

DUBBELE VASOPRESSIE, DUBBEL EFFECT?!

Een studie naar het effect van Argipressine als tweede vasopressor naast Noradrenaline bij de patiënt met een septische shock op de Intensive Care.

*Anne M.J. van der Spek, Intensive Care Practitioner i.o. profiel Circulation
Corstiaan A. den Uil MD PhD, cardioloog-intensivist
Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam*

Email: spekm2@maasstadziekenhuis.nl

ABSTRACT

Achtergrond: Patiënten opgenomen op de Intensive Care afdeling (IC) met hypotensie bij een septische shock behoeven vasopressie om een adequate perfusie van vitale organen te handhaven. De Surviving Sepsis Campaign stelt dat bij hypotensie Noradrenaline als vasoconstrictor het medicament van eerste keuze is. Echter laat de praktijk vaak zien dat ondanks (forse) Noradrenaline suppletie ($> 0,25 \mu\text{g/kg/min}$) geen adequate mean arterial pressure (MAP) gehandhaafd kan worden vanwege de ernstige vasoplegie. Men spreekt dan van een catecholamine-resistente hypotensie. De toevoeging van vasopressine (Argipressine) kan dan zinvol zijn. Vanwege de vasoconstrictieve werking van Argipressine wordt mogelijk een afname van de Noradrenaline behoefte bewerkstelligd. Ook zou het een gunstig effect hebben op de ontwikkeling van acute kidney injury (AKI) en atriumfibrilleren (AF). In deze studie wordt getoetst of de genoemde voordelen van Argipressine ook in de praktijk worden gezien.

Methode: Een single centre, kwantitatieve retrospectieve observationele studie naar de effecten van Argipressine als tweede vasopressor naast Noradrenaline is uitgevoerd op de IC van het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam. De studie wordt vormgegeven door twee groepen patiënten met een septische shock te vergelijken, onderverdeeld in een controlegroep en een interventiegroep. De controlegroep betreft patiënten opgenomen in de periode van juni 2019 tot juni 2021 welke behandeld zijn met Noradrenaline als mono-therapie ($n=28$). De interventiegroep betreft patiënten opgenomen in de periode van juni 2021 tot juni 2023 welke behandeld zijn met Argipressine naast Noradrenaline als duo-therapie ($n=29$). In beide groepen wordt over een tijdsbestek van 72 uur de (afname van de) Noradrenaline behoefte als primair eindpunt beschreven. Als secundair eindpunt wordt de prevalentie van AKI en AF in beide groepen bepaald.

Resultaten: Wanneer patiënten met een septische shock behandeld worden met zowel Noradrenaline als Argipressine is statistisch significant minder Noradrenaline nodig ($p < 0,003$) dan wanneer alleen Noradrenaline wordt toegediend. Bij 69% van de patiënten treedt een daling op van de Noradrenaline suppletie na maximale dosering Argipressine. De startdosering en maximale dosering van de Argipressine wordt volgens protocol gehandhaafd en wordt gestart bij een gemiddelde Noradrenaline suppletie van $0,6 \mu\text{g/kg/min}$. In de interventiegroep ontwikkelde 68,9% AKI tegenover 82,1% in de controlegroep ($p = 0,248$). 3 patiënten in de interventiegroep ontwikkelden AF, waar dit in de controlegroep om 8 patiënten ging ($p = 0,079$). De mortaliteit is significant hoger in de controlegroep ($p=0,002$).

Conclusie: Argipressine geeft een significante daling en afname van de Noradrenaline behoefte en laat ook een tendens zien van een verminderde prevalentie van de ontwikkeling van AKI en AF. Nader onderzoek met een grotere onderzoekspopulatie is nodig om over AKI, AF en mortaliteit een beter onderbouwde conclusie te formuleren.

Inleiding

De Intensive Care (IC) van het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam is een Level III IC waar patiënten worden opgenomen met verschillende levensbedreigende aandoeningen, waaronder septische shock. Een septische shock is een klinische toestand van circulatoir falen leidend tot een disbalans tussen zuurstof- en nutriëntenaanbod en -verbruik wat resulteert in een abnormaal weefsel metabolisme¹. Een septische shock valt in de

categorie distributieve shock. Dit type shock kenmerkt zich door een verlaagde systemische vaatweerstand, ofwel vasodilatatie, waarbij vasopressie noodzakelijk is om een adequate bloeddruk met een mean arterial pressure (MAP) $\geq 65 \text{ mmHg}$ te bewerkstelligen. Om een septische shock vast te stellen, wordt gebruik gemaakt van de SOFA score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (zie bijlage 1). Deze score geeft een inschatting van de mate van orgaanfalen per

orgaansysteem en dient ≥ 2 te zijn om van een sepsis te spreken². De verdenking op een infectie in combinatie met een SOFA score van ≥ 2 én de noodzakelijkheid tot vasopressie én de aanwezigheid van een serum lactaat >2 mmol/l vormen in totaal de diagnose van een septische shock. Dit geldt alleen indien andere oorzaken, zoals hypovolemie, afwezig zijn. Derhalve dient adequate volumeresuscitatie hebben plaatsgevonden³.

Als eerste dient ten behoeve van de circulatie te worden gestart met volumeresuscitatie om het relatieve tekort aan circulerend volume, wat ontstaat door vasoplegie, op te vangen. Wanneer dit onvoldoende effect heeft, zal gestart worden met vasopressie volgens de Guidelines van de Surviving Sepsis Campaign⁴.

In deze Guidelines is Norepinephrine, ofwel (hierna te noemen) Noradrenaline, als snelle en krachtige vasoconstrictor met een overwegend α -sympathicomimetisch effect, het eerst gekozen medicament bij hypotensie. Door het optreden van ernstige vasoplegie reageert een deel van de patiënten met een (diepe) septische shock niet op de Noradrenaline toediening. Deze patiënten presenteren zich met een catecholamine-resistente hypotensie waarbij geen MAP ≥ 65 mmHg gehandhaafd kan worden, ondanks adequate volumeresuscitatie en Noradrenaline suppletie. Het toevoegen van vasopressine als tweede vasopressor naast Noradrenaline kan dan zinvol zijn.

Vasopressine, ofwel antidiuretisch hormoon (ADH), werkt op drie verschillende vasopressine-receptoren: de v1-receptor ten behoeve van de vasoconstrictie, de v2-receptor dat zorgt voor waterretentie in de nieren en de v3-receptor dat de afgifte van ACTH (adrenocorticotroop hormoon) en daarmee ook de productie van cortisol in de bijnier stimuleert waardoor bijnierinsufficiëntie verminderd optreedt.

Russell et al. benoemt dat het suppleren van vasopressine naast Noradrenaline aan patiënten met een septische shock een lagere Noradrenaline-behoefte geeft om een MAP ≥ 65 mmHg te bewerkstelligen⁵. Er lijkt in deze Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) ook een trend te zijn van een verminderde mortaliteit, met name in de minder ernstig zieke groep. Neto bevestigt deze conclusie in een systematic review⁶.

Ook op de nierfunctie lijkt vasopressine een positief effect te hebben, aangezien vasopressine vasoconstrictie van de efferente arteriolen van de

glomerulus geeft, maar niet van de afferente arteriolen (in tegenstelling tot Noradrenaline). Dit zorgt ervoor dat de renale flow toeneemt en het risico op Acute Kidney Injury (AKI) mogelijk kleiner wordt. Gordon, et al. stelt dat patiënten met risico op nierfalen minder nierfunctievervangende therapie (CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy) nodig hebben wanneer vasopressine wordt toegevoegd aan Noradrenaline⁷. De VANISH-studie (Vasopressin versus Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock) geeft geen statistisch significant verschil in nierfalen-vrije dagen, maar laat wel zien dat patiënten met risico op nierfalen minder CRRT nodig hebben⁸. Nedel beschrijft dat vasopressine is geassocieerd met een kleinere kans op AKI en een verminderde behoefte voor CRRT⁹.

Volgens de literatuur heeft vasopressine ook een positief effect op het hartritme. Duo-therapie met vasopressine en catecholamine geeft een lager risico op AF dan monotherapie met catecholamine (in hogere dosering)¹⁰.

Naast het positieve effect op de Noradrenaline behoefte en de ontwikkeling van AKI en AF heeft vasopressine in vergelijking met Noradrenaline nog twee voordelen. Ten eerste zijn er aanwijzingen voor de immunosuppressieve werking van Noradrenaline¹¹, wat zou kunnen pleiten voor het tijdig toevoegen van vasopressine om monotherapie met hoge doseringen Noradrenaline te voorkomen. Ten tweede zijn er fysiologische argumenten voor het gebruik van vasopressine. In het vroege stadium van septische shock is er namelijk een hoog vasopressinelevel in het lichaam aanwezig, wat in een later stadium daalt en leidt tot een relatief tekort. Dit tekort dient dan mogelijk logischerwijs aangevuld te worden.

Protocol

Vasopressine-analoga die op de IC worden gesuppleerd zijn synthetische afgeleiden van het natuurlijke vasopressine. Er zijn vier soorten vasopressine-analoga, namelijk Argipressine, Desmopressine, Lypressine en Terlipressine. Voor de patiënten met een septische shock is Argipressine geïndiceerd, dit is de meest natuurlijke vorm van vasopressine en werkt voornamelijk op de v1- en v2-receptor.

