

# Koude keuzes na reanimatie

## Temperatuurstrategieën na circulatiestilstand, de impact op overleving en ondersteuning.

S. Hoksbergen, Circulation Practitioner i.o.  
O.C. van Haren, afdelingshoofd.  
Drs. R.K.L. So, medisch begeleider.  
Intensive Care, Albert Schweitzer ziekenhuis te Dordrecht.

### ABSTRACT

#### Achtergrond

De impact van buiten het ziekenhuis optredende circulatiestilstand in Nederland is aanzienlijk. Statistieken van de Nederlandse Reanimatie Raad laten zien dat wekelijks ongeveer 300 Nederlanders worden getroffen door een dergelijke gebeurtenis.

De Nederlandse Reanimatie Raad heeft aangegeven dat één op de vier individuen een circulatiestilstand buiten het ziekenhuis overleeft, wat neerkomt op 20 tot 25 overlevenden per 100 gevallen. Dit benadrukt de waarde van adequaat en tijdig (medisch) handelen. Een behandelingsaanpak genaamd Target Temperatuur Management (TTM) wordt toegepast bij post-reanimatie patiënten. Dit omvat het reguleren van de lichaamstemperatuur gedurende een specifieke periode na reanimatie.

#### Doel

Dit onderzoek is uitgevoerd in het Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz) te Dordrecht om inzicht te krijgen in de uitkomstresultaten van post-reanimatie patiënten die zijn gekoeld op 33°C en 36°C met behulp van het Arctic Sun™ systeem. De primaire focus lag op het vergelijken van mortaliteit, terwijl de secundaire focus gericht was op hemodynamische ondersteuning.

#### Methoden

Dit retrospectieve onderzoek verkreeg goedkeuring van de Wetenschappelijk Onderzoek en Advies Commissie (WOAC) van het ASz. Gegevens van 164 patiënten werden verzameld en geanalyseerd via een SPSS-database, patiënten werden verdeeld in 33°C- en 36°C-groepen.

#### Resultaten

Bij het vergelijken van de groepen waren er verschillen in basiskenmerken. Initiële analyse liet geen significant verschil in sterfte zien. Geslacht en initieel schokbaar ritme lijken verband te hebben met sterfte. Er waren geen significante verschillen in lactaat en pH tussen de groepen. Hemodynamische ondersteuning vertoonde variaties zonder significante verschillen.

#### Discussie en Toekomstig onderzoek

Dit onderzoek onthulde verschillen in basiskenmerken en sterfte tussen de koelgroepen. Verdere studies met grotere steekproefomvang zijn aanbevolen om solide conclusies te trekken. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op prospectieve, gerandomiseerde klinische studies om diepgaander inzicht te krijgen in uitkomsten bij verschillende koeltemperaturen en behandelstrategieën voor post-reanimatie patiënten.

#### Aanbevelingen

Het implementeren van gestandaardiseerde documentatieprocedures voor ROSC, adrenaline dosering, neurologische status en ambulance overdracht zal de consistentie, betrouwbaarheid en kwaliteit van medische verslaglegging verbeteren. Dit zal leiden tot betere patiëntenzorg en een solide basis bieden voor toekomstig onderzoek.

## INLEIDING

De impact van een circulatiestilstand buiten het ziekenhuis in Nederland is van aanzienlijke omvang. Statistieken van de Nederlandse Reanimatie Raad<sup>1</sup> tonen aan dat wekelijks ongeveer 300 Nederlanders getroffen worden door een dergelijke circulatiestilstand. Bij maar liefst 70% van deze voorvallen vindt de gebeurtenis plaats in de nabijheid van het huis. De gemiddelde leeftijd van slachtoffers van een circulatiestilstand bedraagt 67 jaar. Belangrijk om te beseffen is dat bij een circulatiestilstand zonder reanimatie het overlijden al binnen 10 minuten kan intreden. Deze statistieken onderstrepen het belang van doeltreffend respons, snelle interventies en effectieve reanimatie strategieën.

De Nederlandse Reanimatie Raad heeft op basis van de statistische gegevens aangegeven dat één op de vier individuen een circulatiestilstand buiten het ziekenhuis overleeft. Waarbij door adequaat handelen en medische zorg de kans op overleven vergroot. Deze bevinding onderstreept het belang van goed getrainde omstanders en doeltreffende behandel protocollen.

Target Temperatuur Management (TTM) is een medische behandeling die wordt toegepast bij patiënten die een circulatiestilstand hebben ondergaan en succesvol zijn gereanimeerd. Deze aanpak omvat het reguleren van de lichaams-temperatuur van de patiënt gedurende een bepaalde periode na reanimatie. Het doel van TTM is om de stofwisseling en het zuurstofverbruik van het lichaam te verminderen, waardoor de kans op verdere schade aan het weefsel wordt verkleind.

De toepassing van TTM na reanimatie heeft geleid tot een uitgebreide reeks klinische studies en onderzoeken om de effectiviteit ervan te evalueren.

Eén van de baanbrekende studies is de TTM1 trial<sup>2</sup>. Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie onderzocht de effecten van hypothermie bij verschillende target temperaturen (33°C en 36°C) bij Out of Hospital Cardiac Arrest (OHCA) patiënten en concludeerde dat er geen significant verschil was in uitkomsten tussen de twee temperaturen voor patiënten die in coma bleven na terugkeer van spontane circulatie (ROSC).

