weinig tijd, te weinig erkenning, te weinig begrip, en geen vergoeding.

Op dit moment is er 1 CP op de IC werkzaam, samen met deze CP en mijn andere collega i.o. tot CP hebben we reeds een visieplan opgesteld met onze visie, missie, functie eisen, wensen en doelen voor dit jaar. Dit is echter een document waarin we onszelf nog niet onmisbaar maken. Om te zorgen dat wij onszelf onmisbaar maken is het dan ook van belang dat we een visie schrijven vanuit de afdeling met daarin onze rol en functie waarin we onszelf een onderdeel maken om de kwaliteit van circulatoire zorg te kunnen waarborgen.

Op micro-/ individueel niveau is het van belang om mijn kwaliteit van circulatoire zorg op basis van kennis en kunde te onderhouden door natuurlijk up to date te blijven (vakliteratuur lezen, congressen bezoeken etc.). Verder is het van belang om 1. een aanspreekpunt te zijn op de afdeling op circulatie gebied. 2. Het geven van onderwijs (zie visieplan). 3. Onderzoek doen ter onderhouden van eigen net aangeleerde onderzoeks competenties en EBP houden van theoretische gedeelte op de afdeling (protocollen, instructiefilmpjes etc.).

Om eerder beschrevene als practitioner uit te kunnen bouwen op macro- en later mesoniveau omvat mijn doen en laten de volgende statements:

1. Kennis hebben is macht, kennis delen is kracht
2. Een team, een taak.

1. Kennis hebben is macht, kennis delen is kracht

Om het kennisniveau naar een hoger niveau te krijgen op de afdeling is een andere uitdaging. Het is hierbij m.i. van belang om ten eerste te onderzoeken waar de behoefte aan kennis en kunde op dit gebied ligt bij verpleegkundigen. Vanuit dat een algemene visie te schrijven op kwaliteit van circulatoire zorg op de IC. Op dit moment hebben we naast 1 CP'er, ook collega's die veel van specifieke elementen van de circulatoire zorg afweten welke nu participeren in een slapende 'circulatie werkgroep'. Deze mensen worden op dit moment niet in hun kracht gezet om iets met hun kennis en kunde te doen. Dit wil ik inbouwen in onze visie, collega's in hun kracht zetten en deze ondersteunen waar nodig en waar kan. Daarbij geef je hen deelverantwoordelijkheid voor de kwaliteit van de circulatoire zorg. Zo hebben we deel verantwoordelijkheden wat ons als team verantwoordelijk en betrokken maakt. Het zit nou eenmaal in vooral hart en een beetje nieren dat we graag ons werk goed doen, dus betrokkenheid maakt een grotere inzet met daarbij een kwaliteitsverbetering.

Ook om weer hetzelfde doel na te streven dat kennis vooral gedeeld moet worden en we met z'n allen 1 taak en 1 visie hebben.

2. Een team, een taak.

Om samen de kwaliteit van zorg op circulatoir gebied te kunnen waarborgen is het van belang dat we allemaal hetzelfde belang en doel nastreven, namelijk de beste zorg voor de IC patiënt. Om iedereen mee te krijgen in een kwaliteitsverbetering, is naast dat iedereen hetzelfde belang heeft, ook belangrijk dat iedereen gemotiveerd is. Natuurlijk moet ik dan rekening houden met 'koplopers', 'middengroep' en 'achterblijvers' aldus Grol & Wensing (2006). Waarbij de nadruk moet liggen om vooral de koplopers en de middengroep gemotiveerd te houden omdat dit het grootste deel van het team betreft. Samen staan voor kwaliteit van zorg gaat alleen lukken als we allemaal hetzelfde belang nastreven, ons gehoord voelen, serieus genomen en er sprake is van goede communicatie en transparantie.