De IC van het Maastricht Ziekenhuis neemt sinds juni 2021 deel aan de Argipressine Registry welke vanuit Ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede geïnitieerd is. In het kader van deze registry wordt Argipressine als tweede vasopressor gestart bij patiënten met een septische shock en een MAP < 65 mmHg ondanks

Noradrenaline suppletie van 0,25 µg/kg/min. Afhankelijk van de klinische respons wordt de startdosering van 0,01 IU/min elke 15-20 minuten verhoogd tot 0,03 IU/min. Argipressine mag alleen worden gebruikt naast een conventionele vasopressortherapie met catecholaminen, zoals Noradrenaline. Bij bloeddrukstijging na de start van de Argipressine toediening dient in eerste instantie de Noradrenaline afgebouwd te worden.

Probleemstelling

Vanaf juni 2021 wordt op de Intensive Care van het Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam naast Noradrenaline ook Argipressine gesuppleerd bij patiënten met een septische shock en een catecholamine-resistente hypotensie. Met het starten van een tweede vasopressor in de vorm van Argipressine wordt, op basis van de beschreven literatuur, verwacht dat de Noradrenaline-behoefte en de kans op de ontwikkeling van AKI en AF afneemt. Onduidelijk is of dit in de praktijk ook gezien wordt en dat het toevoegen van Argipressine daadwerkelijk een afname in Noradrenaline-behoefte en een lagere prevalentie van AKI en AF laat zien.

Doelstelling

Het doel van deze studie is zicht krijgen op het effect van Argipressine op de Noradrenaline-behoefte en de ontwikkeling van AKI en AF bij de patiënt met een septische shock en een catecholamine-resistente hypotensie.

Vraagstelling

Wat is het effect van de toevoeging van Argipressine bij Noradrenaline 0,25 µg/kg/min bij patiënten met een septische shock op de Noradrenaline-behoefte en secundair op de ontwikkeling van Acute Kidney Injury en atriumfibrilleren?

Methodiek

Studieopzet

Er is sprake van een single centre kwantitatief retrospectief observationeel cohort onderzoek.

Dataverzameling

De dataverzameling vindt plaats van 1-2-2023 tot 1-6-2023 en wordt verzameld uit een onderzoeksgroep (n = 57) welke onderverdeeld is in twee groepen: de controlegroep (n = 28) en de interventiegroep (n = 29). De controlegroep betreft patiënten opgenomen in de periode van juni 2019 tot juni 2021 welke behandeld zijn met Noradrenaline als mono-therapie. De interventie-groep betreft patiënten opgenomen in de periode

van juni 2021 tot juni 2023 welke behandeld zijn met Argipressine naast Noradrenaline als duo-therapie. In- en exclusiecriteria staan vermeld in tabel 1. Overige exclusies na selectie zie flowchart in bijlage 2. De verzamelde gegevens worden anoniem verwerkt in Castor EDC.

Tabel 1. In- en exclusiecriteria

Inclusie	Exclusie
Patiënt > 18 jaar	Septische shock > 72 uur na opname
Opgenomen op de IC van het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam	Patiënt met brandwonden
Eerste IC-opname van huidige ziekenhuisopname	Patiënt met chronische dialyse behoefte
Septische shock met de volgende criteria:	
SOFA score > 2	Patiënt met (N)STEMI
Lactaat > 2 mmol/l	Patiënt met off-label Terlipressine suppletie (controlegroep)
Vasopressie-behoefte met suppletie van catecholamine (Noradrenaline) 0,25 µg/kg/min (controlegroep)	
Vasopressie-behoefte met suppletie van catecholamine (Noradrenaline) 0,25 µg/kg/min én Argipressine (interventiegroep)	

De Noradrenaline en Argipressine doseringen worden genoteerd als continue metingen, zodat de precieze trend van de toedieningen zichtbaar wordt. Om deze toedieningen te kunnen registreren wordt het elektronisch patiëntendossier (EPD) van de gehele onderzoeksgroep individueel bekeken. De overige variabelen worden op de vaste meetmomenten t = 0, 4, 8, 12, 24, 48 en 72 uur genoteerd (bijlage 3). Om een eerlijke vergelijking te kunnen maken hebben zowel de controle- als de interventiegroep een gelijke t = 0 bij een Noradrenaline dosering van 0,25 µg/kg/min, naast dat de mogelijkheid bestaat dat de Argipressine toediening later wordt gestart dan t = 0.

De missende waarden die gevonden worden zullen als zodanig worden genoteerd. Waarna bij de statistische analyse deze waarden geïmputeerd zullen worden. De verkregen data wordt geanalyseerd met behulp van een statisticus werkzaam in het Maasstad Ziekenhuis.

Als primaire uitkomstmaat wordt gekeken naar (een afname van) de Noradrenaline behoefte. Een afname van de Noradrenaline behoefte wordt gedefinieerd als het verlagen van de Noradrenaline toediening met (minstens) 0,02 µg/kg/min binnen 8 uur na maximale dosering Argipressine bij het in standhouden van een MAP van ≥ 65 mmHg. Deze afkapwaarde is in navolging van de literatuur, waar wordt uitgegaan van een gestandaardiseerd gemiddelde verschil van -1,56 µg/min bij een gewicht van 80 kg⁶. Als secundaire uitkomstmaat wordt gekeken naar de ontwikkeling van AKI en AF. De ontwikkeling van AKI wordt gescoord volgens de KDIGO-score¹², waarvoor zowel het serum kreatinine als de diurese worden bepaald. Ter aanvulling op de studie wordt ook de suppletie van

Argipressine in kaart gebracht, waarvan de starttijd, de startdosering en de maximale dosering van belang zijn voor het effect op de primaire en secundaire uitkomstmaten.

Toestemming

Een aanvraag voor een niet-WMO verklaring is ingediend bij MEC-U op 5 januari 2023. Goedkeuring is verkregen op 11 januari 2023.

Statistische analyse

Het beloop van de hoeveelheid toegediende Noradrenaline en Argipressine gedurende de eerste 72 uur wordt gevisualiseerd door het maken van lijnplots per patiënt afzonderlijk en gecombineerd voor alle patiënten (spaghetti plots) (bijlage 4). Tevens worden lijnen verkregen voor het gemiddelde beloop van Noradrenaline door aggregatie van de individuele lijnen over de tijd (bijlage 5).

Verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de groepen op baseline worden beschreven en getoetst met eenvoudige beschrijvende statistieken. Continue variabelen worden getoetst met de independent student's t-toets (indien normaal verdeeld) of de Mann-Whitney U toets (indien scheef verdeeld). Bij twijfel wordt normaliteit beoordeeld door het bekijken van histogrammen. Categorische variabelen worden getoetst met Pearson's Chi-kwadraattoets dan wel Fisher's exacte toets, indien van toepassing.

Verschillen tussen de groepen in opnamekarakteristieken, aantal ligdagen op de IC (gehele ziekenhuisopname), volumesuppletie (eerste 36 uur), optreden van AF (eerste 72 uur), ontwikkelen van AKI volgens de KDIGO score (eerste 72 uur) en mortaliteit (gehele ziekenhuisopname) worden op dezelfde wijze beschreven en getoetst als hierboven beschreven.

De MAP en het serum lactaat worden opgehaald op $t = 0, 4, 8, 12, 24, 48$ en 72 uur. De gemiddelden op ieder tijdstip voor de twee groepen worden gemodelleerd met een generalized least squares model met interactietermen voor groep en elk tijdstip. Voor de correlatie tussen de herhaalde metingen over de tijd wordt een unstructured covariance structure gekozen. De modellen worden geoptimaliseerd met maximum likelihood. De hypothese dat de gemiddelden op één of meer tijdstippen van elkaar verschillen (versus de nul-hypothese dat de gemiddelden van de groepen op alle tijdstippen gelijk zijn) wordt getoetst door het model zoals hierboven beschreven te vergelijken

met het model zonder de interacties van tijdstip met groep middels een likelihood ratio toets.

Om te toetsen of het gemiddelde beloop van de hoeveelheid toegediende Noradrenaline gedurende de eerste 72 uur verschilt tussen de groepen wordt gebruik gemaakt van een linear mixed model met linear splines, met knooppunten op 12, 24, 36 en 48 uur (bijlage 6). Als fixed effects worden parameters opgenomen voor de intercept en slopes voor elk tijdsinterval voor de beide groepen. Voor de random effects wordt uitgegaan van een random intercept en slopes voor elke tijdsinterval met een unstructured covariance structure. Het model wordt geoptimaliseerd met maximum likelihood. De oppervlakte en 95%CI onder de beide lijnstukken van het gemiddelde beloop volgens het model wordt verkregen door lineaire combinatie van de fixed effects coëfficiënten volgens de trapezoid methode. Verschil in oppervlakte tussen de groepen wordt op vergelijkbare wijze getoetst door toetsen van de betreffende lineaire combinatie van de fixed effects voor het verschil in oppervlak met een Wald Chi-squared test. Deze wordt verricht met zowel het ruwe verschil als het verschil dat resteert wanneer de uitgangswaarden op baseline gelijk zouden worden gesteld. Om te zien of eventuele verschillen in baseline karakteristieken invloed hebben op de oppervlaktes onder de gemiddelde lijn en het verschil daarin tussen de groepen, wordt als aanvullende analyse bovenstaande model gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cardiale voorgeschiedenis en aard van sepsis door deze toe te voegen als fixed effects.