De HYPERION studie<sup>3</sup> onderzocht de effecten van hypothermie (33 - 34°C) in vergelijking met normothermie (36,5 - 37,5°C) voor patiënten na een niet-schokbare hartstilstand en suggereerde een potentieel gunstig neurologisch effect van hypothermie na 90 dagen.

De nieuwste European Resuscitation Council (ERC) richtlijn<sup>4</sup> adviseert TTM voor volwassenen na

OHCA (met elk initieel ritme) die niet meer reageren na ROSC. Een target temperatuur op een constante waarde tussen 32°C en 36°C gedurende ten minste 24 uur te handhaven. Daarnaast om koorts (> 37,7°C) gedurende ten minste 72 uur na ROSC te vermijden bij patiënten die in coma blijven.

Een systematische review en meta-analyse, bekend als de TTM2 trial<sup>5</sup>, vergeleek normothermie en therapeutische hypothermie (33°C of 36°C) na hartstilstand. Deze analyse vond geen significant verschil in morbiditeit, mortaliteit en neurologische uitkomsten tussen de twee behandelingen.

Deze bevindingen benadrukken het belang van gepersonaliseerde temperatuur management behandeling om optimale resultaten te bereiken bij verschillende subgroepen van patiënten na reanimatie. De combinatie van deze studies draagt bij aan een dieper begrip van de rol van temperatuurbeheer bij het verbeteren van de neurologische uitkomsten en overlevingskansen van post-reanimatie patiënten.

Het doel van dit onderzoek is om inzicht te verkrijgen in de uitkomsten van post-reanimatie patiënten die gekoeld zijn op temperaturen van 33°C en 36°C met behulp van de Arctic Sun™ in het Albert Schweitzer ziekenhuis te Dordrecht. De primaire focus ligt op het vergelijken van mortaliteitscijfers, waarbij de secundaire focus is gericht op de analyse van hemodynamische ondersteuning. Deze analyse streeft ernaar waardevolle klinische inzichten op te leveren die kunnen bijdragen aan de optimalisatie van reanimatie protocollen voor deze specifieke patiëntengroep.

## Probleemstelling

De bestaande literatuur biedt geen eenduidig antwoord over de optimale koeltemperatuur en welke specifieke patiëntenpopulatie het meest baat heeft bij koeling post-reanimatie. Hierdoor blijft de vraag onbeantwoord of koeling op 36°C de meest effectieve behandeling is voor post-reanimatie patiënten in het ASz.

Aangezien het ASz zowel op 33°C als op 36°C de post-reanimatie patiënten heeft gekoeld, is er beschikbare data over beide behandelingen. Bovendien kan er binnen de 33°C patiëntengroep een subgroep worden geïdentificeerd: de patiënten die hemodynamisch niet in staat waren om 33°C te verdragen en waarbij de temperatuur binnen de eerste 24 uur werd verhoogd naar 36°C.

Dit biedt de mogelijkheid om te onderzoeken of er significante verschillen bestaan tussen deze koelgroepen met betrekking tot mortaliteit (primaire uitkomstmaat) en hemodynamische ondersteuning

(secundaire uitkomstmaat). Hiermee wordt getracht meer inzicht te verkrijgen in de effectiviteit van verschillende koeltemperaturen en behandelstrategieën voor post-reanimatie patiënten.

## Vraagstelling

Is er een verschil in mortaliteit en hemodynamische ondersteuning tussen post-reanimatie patiënten op de Intensive Care (IC) van het Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz), wanneer er gekoeld wordt op een temperatuur van 33°C vergeleken met 36°C?

## Deelvragen

1. Zijn er relevante verschillen in basis patiënten karakteristieken van de post-reanimatie patiënten die op 33°C en de 36°C zijn gekoeld? Gekeken naar geslacht, leeftijd, BMI, cardiale voorgeschiedenis, DM, roken, initieel schokbaar ritme, tijd tot ROSC, hoeveelheid adrenaline pre-hospitaal, PCI.
2. Is er verschil in serum lactaat en pH na protocollair aanpassen van de target temperatuur van 33°C naar 36°C?
3. Is er verschil in hemodynamische ondersteuning na protocollair aanpassen van de target temperatuur van 33°C naar 36°C? Gekeken naar startmoment en dosering van inotropica.
4. Is er verschil in basis patiënten karakteristieken tussen de post-reanimatie patiënten die 33°C gedurende eerste 24 uur hemodynamisch aan kon en de groep waarbij de target temperatuur moest worden aangepast?
5. Wat was de reden van aanpassing van de target temperatuur naar 36°C?

## METHODEN

Dit onderzoek is uitgevoerd als een single center onderzoek in het Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz) te Dordrecht. Een topklinisch opleidingsziekenhuis dat behoort tot de groep van 27 Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ). Met een adherentiegebied van ruim 300.000 inwoners. Heeft het ASz jaarlijks meer dan 21.000 klinische opnames en ruim 185.000 polikliniek bezoeken, waarmee het ziekenhuis een belangrijke functie binnen de regio vervult.

Het retrospectief onderzoeksdesign, niet-WMO-plichtig heeft goedkeuring verkregen van de Wetenschappelijk Onderzoek en Advies Commissie (WOAC) van het ASz, onder studienummer 2023.028.