Alle analyses worden verricht met STATA SE 15.2. Een p-waarde $<0,05$ wordt beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Populatiekenmerken

De controlegroep en de interventiegroep hebben vergelijkbare karakteristieken, met uitzondering van geslacht, leeftijd en cardiale voorgeschiedenis waarbij de laatste twee karakteristieken statistisch significant verschillen. De patiënten met een abdominale sepsis zijn het hoogst frequent aanwezig en in de interventiegroep is minder pneumosepsis vertegenwoordigd dan in de controlegroep. De gemiddelde SOFA en APACHE IV scores van beide groepen zijn niet significant verschillend. Zie tabel 2

Tabel 2. Karakteristieken

		Totaal (n = 57)	Controle groep (n = 28)	Interventie groep (n = 29)	p-waarde
<i>Patiëntkarakteristieken</i>					
Mannelijk geslacht	n (%)	34 (59,7)	20 (71,4)	14 (48,3)	0,075
Leeftijd jaren	mean (± SD)	64,6 (12)	68,7 (8,6)	60,6 (13,6)	0,005
Body mass index kg/m²	mediaan [IQR]	26,6 [23,7 – 33,0]	26,8 [22,8 – 31,4]	26,6 [24,8 – 37,0]	0,241
SOFA score	mediaan [IQR]	11 [9 – 13]	11 [10 – 13]	10 [8 – 13]	0,436
APACHE IV	mediaan [IQR]	89 [81 – 110]	89,5 [83 – 114]	88 [73 – 102]	0,292
<i>Voorgeschiedenis</i>					
Cardiaal	n (%)	10 (17,5)	8 (28,6)	2 (6,9)	0,041
Nierfunctiestoornissen	n (%)	3 (5,3)	2 (7,1)	1 (3,5)	0,611
Diabetes Mellitus	n (%)	10 (17,5)	4 (14,3)	6 (20,7)	0,73
<i>Aard van septische shock</i>					
Abdominale sepsis	n (%)	33 (57,9)	14 (50)	19 (65,5)	0,07
Pneumosepsis	n (%)	18 (31,6)	13 (46,4)	5 (17,2)	
Pneumosepsis + Abdominale sepsis	n (%)	1 (1,8)	0 (0)	1 (3,6)	
Pyelonefritis	n (%)	1 (1,8)	0 (0)	1 (3,6)	
Fasciitis Necroticans	n (%)	4 (7)	1 (3,6)	3 (10,3)	
<i>Variabelen</i>					
MAP t = 0 mmHg	mean (± SD)	63,6 (12,0)	63,3 (11,3)	63,9 (12,9)	0,859
Serum lactaat t = 0 mmol/l	mean (± SD)	5,2 (3,3)	5,7 (3,6)	4,8 (3,0)	0,287

Discrete/categorische variabelen in n (%). Normale verdelingen in mean (± SD). Scheve verdelingen in mediaan [IQR].
IQR: interkwartielafstand

Tabel 3. Uitkomsten

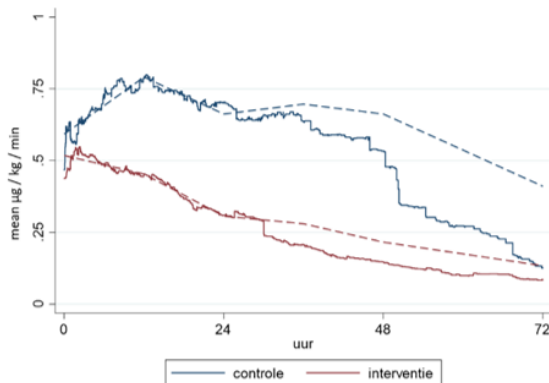
		Totaal (n = 57)	Controle groep (n = 28)	Interventie groep (n = 29)	p-waarde
<i>Primair</i>					
Noradrenaline behoefte					
totale AUC ((µg/kg/min)*uur)	totaal (SE)	68,9 (4,9)	47,7 (5,06)	21,2 (4,5)	
Vershil in Noradrenaline behoefte					
verschil AUC ((µg/kg/min)*uur)	totaal (SE)	26,53 (6,1)	n.v.t.	n.v.t.	< 0,001
zonder correctie baseline					
Vershil in Noradrenaline behoefte					
verschil AUC ((µg/kg/min)*uur)	totaal (SE)	19,7 (6,8)	n.v.t.	n.v.t.	0,003
met correctie baseline					
Daling Noradrenaline					
0,02 µg/kg in 8 uur	n (%)	n.v.t.	n.v.t.	20 (69)	n.v.t.
na maximale dosering Argipressine					
<i>Secundair</i>					
Acute Kidney Injury	n (%)	43 (75,4)	23 (82,1)	20 (68,9)	0,248
Atriumfibrilleren	n (%)	11 (19,3)	8 (28,6)	3 (10,3)	0,079
<i>Argipressine</i>					
Starttijd µg/kg/min Noradrenaline	mean (± SD)	n.v.t.	n.v.t.	0,6 (0,2)	n.v.t.
Startdosering IU/min	mean (± SD)	n.v.t.	n.v.t.	0,01 (0,002)	n.v.t.
Maximale dosering IU/min	mean (± SD)	n.v.t.	n.v.t.	0,029 (0,005)	n.v.t.
<i>Overig</i>					
Volumeresuscitatie t = 0 - 36 liter	mean (± SD)	14,8 (6,1)	14,1 (6,1)	15,5 (6,1)	0,477
Ligduur IC dagen	mean (± SD)	16,7 (15,9)	13,5 (16,4)	19,8 (14,5)	0,001
Overlijden	n (%)	21 (36,8)	16 (57,1)	5 (17,2)	0,002

Discrete/categorische variabelen in n (%). Normale verdelingen in mean (± SD). Scheve verdelingen in mediaan [interkwartielafstand].
Baseline correctie voor leeftijd, cardiale voorgeschiedenis en aard van sepsis.
AUC: Area Under the Curve

Primair

Patiënten die worden behandeld met Argipressine naast Noradrenaline hebben minder Noradrenaline nodig dan patiënten die niet met Argipressine behandeld worden (zie figuur 1).

Figuur 1 Noradrenaline dosering over 72 uur



Figuur 1:

De gemiddelde Noradrenaline dosering (y-as) van zowel de controle- als de interventiegroep over een periode van 72 uur (x-as). Waarbij de stippellijn de trend inclusief correctie voor censoring in verband met mortaliteit weergeeft.

Het verschil in Noradrenaline behoefte tussen beide groepen is (met correctie) statistisch significant ($p = 0,003$) (zie tabel 3). Daarbij is bij 69% van de patiënten in de interventiegroep sprake van een daling van de Noradrenaline toediening binnen 8 uur na maximale dosering Argipressine.

Secundair

In de controlegroep ontwikkelde 82,1% AKI ten opzichte van 68,9% in de interventiegroep. De prevalentie van AF is in de interventiegroep lager dan in de controlegroep, respectievelijk 10,3% versus 28,6% met een net niet significant verschil ($p = 0,079$).

Argipressine

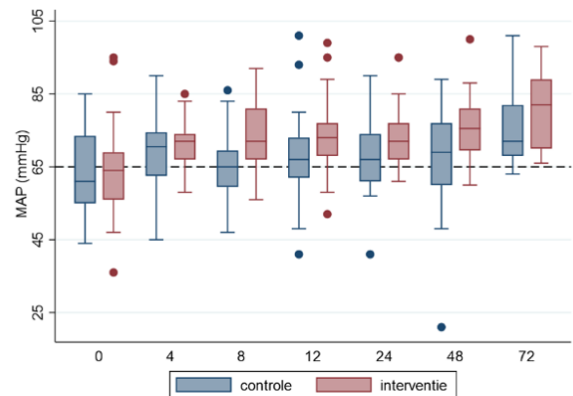
Uit de studie blijkt dat bij een gemiddelde Noradrenaline dosering van $0,6 \mu\text{g/kg/min}$ gestart wordt met Argipressine. Bij 37,9% van de patiënten wordt Argipressine gestart bij een Noradrenaline dosering van $0,25 - 0,50 \mu\text{g/kg/min}$. Bij de overige 62,1% van de patiënten wordt Argipressine gestart bij een Noradrenaline dosering van $> 0,50 \mu\text{g/kg/min}$. Dit is later dan het protocol voorschrijft. De startdosering en de maximale dosering van de Argipressine worden wel vrijwel altijd volgens protocol gehandhaafd.

Overig

Beide groepen hebben van $t = 0$ tot $t = 36$ gemiddeld evenveel volumeresuscitatie met kristalloïden ontvangen; de controlegroep 14,1 liter en de interventiegroep 15,5 liter. Opvallend is dat vanaf

$t = 8$ wel statistisch verschil optreedt in MAP tussen beide groepen ($p = 0,001$) waarin de controlegroep een lagere mean MAP heeft dan de interventiegroep terwijl in de interventiegroep de Noradrenaline behoefte afneemt (zie figuur 2).

Figuur 2 Verloop van de MAP over 72 uur



Figuur 2:

Boxplot van het verloop van de MAP (y-as) van zowel de controle- als de interventiegroep over een periode van 72 uur (x-as). De horizontale stippellijn in de grafiek geeft de streef MAP van 65 mmHg weer. De horizontale streep in de boxplot is de mediaan met daarbij de IQR (25% - 75%) en de minimale en maximale MAP.

De mortaliteit in de controlegroep is significant hoger dan in de interventiegroep. Tijdens de ziekenhuisopname is 57,1% van de patiënten in de controlegroep overleden tegenover 17,2% in de interventiegroep ($p = 0,002$).

Over een tijdsperiode van 72 uur daalt het serum lactaat in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep harder en vanaf $t = 24$ is het verschil tussen beide groepen statistisch significant ($p = 0,015$).

Discussie

Uit de resultaten blijkt dat de interventiegroep een significant lagere Noradrenaline behoefte heeft dan de controlegroep. Ondanks minder Noradrenaline toediening stijgt de gemiddelde MAP van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep, terwijl beide groepen gemiddeld evenveel volumeresuscitatie ontvangen.

In de interventiegroep is tevens een lagere prevalentie van AKI en AF ten opzichte van de controlegroep.

De Argipressine wordt bij meer dan de helft van de patiënten in de interventiegroep gestart bij $0,6 \mu\text{g/kg/min}$ Noradrenaline, waar het protocol opdracht geeft om bij $\geq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$ Noradrenaline te starten. Vanaf de maximale dosering Argipressine wordt binnen 8 uur bij 69% van de patiënten een daling van de Noradrenaline dosering gezien van minimaal $0,02 \mu\text{g/kg/min}$.

De mortaliteit is in de interventiegroep significant lager dan in de controlegroep.

Een lagere Noradrenaline behoefte en de daling van de Noradrenaline toediening na maximale toediening Argipressine komen overeen met eerdere studies⁵.

Dat de prevalentie van AKI lager ligt in de interventiegroep past bij de bevindingen van Nedel⁹. Andere studies benoemen hierbij ook een kleinere kans op CRRT in combinatie met het toedienen van Argipressine^{7,8}. Die bevindingen zijn niet onderzocht in de huidige studie.

Een significant lagere mortaliteit wordt, in tegenstelling tot de huidige studie, in andere studies niet aangetoond. Wel wordt een tendens naar een lagere mortaliteit beschreven bij het toevoegen van Argipressine⁶.

De resultaten van de huidige studie zijn gebaseerd op een onderzoeksgroep waarbij verschil is geconstateerd in baseline karakteristieken. Het verschil in baseline karakteristieken tussen de controlegroep en de interventiegroep, wat betreft leeftijd en cardiale voorgeschiedenis, kan mogelijk (gedeeltelijk) verklaard worden door de COVID-19 pandemie welke zich tussen beide dataperiodes heeft afgespeeld. Waar voor de COVID-19 pandemie wellicht meer oudere en comorbide patiënten worden opgenomen op de IC, is na de COVID-19 pandemie de triage wellicht strenger geworden.

Deze baseline verschillen kunnen invloed hebben op de resultaten, waaronder de Noradrenaline behoefte. De oudere patiënt met een cardiale voorgeschiedenis kan mogelijk een lagere cardiac output genereren, waardoor meer Noradrenaline nodig is. Na correctie voor deze verschillen wordt gezien dat leeftijd daadwerkelijk correleert aan Noradrenaline behoefte. Dit geldt echter niet voor een cardiale voorgeschiedenis. Overall is na correctie het verschil in Noradrenaline behoefte tussen beide groepen nog sterk significant verschillend.

Om de daling van de Noradrenaline dosering na maximale Argipressine suppletie beter in context te kunnen plaatsen dient het volgende te worden gemeld. De dosering van zowel Noradrenaline als Argipressine wordt bijgehouden in het EPD. De aanpassing van de dosering van het medicament wordt echter handmatig door de IC-verpleegkundige ingevuld en wordt niet automatisch vanuit de perfusor gekoppeld naar het EPD. Door de handmatige invoer kunnen hiaten ontstaan. Namelijk de start en wijziging in dosering kan op een ander tijdstip zijn ingevoerd dan het

tijdstip waarop de start en wijziging daadwerkelijk is uitgevoerd. Tevens kunnen de stappen van de wijzigingen in dosering van het medicament in het EPD minder frequent en met grotere tijdsintervallen zijn ingevoerd dan de stappen die daadwerkelijk genomen zijn. Dit kan resulteren in een grotere of kleinere daling van de Noradrenaline toediening in het EPD dan de daadwerkelijke praktijk laat zien. Dit beïnvloedt direct het percentage van het aantal dalingen binnen 8 uur na maximale dosering Argipressine.

Verder is in deze studie geen duidelijk zicht gekomen op een al dan niet adequate verhoging van de Argipressine toediening. Een snellere of tragere verhoging van de Argipressine kan invloed hebben op een snellere dan wel tragere daling van de Noradrenaline behoefte.

Uit de studie volgt tevens dat bij een mean Noradrenaline suppletie van 0,6 µg/kg/min wordt gestart met Argipressine, waar het protocol aangeeft dat gestart dient te worden bij $\geq 0,25$ µg/kg/min. Deze late starttijd van Argipressine kan verklaard worden doordat de data verkregen is uit de beginfase van de implementatie van het protocol. Daarbij worden patiënten vaak in een acute setting binnengebracht waarbij direct $> 0,25$ µg/kg/min Noradrenaline nodig is alvorens de patiënt goed in kaart is gebracht en Argipressine gestart wordt. Tevens kan de handmatige invoer van de medicamenten een oorzakelijk verband hebben. Desalniettemin kan de oorzaak ook liggen bij het daadwerkelijk te laat starten met Argipressine. In dat geval wordt het protocol niet optimaal nageleefd en valt daar winst te behalen.

Opvallend is dat de mortaliteit in de controlegroep significant hoger ligt dan in de interventiegroep. Dit is ruwe mortaliteit en dient gezien te worden in het licht van de patiëntkarakteristieken van de controlegroep, namelijk een hogere leeftijd en een hogere prevalentie van cardiale voorgeschiedenis ten opzichte van de interventiegroep. Echter duiden de SOFA score en de APACHE IV in beide groepen op een vergelijkbare ernst van de ziekte-toestand en kans op orgaanfalen. En ook het mean serum lactaat is in de baseline meting niet significant verschillend. Wel moet genoemd worden dat de uitkomstmaat mortaliteit op toeval kan berusten, gezien de kleine grootte van de onderzoeksgroep. Derhalve konden ook de absolute aantallen van verschil in overleving niet gecorrigeerd worden voor de baseline-verschillen van leeftijd, cardiale voorgeschiedenis en aard van sepsis. Waar leeftijd en cardiale voorgeschiedenis wel degelijk invloed kunnen hebben op algehele conditie en dus ook op levensduur, is de invloed van de aard van de sepsis op mortaliteit onduidelijk. In het verlengde van de

significant hogere mortaliteit in de controlegroep ligt de significant langere ligduur van de interventiegroep en wordt daarmee verklaard.

Tot slot wordt beschreven dat het serum lactaat daalt in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep en dat dit vanaf $t = 24$ een significant verschil wordt. Dit kan komen door een verbetering van de microcirculatorische perfusie en/of mitochondriale functie over de tijd door de toediening van Argipressine.

Echter is nader onderzoek met een grotere patiëntenpopulatie nodig om dergelijke conclusies te kunnen trekken. Tevens is een directe koppeling tussen de perfusor en het EPD vereist om een real time overzicht te krijgen van de verschillende medicatie toedieningen zodat een meer betrouwbare uitkomst weergegeven kan worden.

Conclusie

Ondanks baselineverschillen geeft het toevoegen van Argipressine naast Noradrenaline een significant lagere Noradrenaline behoefte. Daarbij is er sprake van een daling van de Noradrenaline suppletie bij 69% van de patiënten na maximale dosering Argipressine. Tevens lijkt er een tendens te zijn naar een lagere prevalentie van AKI en AF wanneer zowel Argipressine en Noradrenaline gesuppleerd worden. Tot slot is de mortaliteit significant lager onder patiënten die zowel Argipressine als Noradrenaline krijgen. Echter is voor een dergelijke conclusie, gezien de kleine onderzoekspopulatie, nader onderzoek vereist.

Aanbevelingen

1. De starttijd van de Argipressine toediening bij patiënten met een septische shock volgens protocol hanteren.
2. Inzicht krijgen in het verhogen van de Argipressine toediening op de IC van het Maasstad ziekenhuis.
3. Aanvullend onderzoek doen onder een grotere onderzoekspopulatie en met een directe koppeling tussen perfusor en EPD.

Literatuurverwijzingen

- ¹ NIV. (2022). *Shock*. Opgehaald van www.hetacuteboekje.nl: <https://www.hetacuteboekje.nl/hoofdstuk/shock/shock.html>
- ² Vincent, J., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., . . . Thijs, L. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 707-710.
- ³ Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., & Bellomo, R. (2016, februari 23). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Opgehaald van www.jamanetwork.com: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
- ⁴ SCCM. (2021). Surviving Sepsis Campaign. Opgehaald van www.sccm.org: https://www.sccm.org/sccm/media/PDFs/Surviving-Sepsis-Campaign-2021-Guidelines-Infographic_Vasoactive-Agent.pdf?lang=en-US
- ⁵ Russell, J., Walley, K., Singer, J., Gordon, A., Hébert, P., Cooper, J., . . . Presneill, J. (2008). Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, 877-887.
- ⁶ Serpa Neto, A., Nassar Junior, A., O Cardoso, S., Manetta, J., Pereira, V., Esposito, D., . . . Russell, J. (2012, Augustus 14). Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Critical Care*.
- ⁷ Gordon, A., Russell, J., Walley, K., Singer, J., Ayers, D., Storms, M., . . . Presneill, J. (2010). The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 83-91.
- ⁸ Gordon, A., Mason, A., & Thirunavukkarasu, N. (2016). Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock. *JAMA*, 509-518.
- ⁹ Nedel, W., Rech, T., Ribeiro, R., Pellegrini, J., & Moraes, R. (2019). Renal Outcomes of Vasopressin and Its Analogs in Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Critical Care Medicine*, 44-51.
- ¹⁰ McIntyre, W., Um, K., Alhazzani, W., Lengyel, A., Hajjar, L., Gordon, A., . . . Belley-Côté, E. (2018). Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 1889-1900.
- ¹¹ Stolk, R., van der Pasch, E., Naumann, F., Schouwstra, J., Bressers, S., van Herwaarden, A., . . . van Leeuwen, H. (2020). Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *AJRCCM*.
- ¹² KDIGO. (2012). Acute Kidney Injury (AKI). Opgehaald van www.kdigo.org: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.