In het ASz worden post-reanimatie patiënten volgens een vastgelegd protocol gekoeld met behulp van het Arctic Sun™ systeem. Tot en met december 2019 werden patiënten gekoeld op een target temperatuur tussen 33°C en 34°C, waarbij de temperatuur werd aangepast bij aanwijzingen van hemodynamische instabiliteit. Deze instabiliteit werd protocollair gedefinieerd als ernstige brady-/

tachyaritmieën en/of moeizaam te behandelen hypotensie. Vanaf januari 2020 werden alle patiënten conform het vernieuwde protocol gekoeld tot 36°C.

De koeling wordt uitgevoerd met behulp van het Arctic Sun™ systeem, dat samen met Arctic Gel™-pads non-invasieve temperatuurregulatie en -bewaking biedt voor volwassen patiënten. De patiënt temperatuur wordt nauwlettend in de gaten gehouden via een temperatuursensor, waarbij automatische aanpassingen worden gemaakt om een vooraf ingestelde temperatuur te handhaven. Voortdurende monitoring van de patiënt gaat gepaard met waarschuwingen en alarmen voor situaties die de patiëntveiligheid of de systeem prestaties beïnvloeden.

Een SPSS-database is opgezet om de gegevens te verzamelen en analyseren. In deze database zijn patiënten opgenomen die 18 jaar of ouder waren, een geregistreerde opnamereden hadden voor out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) en/of reanimatie, en gekoeld werden met de Arctic Sun™. Na uitsluiting van 13 patiënten die werden overgeplaatst uit een ander ziekenhuis na de eerste 24 uur post-reanimatie, 18 patiënten met in-hospital cardiac arrest (IHCA), 1 patiënt met COVID-19 infectie, 2 patiënten zonder Arctic Sun™-koeling, 5 patiënten waarbij geregistreerd stond geen toestemming te geven voor het gebruik van de gegevens voor wetenschappelijk onderzoek, en 2 dubbele registraties, konden 164 patiënten geïnccludeerd worden. Deze patiënten werden verdeeld in groepen op basis van het op dat moment geldende protocol voor post-reanimatie koeling: 33°C of 36°C.

Alle statistische analyses zijn uitgevoerd met SPSS (versie 24). Continue variabelen zijn weergegeven als gemiddelde en standaarddeviatie (SD) voor normaal verdeelde variabelen, of als mediaan en interkwartiel bereik (IQR) voor niet-normaal verdeelde variabelen. Categorische variabelen zijn gepresenteerd als aantallen en percentages. Groepsvergelijkingen zijn uitgevoerd met Anova-test voor normaal verdeelde variabelen, of met Kruskal-Wallis-test voor niet-normaal verdeelde variabelen. Categorische variabelen zijn geanalyseerd met Chi-square en Phi + Cramer's V-test.

## Uitkomsten

De primaire uitkomstmaten omvatten mortaliteitscijfers op de IC, in het ziekenhuis, en na 30 en 90 dagen. Logistische regressieanalyses zijn uitgevoerd op statistisch significante verschillen in basis karakteristieken in de groepen om risicofactoren te identificeren. Waaronder geslacht, BMI en het initiële schokbare ritme. Vanwege de

bepaalde omvang van de groepen is de logistische regressie analyse uitgevoerd op afzonderlijke variabelen, in plaats van een multivariabele benadering. Hierdoor heeft er geen correctie plaatsgevonden voor mogelijke multivariabele invloeden.

De secundaire uitkomstmaten omvatten de hemodynamische ondersteuning die patiënten hebben ontvangen. Zoals het tijdstip van starten en de dosering van noradrenaline, enoximon, dobutamine en vasopressine (empressine). Bovendien zijn serum lactaat- en pH-waarden geëvalueerd. Lactaat waarden zijn beoordeeld bij SEH-opname, aankomst op de IC en na 6 uur op de IC. Voor pH zijn dezelfde tijdsintervallen onderzocht, met toevoeging van pH-waarden tussen 12 en 24 uur na IC-opname.

Daarnaast is de subgroep van patiënten die initieel op 33°C gekoeld moesten worden en waarbij de temperatuur werd verhoogd naar 36°C (33°C-switch) onderzocht, om te begrijpen wanneer en waarom de aanpassing van de target temperatuur plaatsvond. Tevens is gekeken naar verschillen in basiskarakteristieken tussen de 33°C- en 33°C-switch groep.

## RESULTATEN

### Basis karakteristieken

Bij de analyse van de basis karakteristieken van de drie patiëntengroepen zijn verschillen waargenomen. Geslacht, BMI en het initieel shockbaar ritme bleken significant te verschillen tussen de groepen. Deze variabelen zijn ingezet bij de logistische regressie analyse om risicofactoren te identificeren in verband met de sterftecijfers. Een gedetailleerd overzicht van de basis patiëntkarakteristieken is te vinden in Tabel 1.

### Vergelijking 33°C-groep en 33°C-switch groep

Bij het analyseren van de basiskenmerken van de 33°C-groep in vergelijking met de 33°C-switch groep, zijn verschillen waarneembaar. In de 33°C-groep is 57,1% man, terwijl dit percentage 71,2% is in de 33°C-switch groep. Bovendien vertoont het BMI in de 33°C-groep een mediaan van 26,1, in contrast met 22,9 in de 33°C-switch groep. Verder valt op dat in de 33°C-groep 46,4% een asystolie als initieel ritme had, terwijl dit percentage lager is, namelijk 26%, in de 33°C-switch groep. Een uitgebreid overzicht van de basiskenmerken van de patiënten is beschikbaar in Tabel 1.

### Mortaliteit

Als primaire uitkomstmaat werd gekeken naar het verschil in mortaliteit. De totale mortaliteit van de patiëntengroep bedroeg 48,2%. De initiële analyse toonde geen significante verschillen aan tussen de koelgroepen. Van mogelijk klinisch belang is dat de

mortaliteit in de 33°C-groep 61% bedroeg, in vergelijking met 39% in de 36°C-groep. Een gedetailleerd overzicht is te vinden in Tabel 2.

Er zijn logistische regressie analyses uitgevoerd op de mortaliteitscijfers. Hiervoor zijn de variabelen geslacht, BMI en initieel schokbaar ritme gebruikt. Het geslacht lijkt een significant verband te hebben met sterfte, gezien de lage P-waarde en het feit dat het 95% betrouwbaarheidsinterval de waarde van 1 niet omvat. Het initiële schokbare ritme heeft een sterk verband met sterfte, zoals aangegeven door de lage P-waarde en het feit dat de 95% betrouwbaarheidsintervallen aanzienlijk boven de waarde van 1 liggen. BMI lijkt weinig verband te hebben met sterfte, gezien de P-waarde (0,09) en de bredere 95% betrouwbaarheidsintervallen die de waarde van 1 omvatten. Een gedetailleerd overzicht is te vinden in addendum, Tabel 2a.

### Lactaat en pH

Er werden geen significante verschillen waargenomen in het serum lactaat tussen de drie groepen op vier verschillende meetmomenten. Ook was er geen significant verschil in pH op vier verschillende momenten. Bij zowel lactaat als pH ontbraken enkele metingen tijdens het tweede, derde en vierde meetmoment, voornamelijk als gevolg van vroegtijdig overlijden of ontslag van de IC. Uitgebreide gegevens zijn opgenomen in Tabel 3, waarbij de aantallen van de ontbrekende waarden staat vermeld.

### Hemodynamische ondersteuning

Bijna alle post-reanimatie patiënten ontvingen hemodynamische ondersteuning, ongeacht hun toewijzing aan koelgroep. Doseringen van noradrenaline, enoximon, dobutamine en vasopressine werden geëvalueerd. De meerderheid van de patiënten ontving hemodynamische ondersteuning vóór de start van koeling. Opvallend was dat de 33°C-groep significant lagere doses mcg/kg/min (gamma) dobutamine kreeg als behandeling. Doseringen van noradrenaline, enoximon en vasopressine vertoonden geen significante verschillen. Wel was er een hogere dosering in de 33°C-switch groep in vergelijking met de andere groepen. Dit was in lijn met het protocol waarin de temperatuur werd aangepast naar 36°C bij hemodynamische instabiliteit. Uitgebreide gegevens zijn beschikbaar in Tabel 3.

### Reden aanpassen target temperatuur

Binnen de 33°C-switch groep is geanalyseerd wanneer en waarom de target temperatuur werd aangepast. In 66% van de gevallen startte de behandeling met een temperatuur van 36°C in plaats van 33°C, voornamelijke reden aanhoudende hypotensie (35%) gevolgd door bradycardie (22%). Wanneer de target temperatuur



werd aangepast tijdens het koelingsproces was de voornaamste reden hiervoor bradycardie (42%) gevolgd door aanhoudende hypotensie (27%). Meer details zijn te vinden in addendum, Tabel 4.

### **Opnameduur IC en ziekenhuis**

Er werden geen significante verschillen gevonden in de opnameduur op de IC als in het ziekenhuis tussen de drie patiëntengroepen. Deze informatie is te raadplegen in Tabel 2.

### **DISCUSSIE**

De studie onderzocht of er een verschil is in sterfte en hemodynamische ondersteuning bij post-reanimatie patiënten op de IC van het ASz, afhankelijk van de toegepaste koeltemperatuur (33°C versus 36°C).

Wat betreft de sterfte waren er geen initiële significante verschillen. Echter, in de 33°C-groep was de sterfte hoger (61%) vergeleken met de 36°C-groep (39%). Geslacht en het initiële ritme vertoonden significante verbanden met sterfte, terwijl het verband met BMI minder duidelijk was. Het is van belang op te merken dat de groepen relatief klein zijn, wat mogelijk betekent dat bij grotere groepen geen verschillen kunnen worden aangetoond of dat de verschillen duidelijker zouden kunnen zijn.

Wat betreft hemodynamische ondersteuning waren er geen significante verschillen. De 33°C-switch groep kreeg hogere doses inotropica. Dit paste binnen het protocol waarbij de temperatuur naar 36°C werd verhoogd bij instabiliteit. Er werden tevens geen significante verschillen in lactaat en pH tussen de groepen aangetoond.

Binnen de 33°C-switch groep begonnen de meeste behandelingen met 36°C vanwege aanhoudende hypotensie, gevolgd door bradycardie. De opnameduur op de IC en in het ziekenhuis verschilde niet significant tussen de groepen.