Bijlage 1.

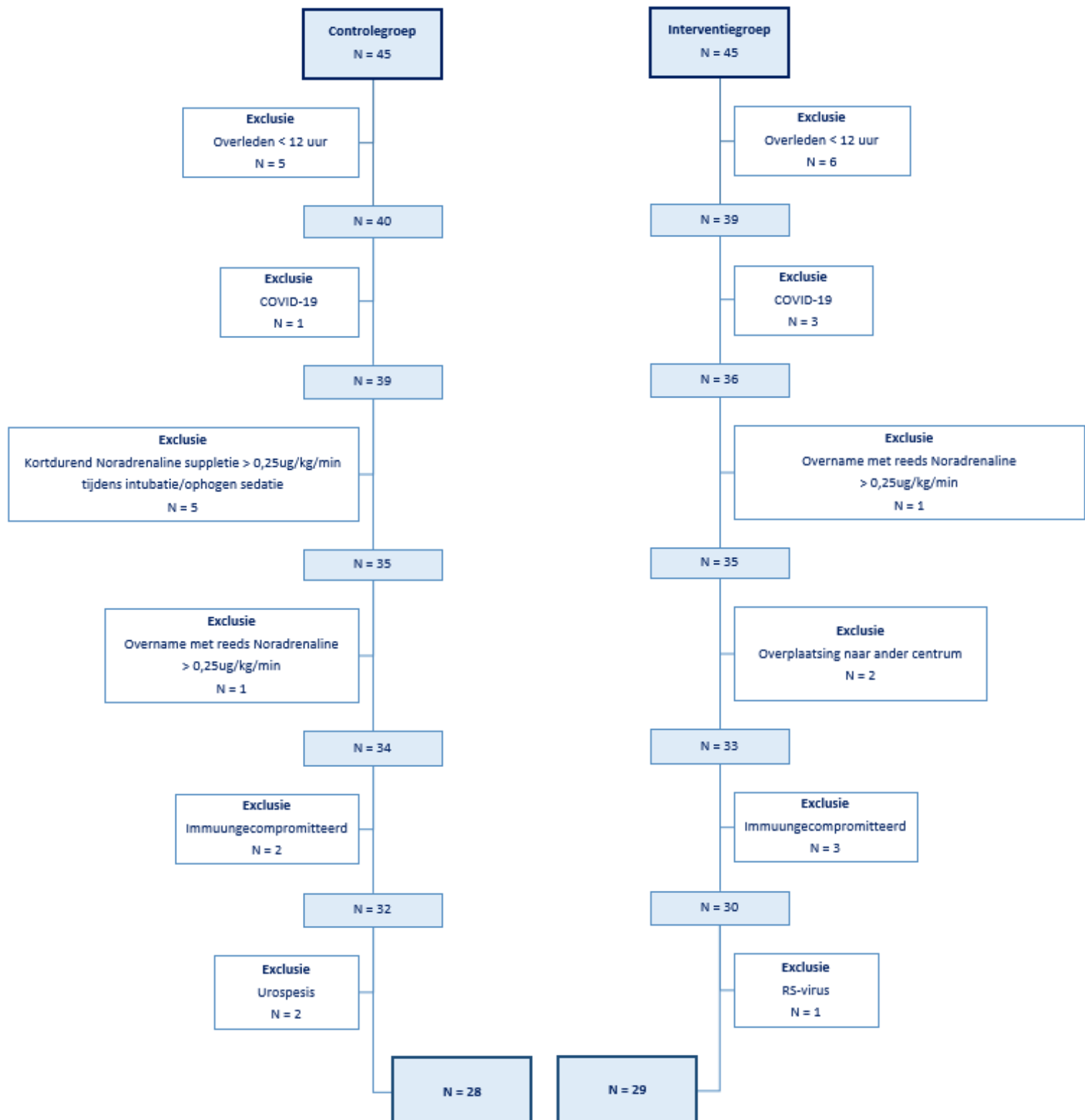
SOFA score¹

Orgaan systeem		SOFA* score
Ademhaling	PaO ₂ /FI _O ₂ (mmHg)	
	< 400	1
	< 300	2
	< 200 en kunstmatig beademend	3
	< 100 en kunstmatig beademend	4
Zenuwstelsel	Glasgow Coma Scale (GCS)	
	13-14	1
	10-12	2
	6-9	3
	<6	4
Circulatie	Mean Arterial Pressure (MAP) of noodzaak tot vasopressoren (µg/kg/min)	
	MAP < 70 mm/Hg	1
	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (elke dosering)	2
	Dopamine > 5 of epinefrine ≤ 0.1 of norepinefrine ≤ 0.1	3
	Dopamine > 15 of epinefrine > 0.1 of norepinefrine > 0.1	4
Lever	Bilirubine (µmol/L)	
	> 20-32	1
	33-101	2
	102-204	3
	> 204	4
Stolling	Trombocyten (×10 ³ /µl)	
	< 150	1
	< 100	2
	< 50	3
	< 20	4
Nieren	Kreatinine (µmol/L) of urineproductie	
	110-170	1
	171-299	2
	300-440 of < 500 ml/d	3
	> 440 of < 200 ml/d	4
* Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score wordt op de IC gebruikt om de mate van orgaan falen in te schatten. De scores per orgaansysteem worden bij elkaar opgeteld.		

¹ Singer M, et al. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Bijlage 2.

Flowchart verantwoording overige exclusies



Bijlage 3.**Schema dataverzameling**

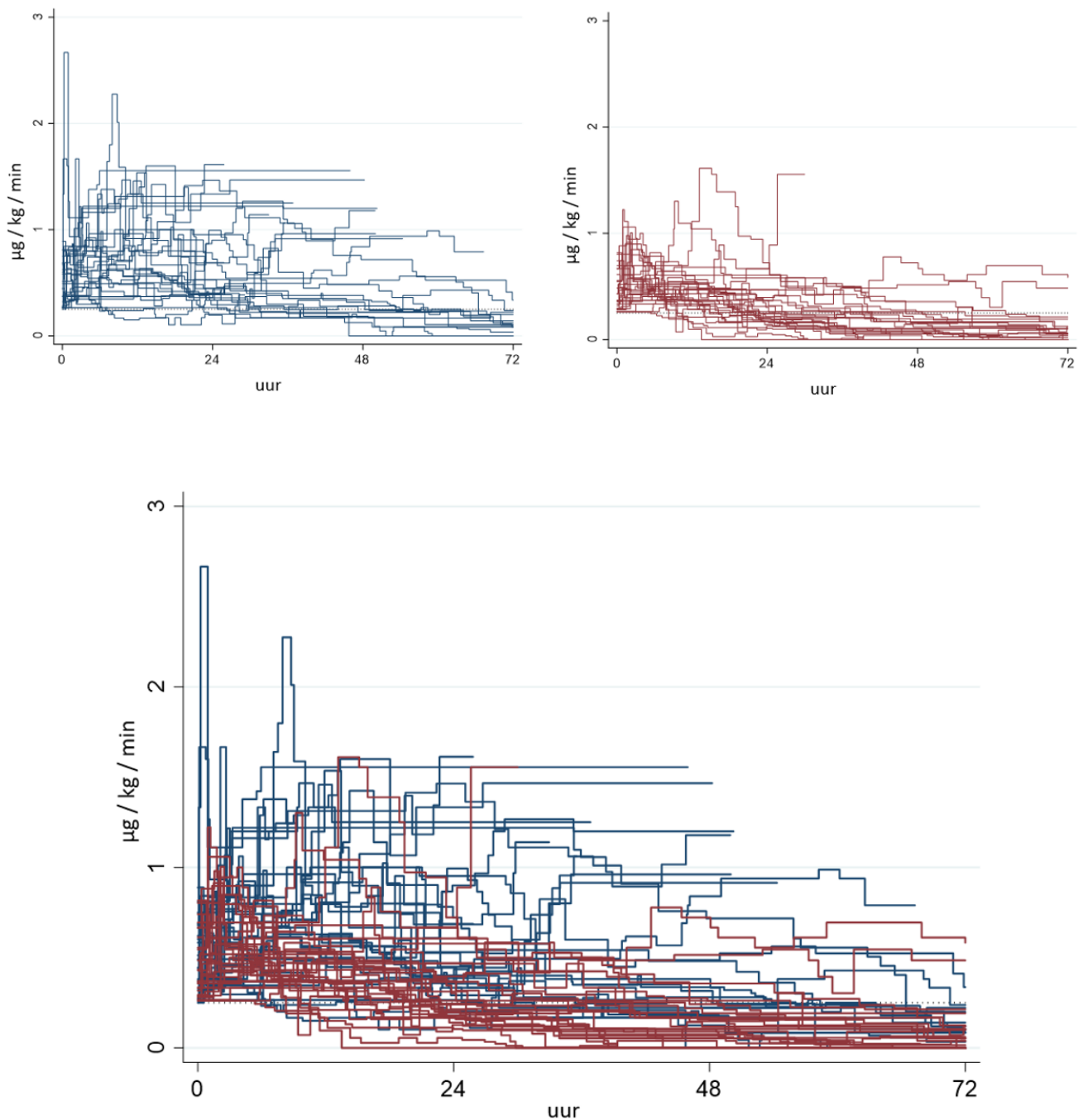
Controlegroep									
Variabele	Databron	Eenheid		Meetmomenten					
			t = 0	t = 4	t = 8	t = 12	t = 24	t = 48	t = 72
Noradrenaline dosering	EPD	$\mu\text{g/kg/min}$	0,25	Continue metingen					
MAP	EPD	mmHg							
Hartritme	EPD								
Hartfrequentie	EPD	slagen/min							
Serum Kreatinine	EPD	$\mu\text{mol/l}$							
Serum Ureum	EPD	mmol/l							
Serum Lactaat	EPD	mmol/l							
Diurese	EPD	ml/uur							
Interventiegroep									
Variabele	Databron	Eenheid		Meetmomenten					
			t = 0	t = 4	t = 8	t = 12	t = 24	t = 48	t = 72
Noradrenaline dosering	EPD	$\mu\text{g/kg/min}$	0,25	Continue metingen					
Argipressine dosering	EPD	IU/min	Continue metingen						
MAP	EPD	mmHg							
Hartritme	EPD								
Hartfrequentie	EPD	slagen/min							
Serum Kreatinine	EPD	$\mu\text{mol/l}$							
Serum Ureum	EPD	mmol/l							
Serum Lactaat	EPD	mmol/l							
Diurese	EPD	ml/uur							
Argipressine									
Startdosering	EPD	IU/min							
Starttijd bij Noradrenaline	EPD	$\mu\text{g/kg/min}$							
Maximale dosering	EPD	IU/min							