### **Vergelijkingen met literatuur**

Overeenkomstig de statistische gegevens van de Nederlandse Reanimatie Raad bevond de gemiddelde leeftijd zich in lijn met de huidige studie.

Met betrekking tot de totale mortaliteit werd in de TTM1- en TTM2-studies een mortaliteit van 49% waargenomen, wat overeenstemt met een totale mortaliteit van 48,2% in deze studie. De totale mortaliteit in de HYPERION studie bedroeg 82%.

In de TTM1- als de TTM2-onderzoeken bedroegen de initiële schokbare ritmes respectievelijk 79-81% in TTM1, 72-75% in TTM2. In deze studie liggen de aantallen iets lager, namelijk 54-73%.

Er zijn verschillen in inclusie- en exclusiecriteria tussen de onderzoeken. De TTM-onderzoeken hanteerden exclusiecriteria voor OHCA met vermoedelijk niet-cardiale oorzaken en een systolische bloeddruk <80 mmHg na 220 minuten ondanks interventies. In deze studie werden alle OHCA-patiënten opgenomen, ongeacht de oorzaak of systolische bloeddruk.

De HYPERION-studie omvatte zowel in-hospital cardiac arrests (IHCA) als OHCA met niet-schokbare initiële ritmes (asystolie, PEA of onbekend zonder toediening van een schok). Daarnaast werden reanimaties die na 10 minuten waren opgestart of langer dan 60 minuten duurden uitgesloten van onderzoek. In de huidige studie werden alle OHCA's opgenomen, ongeacht de start en duur van de reanimatie, waarbij IHCA-patiënten werden uitgesloten.

Hoewel in de literatuur ook aandacht was voor de neurologische uitkomsten, werden deze in het ASz niet of nauwelijks geregistreerd, waardoor er geen uitspraken konden worden gedaan over dit aspect in de patiëntenpopulatie.

### **Limitaties van onderzoek**

Een belangrijke beperking van dit onderzoek is het gekozen tijdsplan, bepaald door de beschikbaarheid van data. De overgang naar het Electronisch Patiënten Dossier (EPD) en het Patiënten Data Management Systeem (PDMS) heeft geleid tot ongelijke aantallen patiënten in de groepen. Bovendien viel de periode van de COVID-19 pandemie binnen de onderzoeksperiode. Hoewel bewezen COVID-19 patiënten zijn uitgesloten, kan deze periode toch invloed hebben gehad op de resultaten. Het is belangrijk te vermelden dat OHCA-patiënten tijdens de COVID-19 periode dezelfde behandeling kregen als daarvoor.

Een andere beperking betreft de schatting van lengte en gewicht van patiënten bij de IC-opname door artsen. Hierdoor kunnen de geregistreerde waarden een onder- of overschatting zijn. Hoewel gezocht is naar betrouwbaardere registraties, waren deze vaak niet beschikbaar, waardoor geschatte waarden werden gebruikt.

Het retrospectieve onderzoeksdesign heeft geleid tot ontbrekende gegevens voor bepaalde variabelen, zoals bijvoorbeeld bij serum lactaat en pH. Bij 46,3% van de patiënten was de tijd tot ROSC niet te achterhalen vanwege niet geregistreerde duur van reanimatie door omstanders. Dit grote deel aan ontbrekende data heeft geleid tot het niet opnemen van 'tijd tot ROSC' als variabele.

## Power van onderzoekspopulatie

Een aspect dat aandacht verdient in dit onderzoek is de beperkte omvang van de onderzoekspopulatie, met name in de context van statistische kracht. Het is belangrijk op te merken dat met een kleinere omvang de statistische kracht van het onderzoek wordt verminderd. Dit heeft invloed op het vermogen om significante verschillen of effecten te detecteren, en kan resulteren in bredere betrouwbaarheidsintervallen rondom geschatte resultaten.

Hoewel een kleinere groepspopulatie kan leiden tot beperkingen in de algemene representativiteit en generaliseerbaarheid van de resultaten, biedt het desondanks waardevolle inzichten en legt het de basis voor verdere studies met grotere steekproefomvang.

## Toekomstig onderzoek

Dit onderzoek biedt inzicht in diverse aspecten van de patiëntengroepen en legt de basis voor verder onderzoek en conclusies binnen het medisch domein. Om diepgaander inzicht te krijgen in mogelijke verschillen in mortaliteit en hemodynamische ondersteuning tussen post-reanimatie patiënten die zijn gekoeld op 33°C en 36°C, wordt aanbevolen een prospectieve, gerandomiseerde klinische studie uit te voeren. Een zorgvuldige afweging van inclusie- en exclusiecriteria is hierbij essentieel om een homogene patiëntenpopulatie te waarborgen en accurate resultaten te verkrijgen. Dit zou verdere waardevolle inzichten kunnen opleveren in de behandeling van deze patiëntengroep.

In toekomstige onderzoeken is het echter aan te raden om te streven naar een grotere steekproefomvang om de statistische kracht te vergroten en meer solide conclusies te kunnen trekken. Dit zou de betrouwbaarheid van de resultaten verder versterken en een breder scala aan analyses en subgroupvergelijkingen mogelijk maken.

## Aanbevelingen

### Documenteren van ROSC

Het documenteren van ROSC is cruciaal voor het volledig en nauwkeurig vastleggen van de reanimatie interventies en het verloop van de patiënt.