Patiëntkarakteristieken onderzoeksgroep

Variabele	Databron		
Geslacht	EPD	Man	Vrouw
Leeftijd	EPD		Jaar
BMI	EPD		kg/m ²
Aard van sepsis	EPD		
Cardiale voorgeschiedenis	EPD	Ja	Nee
Nierfunctiestoornissen in voorgeschiedenis	EPD	Ja	Nee
Diabetes Mellitus in voorgeschiedenis	EPD	Ja	Nee
Ligdagen op de IC binnen de opname	EPD		Dagen
Overleden	EPD		
Volumesuppletie	EPD		
SOFA score	EPD		
APACHE IV	EPD		

Bijlage 4.

Spaghetti plots beloop Noradrenaline toediening per patiënt

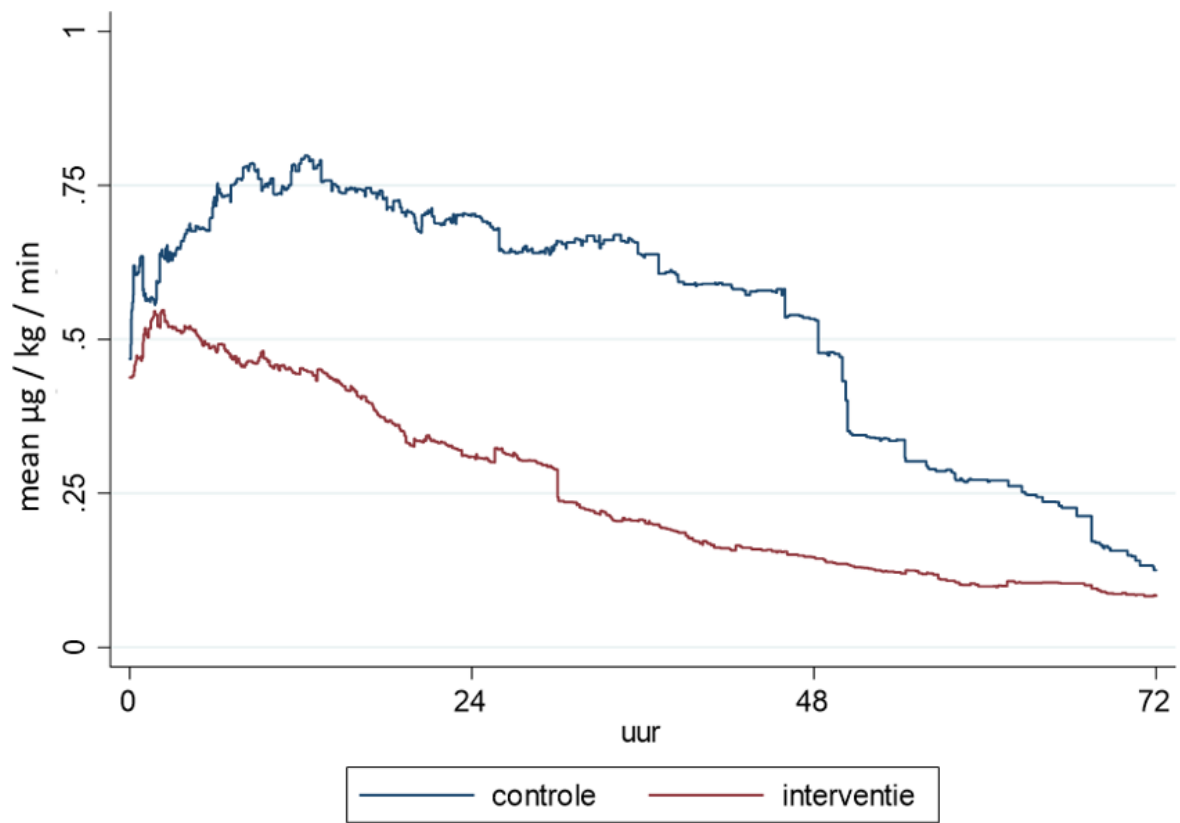


Figuren

Beloop van de hoeveelheid toegediende Noradrenaline in $\mu\text{g/kg/min}$ gedurende de eerste 72 uur per patiënt afzonderlijk en gecombineerd met onderscheid tussen de controlegroep (blauw) en de interventiegroep (rood).

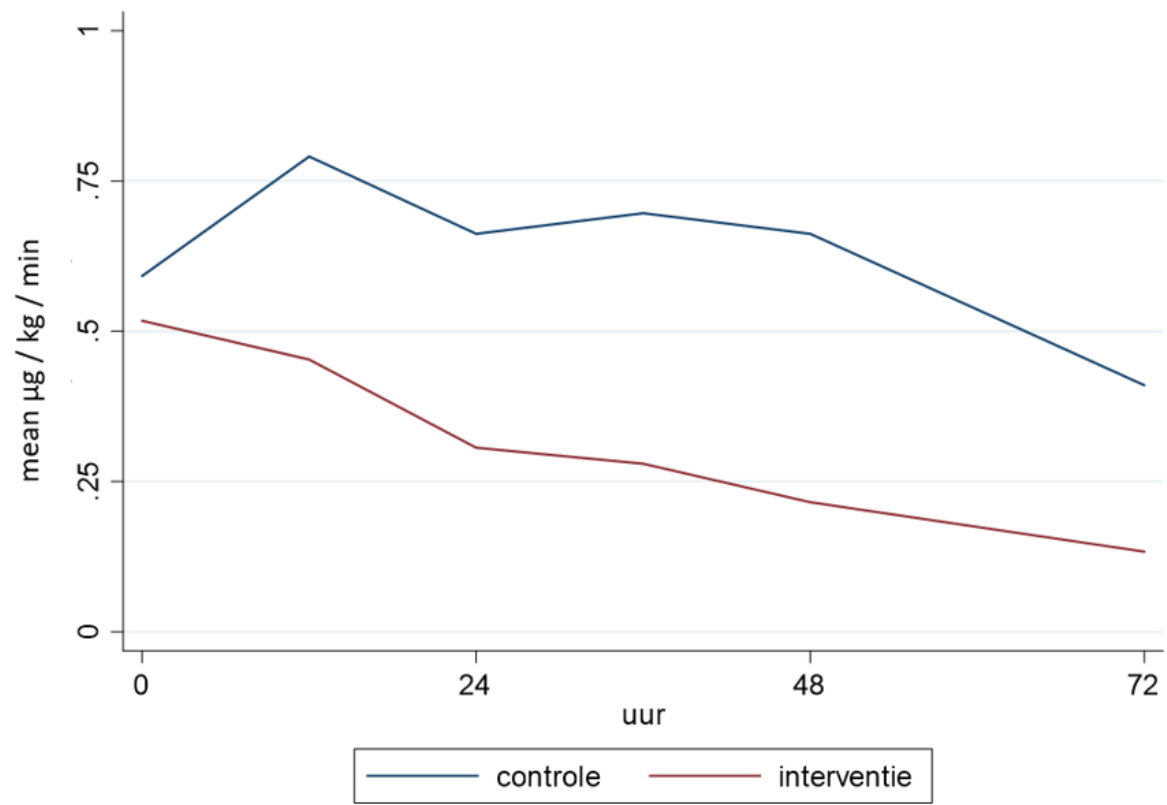
Bijlage 5.

Gemiddelde Noradrenaline toediening van beide groepen over een periode van 72 uur



Bijlage 6.

Linear mixed model met linear splines om AUC te berekenen



Bijlage 7.

Functietaken Intensive Care Practitioner profiel Circulatie

Inleiding

De Intensive Care Practitioner (ICP) is een opkomend begrip binnen Intensive Care Nederland¹. Steeds meer Intensive Care afdelingen gaan met deze functie aan de slag om de kwaliteit van zorg te optimaliseren, te waarborgen en te innoveren.

De ICP is in de basis een Intensive Care verpleegkundige (IC-verpleegkundige) maar met een extra expertise gebied. Deze functie kan na een opleiding met CZO erkenning gecertificeerd verkregen worden. Er zijn verschillende expertise gebieden binnen de functie van ICP, namelijk Ventilation (ventilatie), Circulation (circulatie), Renal (renaal) en Neural (neurologie).

In deze uiteenzetting zal met name de functie van de ICP met het uitstroomprofiel Circulation, hierna te noemen Circulation Practitioner (CP), op de Intensive Care van het Maasstad ziekenhuis te Rotterdam worden toegelicht.