### Documenteren van aantal toegediende mg adrenaline pre-hospitaal

Het zorgvuldig documenteren van de toegediende dosis adrenaline is van groot belang voor het begrijpen van de medische interventies en het beoordelen van de effectiviteit van de behandeling.

### Documenteren van Neurologische Status

Het accuraat documenteren van de neurologische status van patiënten biedt inzicht in hun cognitieve en fysieke herstel na een reanimatie.

### Documentatie van ambulance overdracht in ziekenhuis dossier

Door de ambulance overdracht te registreren in het patiënten dossier van het ziekenhuis zal de zorgcontinuïteit verbeteren en positieve invloed hebben op patiëntveiligheid en uitkomsten.

Het implementeren van gestandaardiseerde documentatie procedures voor ROSC, hoeveelheid adrenaline pre-hospitaal, neurologische status en ambulance overdracht zal bijdragen aan de consistentie, betrouwbaarheid en kwaliteit van de medische verslaglegging. Dit zal op zijn beurt resulteren in een verbeterde patiëntenzorg en een solide basis bieden voor toekomstige analyses en onderzoek.

## CONCLUSIE

Wat betreft de primaire uitkomst indicator, mortaliteit, waren er geen significante verschillen in dit onderzoek.

Tevens vertoonde de secundaire uitkomst indicator, hemodynamische ondersteuning, variaties zonder significante verschillen.

## CONFLICT OF INTREST

De auteurs hebben geen financiële banden met de industrie, ontvangen geen onderzoeksgelden van commerciële partijen en hebben geen zakelijke belangen of andere financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.

## DANKWOORD

Bij het afronden van dit onderzoek wil ik graag mijn oprechte dank uitspreken aan de personen en teams die hebben bijgedragen aan het succesvol uitvoeren van dit project.

Allereerst wil ik drs. R.K.L. So hartelijk bedanken voor zijn waardevolle bijdrage aan dit onderzoek. De betrokkenheid, het meedenken en de waardevolle adviezen hebben bijgedragen aan de kwaliteit van dit werk.

Een speciale dank gaat uit naar dr. S. Hendriks, wiens toewijding en inspanningen bij het verzamelen van gegevens van de geïncludeerde patiënten uit het Patiënten Data Management Systeem (PDMS) en het Electronisch Patiënten Dossier (EPD) van onschatbare waarde zijn geweest voor dit onderzoek.

Daarnaast gaat waardering uit naar J. van Rosmalen, E. Andrinopoulou, J. Hageman en D. Verkooijen, die hebben bijgestaan met waardevolle SPSS-hulp en praktische tips bij het statistisch verwerken van de verzamelde data. Hun expertise

heeft bijgedragen aan de analyse en interpretatie van de bevindingen.

Een bijzonder woord van dank gaat uit naar het IC team van het ASz. Hun toewijding aan de zorg voor de patiënten en het vastleggen van de gegevens van de geïncludeerde patiënten hebben het fundament gelegd voor dit onderzoek. Zonder hun inzet en medewerking zou dit werk niet mogelijk zijn geweest.

Tot slot wil ik oprechte dank uitspreken aan O.C. van Haren en Circulation Practitioner V.E.M. van der Mee voor hun tijd en moeite om het artikel te lezen en van waardevol commentaar te voorzien. Hun input heeft bijgedragen aan de verfijning van dit werk.

Dankbaar voor alle steun en samenwerking die ik heb mogen ontvangen. Elke bijdrage heeft een waardevolle rol gespeeld in het tot stand komen van dit onderzoek.

## LITERATUURLIJST

1. Overlevingskansen en kwaliteit van leven - Nederlandse Reanimatie Raad. (z.d.). <https://www.reanimatieraad.nl/alles-over-reanimeren/overlevingskansen-en-kwaliteit-van-leven/>
2. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., Horn, J., Hovdenes, J., Kjaergaard, J., Kuiper, M., Pellis, T., Stammet, P., Wanscher, M., Wise, M. P., Åneman, A., Al-Subaie, N., Boesgaard, S., Bro-Jeppesen, J., Brunetti, I., . . . Friberg, H. (2013b). Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 369(23), 2197–2206. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310519>
3. Lascarrou, J. B., Merdji, H., Le Gouge, A., Colin, G., Grillet, G., Girardie, P., Coupez, E., Dequin, P. F., Cariou, A., Boulain, T., Brule, N., Frat, J. P., Asfar, P., Pichon, N., Landais, M., Plantefeve, G., Quenot, J. P., Chakarian, J. C., Sirodot, M., . . . Reignier, J. (2019d). Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *New England Journal of Medicine*, 381(24), 2327–2337. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1906661>
4. Nolan, J. P., Sandroni, C., Böttiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H., Genbrugge, C., Haywood, K., Lilja, G., Moulaert, V. R. M., Nikolaou, N., Olasveengen, T. M., Skrifvars, M. B., Taccone, F. & Soar, J. (2021). European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Medicine*, 47(4), 369–421. <https://doi.org/10.1007/>

s00134-021-06368-4

5. Dankiewicz, J., Cronberg, T., Lilja, G., Jakobsen, J. C., Levin, H., Ullén, S., Rylander, C., Wise, M. P., Oddo, M., Cariou, A., Bělohávek, J., Hovdenes, J., Saxena, M., Kirkegaard, H., Young, P. J., Pelosi, P., Storm, C., Taccone, F. S., Joannidis, M., . . . Nielsen, N. (2021b). Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2283–2294. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2100591>

**TABEL 1: BASIS PATIËNTEN KARAKTERISTIEKEN**

	33°C n=28	33°C switch n=77	36°C n=59	P-waarde
<b>Geslacht</b> — aantal man (%)	57	71	81	0,03
<b>Leeftijd in jaren</b> — mediaan [IQR]	66 [54 - 76]	68 [57 - 74,5]	65 [56 - 74]	0,81
<b>BMI</b> — mediaan [IQR]	26,1 [23,1 - 27,7]	22,9 [22 - 26,5]	26,1 [23,5 - 29]	0,01
<b>Cardiale voorgeschiedenis</b> — aantal (%)	57	41	51	0,61
<b>DM</b> — aantal (%)	21	27	17	0,39
<b>Delay, tijd tot start reanimatie</b> — aantal (%)				0,11
<b>&lt; 5 minuten</b>	43	70	51	
<b>5-10 minuten</b>	25	5	13	
<b>11-15 minuten</b>	4	0	4	
<b>&gt;15 minuten</b>	7	4	4	
<b>Onbekend</b>	21	22	29	
<b>Initieel schokbaar ritme</b> — aantal (%)	54	73	68	0,01
<b>VF</b>	46	73	64	
<b>VT</b>	7	0	3	
<b>Asystolie</b>	46	26	24	
<b>Onbekend</b>	0	1	9	
<b>Aantal mg adrenaline pre-hospitaal tot ROSC</b> — mediaan [IQR]	2 [1 - 3] ‡	2 [0 - 3] †	2 [0 - 4] ‡	0,98
<b>PCI</b> — aantal (%)	43	56	56	0,45
<b>LAD</b>	14	10	24	
<b>RCA</b>	4	9	17	
<b>Cx</b>	7	7	5	
<b>Meerdere coronairen</b>	0	3	0	
<b>Overig</b>	4	1	0	
<b>Geen stent</b>	14	26	10	

BMI: Body Mass Index DM: Diabetes Mellitus VF: Ventrikel Fibrilleren VT: Ventrikel Tachycardie PCI: Primaire Coronaire Interventie LAD: Left Anterior Descending RCA: Rechter Coronair Arterie Cx: Circumflex ‡ bij 2 patiënten dosering adrenaline niet geregistreerd † bij 15 patiënten dosering adrenaline niet geregistreerd ‡ bij 16 patiënten dosering adrenaline niet geregistreerd

**TABEL 2: PRIMAIRE UITKOMSTEN MORTALITEITSCIJFERS**

	33°C n=28	33°C switch n=77	36°C n=59	P-waarde
<b>Mortaliteit</b> — aantal (%)				
<b>IC</b>	54	49	36	0,17
<b>Ziekenhuis</b>	61	51	39	0,14
<b>30 dagen</b>	61	51	39	0,14
<b>90 dagen</b>	61	51	39	0,14



**TABEL 3: SECUNDAIRE UITKOMSTEN**

	33°C n=28	33°C switch n=77	36°C n=59	P-waarde
<b>Inotropica gestart</b> – aantal (%)	100	99	100	0,57
<b>Wanneer gestart?</b> – aantal (%)				0,36
<b>Voor start koeling</b>	68	83	86	
<b>&lt;2 uur na start koeling</b>	21	12	12	
<b>2-6 uur na start koeling</b>	7	3	0	
<b>6-12 uur na start koeling</b>	4	0	2	
<b>12-24 uur na start koeling</b>	0	1	0	
<b>Noradrenaline mcg/kg/min</b> – mediaan 24 uur [IQR] – aantal (%)	0,15 [0,07 - 0,24] 100	0,19 [0,08 - 0,4] 98	0,17 [0,06 - 0,31] 100	0,33 0,57
<b>Enoximon mcg/kg/min</b> – mediaan 24 uur [IQR] – aantal (%)	0,00 [0 - 0] 39	0,28 [0 - 0,12] 52	0,18 [0 - 0,10] 56	0,69 0,69
<b>Dobutamine mcg/kg/min</b> – mediaan 24 uur [IQR] – aantal (%)	0,0 [0 - 0] 4	0,0 [0 - 0,3] 25	0,0 [0 - 0,36] 25	0,04 0,92
<b>Vasopressine IE/kg/min</b> – mediaan 24uur [IQR] – aantal (%)	0 [0 - 0] 0	0 [0 - 0] 5	0 [0 - 0] 5	0,47 0,77
<b>Overige cardiovasculaire i.v. medicatie gestart in eerste 24 uur post reanimatie?</b> – aantal (%)	0	3	0	0,68
<b>Serum lactaat</b> – mediaan [IQR]				
<b>Eerst gemeten</b> (SEH)	5,6 [2 - 9]	5,2 [2 - 9]	6,7 [3 - 9]	0,45
<b>Tweede gemeten</b> (aankomst IC)	2,7 [1,5 - 4,1]	2,4 [1,2 - 4,9]¶	2,5 [1,6 - 4,6] †	0,86
<b>Derde gemeten</b> (IC + 6uur)	2,1 [1,3 - 4,1] †	1,7 [1 - 3,4] ††	1,7 [1,2 - 2,9] ‡	0,28
<b>Serum pH</b> – mediaan [IQR]				
<b>Eerst gemeten</b> (SEH)	7,22 [7,17 - 7,32]	7,22 [7,10 - 7,31]	7,25 [7,15 - 7,36]	0,29
<b>Tweede gemeten</b> (aankomst IC)	7,33 [7,25 - 7,40]	7,30 [7,21 - 7,36]	7,34 [7,24 - 7,40] †	0,13
<b>Derde gemeten</b> (IC + 6uur)	7,36 [7,31 - 7,42]	7,35 [7,28 - 7,40] †	7,36 [7,30 - 7,42] ‡	0,26
<b>Vierde gemeten</b> (IC + 12-24uur)	7,34 [7,30 - 7,42] ‡	7,36 [7,30 - 7,41] ††	7,37 [7,30 - 7,42] ‡	0,49
<b>Opnameduur IC (dagen)</b> – mediaan [IQR]	3 [2 - 6]	4 [2 - 8]	3 [2 - 7]	0,35
<b>Opnameduur ziekenhuis (dagen)</b> – mediaan [IQR]	4,5 [2 - 11]	8 [3 - 16,5]	9 [3 - 14]	0,30