Functietaken

De CP fungeert binnen het gebied van de circulatie als spil en verbindende factor tussen het verpleegkundig- en medische domein en is hierdoor een onmisbare factor op de IC. De CP in het Maasstad ziekenhuis heeft een dubbele functie, namelijk die van IC-verpleegkundige en die van CP. Tijdens de diensten in de directe patiëntenzorg worden beide functies gecombineerd. Naast deze diensten heeft de CP elke week een practitionersdag om expliciete taken van de CP functie uit te voeren. De functietaken van de CP worden als volgt geformuleerd en zijn gebaseerd op de functieomschrijving opgesteld door de beroepsvereniging Practitioners Nederland².

1. Patiëntenzorg

Initiëren, uitzetten, uitvoeren en evalueren van een behandelstrategie voor patiënten binnen het aandachtsgebied.

Als eerste is de CP verantwoordelijk voor de directe patiëntenzorg, zoals elke IC-verpleegkundige dat is. Daarnaast wordt van de CP verwacht dat deze overstijgende medische- en verpleegkundige kennis heeft, wat hij/zij direct toepast in de praktijk. De CP zal deze kennis echter niet voor zichzelf houden en zoveel als mogelijk andere collega's hierin meenemen. Dit kan concreet door hulp te bieden aan collega's bij bijvoorbeeld instabiele patiënten en/of opnames. Maar dit kan ook door een signalerende rol aan te nemen, wat bij de patiënt in voorgaande diensten aan interventies is toegepast. Wanneer dit niet strookt met de gewenste behandeling en het beoogde doel, zal hierop actie ondernomen worden. Dit kan door bijvoorbeeld extra les te geven over die bepaalde interventie, maar ook door collega's te attenderen op fouten die rondom die interventie gemaakt worden. De CP staat op deze manier heel direct op de zorg en zal adequaat hierop inspelen voor zowel de korte als de lange termijn. De CP dient zich hierin integer, toegankelijk, laagdrempelig benaderbaar en betrouwbaar te gedragen.

Ook op het medische beleid zal de CP invloed uitoefenen door onder andere als sparringpartner te fungeren van de intensivist en de arts-assistent. De CP overlegt met en adviseert aan het medisch én verpleegkundig domein over aanpassen, bijsturen en evalueren van behandelstrategieën voor patiënten binnen het expertisegebied. Dit alles met als doel het behouden en/of verbeteren van de kwaliteit van intensieve zorg aan (instabiele) patiënten die intensieve bewakingszorg behoeven. Hierbij zal de CP zelfstandig binnen het expertise gebied gebruik maken van diagnostische hulpmiddelen, zoals bijvoorbeeld echografie.

Deze functietaak zal ook over de breedte van het ziekenhuis ingezet worden op consultatief niveau.

2. Deskundigheidsbevordering

Zorgen voor deskundigheidsbevordering ten aanzien van het aandachtsgebied, voor met name (specialistisch) verpleegkundigen en arts-assistenten binnen de eigen afdeling en andere afdelingen.

De CP is de initiërende factor en het aanspreekpunt omtrent deskundigheidsbevordering voor zowel het verpleegkundig- als medische domein en zowel op de IC als daarbuiten op de verpleegafdeling. Om deze functie te kunnen vervullen zal ten eerste de eigen deskundigheid onderhouden en gevoed moeten worden. (Nieuwe) kennis zal opgedaan worden door het bezoeken van (inter)nationale symposia en het uitvoeren van zelfstudie met behulp van vakinhoudelijke literatuur en recente wetenschappelijke onderzoeken. Hiervoor wordt door het

management per ICP budget vrijgegeven voor een jaar. Dit budget kan naar eigen inzicht besteed worden en ook besteed worden aan bijvoorbeeld de NVIC echografie cursus.

Het is belangrijk dat de aanwezige en opgedane kennis en kunde van de CP overgebracht wordt op het gehele team (zowel medisch als verpleegkundig) ten bate van de deskundigheidsbevordering van het gehele team en van (het behouden van) de kwaliteit van zorg. Dit zal voornamelijk gerealiseerd worden door bedside teaching door de CP; direct aan het bed, daar waar het allemaal gebeurt. Maar dit zal ook in een gecontroleerde setting uitgevoerd worden door bijvoorbeeld:

- > Maandelijks terugkerende klinische lessen
- > Twee keer per jaar een Circulatiedag met een dagvullend onderwijsprogramma en practicum
- > Onderwijs aan nieuwe arts-assistenten
- > Onderwijs in de vorm van voorwerklessen voor nieuwe IC-verpleegkundigen i.o.
- > Onderwijs over (nieuwe) apparatuur voor invasieve hemodynamische monitoring en cardiaal ondersteunende devices
- > Spreken op symposia, waaronder RICS
- > Opleiden van nieuwe CP's

De CP bezit hierin goede sociale vaardigheden op het gebied van stimuleren en motiveren van verpleegkundigen en medici, het overwinnen van weerstanden en het omgaan met verschillende niveaus, vragen en onduidelijkheden.

3. Kwaliteitsbevordering

Leveren van een bijdrage aan kwaliteit van zorg ten aanzien van het aandachtsgebied op de eigen afdeling en op andere afdelingen binnen het ziekenhuis.

De CP heeft een signalerende en initiërende rol om de kwaliteit van zorg binnen het expertisegebied te verbeteren door gebruik te maken van Evidence Based- en Best Practice. Dit zal vormgegeven worden met behulp van bovenstaande functietaken van patiëntenzorg en deskundigheidsbevordering. De waarborging van de kwaliteit zal met name gerealiseerd worden door het ontwikkelen, herzien en implementeren van protocollen en werkinstructies. Samenwerking met kernteam Kwaliteit en het medische domein is hierin van belang. Kernteam Kwaliteit zal ook de nieuwe werkwijzen en nieuwe materialen doornemen en koppelen aan de bruikbaarheid in de praktijk. Verder gaan zij over het beheer en de vindbaarheid van de protocollen. Vanuit het medische domein zijn de CP's gekoppeld aan een vaste aangewezen internist-intensivist en cardioloog-intensivist waarmee projecten zoals protocolaanpassingen samen kunnen worden gevalideerd en doorgevoerd. Op deze manier zijn de lijnen kort, kan er snel en eenduidig geschakeld worden en kunnen taken verdeeld worden.

4. Innovatie en ontwikkeling

Leveren van een bijdrage aan innovatie en ontwikkeling van zorg ten aanzien van het aandachtsgebied op de eigen afdeling en op andere afdelingen binnen het ziekenhuis.

Om te zien of de protocollen die opgesteld zijn goed worden uitgevoerd en of de behandelingen die ingezet worden daadwerkelijk het beoogde doel halen, zal de CP ook onderzoek doen. Dit kan zowel gecentreerd op de werkvloer als in samenwerking met andere ziekenhuizen. Door onderzoek te doen op de werkvloer krijgt de CP inzicht in de denkwijze en handelwijze van de IC-verpleegkundigen. Op de uitkomsten van de onderzoeken zal door de CP vervolgens ingespeeld worden wat betreft deskundigheids- en kwaliteitsbevordering. Door de opgedane bevindingen uit de onderzoeken mee te nemen naar de IC-afdeling, kan daar innovatie en ontwikkeling plaatsvinden. Implementaties van nieuwe apparatuur, technieken, materialen en werkwijzen zullen op initiatief van de CP worden gerealiseerd. Het is van belang dat hierin de banden met de industrie/leveranciers aangehaald worden, om nieuwe apparatuur te testen maar ook om kennis te nemen van nieuwe ontwikkelingen en gebruik te maken van hun expertise. Daarnaast kan ook het verdere netwerk van practitioners gebruikt worden om tot nieuwe inzichten te komen. Dit alles onderstreept het belang van het hebben van een (groot opgebouwd) landelijk netwerk.

¹ CTG. (2020, augustus). CZO-erkenning Intensive Care Practitioner. Opgehaald van [www.ctgnetwerk.com](https://ctgnetwerk.com/czo-erkenning-intensive-care-practitioner/): <https://ctgnetwerk.com/czo-erkenning-intensive-care-practitioner/>

² Practitioners Nederland. (2023, mei). Functieprofiel Intensive Care Practitioner. Opgehaald van [www.practitioners.nl](https://practitioners.nl/): <https://practitioners.nl/>

Functietaken CP ten aanzien van de geformuleerde aanbevelingen in voorgaand artikel

Vanuit het artikel 'Dubbele vasopressie, dubbel effect?!' worden naar aanleiding van de resultaten en de conclusies voortkomend uit de studie aanbevelingen geformuleerd ten aanzien van de IC van het Maasstad ziekenhuis in Rotterdam. De CP dient binnen de verschillende functietaken de aanbevelingen vorm te geven. In de volgende uiteenzetting zal de uitvoering ervan worden geformuleerd en toegelicht.

Aanbeveling 1

De starttijd van de Argipressine toediening bij patiënten met een septische shock volgens protocol hanteren.

1. Patiëntenzorg

Uit de resultaten blijkt dat de starttijd van de Argipressine relatief laat is ten opzichte van wat het protocol voorschrijft. Verschillende oorzaken (zoals genoemd in het artikel) kunnen hieraan ten grondslag liggen. Belangrijk is om te achterhalen wat de praktijk daadwerkelijk voor oorzaak laat zien. Dit zal de CP doen door vanaf a.s. november het dossier van elke patiënt met een septische shock en een catecholamine-resistente hypotensie door te nemen en te noteren welke starttijd de Argipressine heeft. Hierbij kan de CP de medische decursus, de verpleegkundige rapportage, de validaties en een verklaring van de collega zelf gebruiken om een oorzaak te achterhalen. De bevindingen zullen tussentijds voor elke 5 patiënten met het gehele IC-team (artsen, IC-verpleegkundigen en IC-verpleegkundigen i.o.) gedeeld worden middels een overzicht per mail en middels persoonlijk contact, met hierbij (indien nodig) tips en handvatten om de starttijd te verbeteren. Na een jaar zal de balans worden opgemaakt en zal uit de resultaten een implementatieplan worden geformuleerd om de starttijd van de Argipressine definitief te kunnen vervroegen/verbeteren.

Tussentijds zal de CP in de uitvoering van de patiëntenzorg extra alert zijn op het tijdig starten van Argipressine, zodat knelpunten tijdig gesignaleerd kunnen worden en verbeteracties kunnen worden ingevoerd.

2. Deskundigheidsbevordering

Indien interne factoren, zoals bijvoorbeeld een onjuiste interpretatie van het protocol, de oorzaken zijn van de onjuiste uitvoering van het protocol dan dient deskundigheidsbevordering onder het IC-team plaats te vinden. De aanwezigheid van deskundigheid van een bepaald ziektebeeld, medicament en protocol is van belang om optimale zorg te bieden. Bij het toepassen van deskundigheidsbevordering is het belangrijk om daadwerkelijk vordering te zien, derhalve zal de huidige deskundigheid van het IC-team inzichtelijk gemaakt worden. Om inzichtelijk te maken of het IC-team voldoende deskundigheid beheerst om Argipressine op een juiste manier te starten en op te hogen, zal een nulmeting worden uitgevoerd. Deze nulmeting zal bestaan uit multiple choice vragen betreffende inhoud en praktische toepassing van het protocol en pathofysiologische achtergrond. Aan de hand van de resultaten van deze nulmeting zullen gerichte klinische lessen worden gegeven. In deze klinische lessen zal aandacht besteed worden aan de missende kennis, maar ook aan (basis)pathofysiologie, protocol, werkwijze en andere praktische zaken. Tijdens deze klinische lessen zal ruimte zijn voor dialoog, zodat een hoger leerrendement gegenereerd zal worden.

Na 9 maanden zal dan wederom een meting worden uitgevoerd om te beoordelen of deskundigheidsbevordering is opgetreden. De lessen en de terugkoppelingen zullen regelmatig herhaald worden om het gehele IC team te bereiken.

3. Kwaliteitsbevordering

Naast dat een geslaagde deskundigheidsbevordering zorgt voor kwaliteitsbevordering, dienen ook de randvoorwaarden op orde te zijn om kwaliteitsbevordering te bewerkstelligen. Derhalve dient het protocol Argipressine bij septische shock nagekeken te worden op onduidelijkheden. Dit zal samen met de collega CP en de betrokken internist-intensivist gedaan worden. Tevens zal het team gevraagd worden of het protocol duidelijk is en of zaken missen.

Daarnaast kan het gebruik van het protocol extra ondersteund worden door een goede vindbaarheid. Momenteel is het een los protocol, echter kan het tevens doorgelinkt worden in het vernieuwde algemene sepsisprotocol wat in december geïmplementeerd zal worden. Op deze manier zal de vindbaarheid vergroot worden en zal het geheel overzichtelijker worden.

Als laatste kan het EPD gebruikt worden om extra alertheid te bewerkstelligen, door een automatische pop-up te vertonen bij een Noradrenaline dosering van $\geq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$. Dit zal in samenwerking met kernteam PDMS gerealiseerd worden.

4. Innovatie en ontwikkeling

Het doen van dossieronderzoek en het bewerkstelligen van deskundigheidsbevordering en kwaliteitsbevordering zal uiteindelijk leiden tot innovatie en ontwikkeling van de zorg.

Aanbeveling 2

Inzicht krijgen in het verhogen van de Argipressine toediening op de IC van het Maasstad ziekenhuis.

1. Patiëntenzorg

De Argipressine toediening dient na het starten (bij een persisterende MAP < 65 mmHg) volgens protocol elke 15 á 20 minuten verhoogd te worden tot een maximale dosering van 0,03 IU/min. Wanneer de maximale dosering is bereikt dient deze gehanteerd te worden tot de Noradrenaline verlaagd kan worden tot 0,1 µg/kg/min. Tijdens de data-extractie van de studie is onduidelijk gebleken of het verhogen van de Argipressine eenduidig volgens protocol wordt uitgevoerd. Omdat een adequate en efficiënte ophoging van de Argipressine toediening belangrijk is voor het tijdig kunnen verlagen van de Noradrenaline is inzicht in de werkwijze hierin belangrijk. Daarom zal gelijktijdig met het dossieronderzoek van aanbeveling 1 het ophogen en het verlagen van de Argipressine toediening in kaart worden gebracht. Deze bevindingen zullen meegenomen worden in het verbetertraject zoals beschreven bij aanbeveling 1.

2. Deskundigheidsbevordering

Ook wat betreft deskundigheidsbevordering zal deze aanbeveling een plek krijgen in de nulmeting, de evaluaties en de klinische lessen.

3. Kwaliteitsbevordering

Wat betreft het protocol zal ook binnen deze aanbeveling gekeken worden naar onduidelijkheden en missende items. Tevens zal, in samenwerking met kernteam PDMS, in het EPD een set gemaakt worden van het starten en verhogen van de Argipressine. Op deze manier zal de IC-verpleegkundige aan het verhogen van de toediening herinnerd worden, waardoor de verwachting is dat het protocol beter gehandhaafd zal worden. Uiteraard zal deze verwachting getoetst worden met behulp van de metingen die uitgevoerd zullen worden voor aanbeveling 1.

4. Innovatie en ontwikkeling

De CP zal onderzoek doen binnen de bestaande literatuur naar het effect van de snelheid van het verhogen van de Argipressine op de snelheid/effectiviteit van de afname van de Noradrenaline behoefte. Wellicht is mogelijk om direct de maximale dosering Argipressine toe te dienen, waardoor het effect sneller zal zijn en er minder verwarring rondom de toediening is. Dit dient echter onderzocht te worden in de bestaande literatuur. Als aanvulling hierop zal de CP informeren bij andere centra hoe het protocol rondom de Argipressine toediening in de praktijk wordt uitgevoerd. Op deze manier kan van elkaar geleerd worden, wat in beide centra kan leiden tot innovatie en ontwikkeling van de zorg.

Aanbeveling 3

Aanvullend onderzoek doen onder een grotere onderzoekspopulatie en met een directe koppeling tussen perfusor en EPD.

1. Patiëntenzorg

Om aanbeveling 3 uit te kunnen voeren is tijd en een nieuw EPD nodig. Het huidige EPD (MetaVision) wat momenteel wordt gebruikt zal naar HiX overgezet moeten worden om een directe koppeling tussen perfusor en EPD te bewerkstelligen. Een directe koppeling tussen perfusor en EPD voorkomt fouten, geeft patiëntveiligheid en een accuraat overzicht van de medicatietoedieningen. Een accuraat overzicht waarin real time gegevens zichtbaar zijn, zorgt ervoor dat opnieuw een onderzoek naar het effect van Argipressine als tweede vasopressor betrouwbaarder wordt. De uitkomsten en de daaruit volgende aanbevelingen zullen de patiëntenzorg ten goede komen.

Echter is onduidelijk wanneer de overstap van MetaVision naar HiX zal plaatsvinden. Afhankelijk daarvan zal pas de koppeling tussen perfusor en EPD gerealiseerd worden. Hier zal veel tijd overheen gaan, wat nadelig is.

2. Deskundigheidsbevordering

Wanneer dit onderzoek wordt vergroot met een grotere onderzoekspopulatie, zullen meer betrouwbare conclusies gesteld kunnen worden. Zeker wanneer dit in combinatie met een accuraat overzicht van de medicatietoediening zal plaatsvinden. Het vergroten van de studie kan in samenwerking met meerdere centra gerealiseerd worden, echter is de voorwaarde dan wel dat alle centra hetzelfde protocol gebruiken en allemaal een koppeling hebben tussen perfusor en EPD. De resultaten kunnen tevens vergeleken worden met de resultaten uit dit onderzoek. Hieruit kunnen mogelijk nieuwe manieren voor kennisverdieping en deskundigheidsbevordering ontstaan.

3. Kwaliteitsbevordering

De uitkomsten die voortkomen uit een groter onderzoek en met meer accurate data zullen gebruikt worden om de kwaliteit van zorg op de IC te verbeteren. Door een groter onderzoek neer te zetten, zullen de conclusies stelliger gemaakt kunnen worden. Dit kan resulteren in verbetering van kwaliteit van zorg door bijvoorbeeld nieuwe werkwijzen en protocollen in het Maasstad Ziekenhuis, maar ook in andere centra. Op deze manier wordt de kwaliteit van zorg verbeterd en wordt de aanpak Evidence Based.

4. Innovatie en ontwikkeling

Nieuwe resultaten met daaruit volgend nieuwe protocollen en werkwijzen zal innovatie en ontwikkeling van de patiëntenzorg teweeg brengen. Zeker wanneer dit over meerdere centra bewerkstelligt zal worden. Echter vraagt een dergelijk onderzoek veel (voorbereidings)tijd in alle centra en zal daarom het effect op innovatie en ontwikkeling niet direct zichtbaar zijn. Voor de CP is het initiëren van een multi centre onderzoek wel een mooie gelegenheid om ambassadeur te zijn van innovatie en ontwikkeling en op deze manier andere practitioners te inspireren.

Tijdsplan vormgeving aanbevelingen

De specifieke taken voortkomend uit de aanbevelingen zijn hieronder weergegeven in een tijdsbalk over een periode van een jaar. De taken worden uitgevoerd door of onder leiding van de practitioner.