Lactaat in mmol/L pH: maat voor de zuurgraad i.v.: intraveneus ¶ bij 1 patiënt waarde niet geregistreerd † bij 2 patiënten waarde niet geregistreerd ‡ bij 3 patiënten waarde niet geregistreerd †† bij 5 patiënten waarde niet geregistreerd ‡ bij 6 patiënten waarde niet geregistreerd

## ADDENDUM

### TABEL 2A: LINEAIRE REGRESSIE ANALYSES

	P-waarde	Odds-ratio	95% betrouwbaarheidsinterval
<b>IC mortaliteit</b>			
<b>Geslacht</b>	0,06	1,99	0,97 – 4,08
<b>BMI</b>	0,09	1,84	0,91 – 3,72
<b>Initieel schokbaar ritme</b>	0,000	4,35	2,05 – 9,22
<b>Ziekenhuis mortaliteit</b>			
<b>Geslacht</b>	0,03	2,28	1,09 – 4,78
<b>BMI</b>	0,15	1,66	0,83 – 3,33
<b>Initieel schokbaar ritme</b>	0,000	4,65	2,15 – 10,03
<b>30 dagen mortaliteit</b>			
<b>Geslacht</b>	0,03	2,28	1,09 – 4,78
<b>BMI</b>	0,15	1,66	0,83 – 3,33
<b>Initieel schokbaar ritme</b>	0,000	4,65	2,15 – 10,03
<b>90 dagen mortaliteit</b>			
<b>Geslacht</b>	0,03	2,28	1,09 – 4,78
<b>BMI</b>	0,15	1,66	0,83 – 3,33
<b>Initieel schokbaar ritme</b>	0,000	4,65	2,15 – 10,03

**TABEL 4: 33°C SUBGROEP ANALYSE**

	33°C switch n=77	P-waarde
<b>Tijd aanpassen target temperatuur – aantal (%)</b>		
Vanaf start	66	
Gedurende 33°C koelen	34	
<b>Reden aanpassen target temperatuur – aantal (%)</b>		0,10
Bradycardie	29	
VF/VT	4	
Aanhoudende hypotensie	33	
Overig	12	
Ritmestoornis	9	
Onbekend	14	
<b>Reden aanpassen target temperatuur – aantal (%)</b>	<b>Bij aanvang n=51</b>	<b>Tijdens 33°C koelen n=26</b>
Bradycardie	22	42
VF/VT	4	4
Aanhoudende hypotensie	35	27
Overig	10	15
Ritmestoornis	8	12
Onbekend	22	0

## BIJLAGE 1

### ROL CIRCULATION PRACTITIONER

Naar aanleiding van het onderzoek en schrijven van het artikel zijn er een aantal aanbevelingen waarin de Circulation Practitioner (CP) zich kan profileren.

#### Literatuur

Het is van belang om de literatuur met betrekking tot TTM post reanimatie in de gaten te blijven houden. TTM is een onderwerp wat erg leeft in de medische wereld, en waarnaar verschillende onderzoeken nog lopen. Naar aanleiding van nieuw gepubliceerde artikelen kan gekeken worden of het protocol binnen het ASz aangepast moet worden.

Tijdspad: vanaf heden tot altijd

#### Registratie gegevens

Ten tijde van dit retrospectieve onderzoek kwam naar voren dat niet alle gegevens worden geregistreerd. Zoals eerder te lezen was, was bij bijna de helft van de patiënten niet te achterhalen wat de tijd tot ROSC was. Dit komt mede doordat de tijd dat omstanders reanimeren niet wordt genoteerd. In andere onderzoeken is de tijd van binnenkomst van de telefonische oproep bij de alarmdienst de starttijd van reanimatie (mits ook gestart met reanimatie door omstanders).

In overleg met de Ambulance dienst Zuid-Holland-zuid wil ik kijken hoe dit het beste genoteerd kan worden. Of het mogelijk is om tijd van bellen en eind tijd reanimatie in te kunnen vullen op het al bestaande ambulance-overdracht formulier.

Hetzelfde geldt voor het noteren van de hoeveelheid adrenaline pre-hospitaal. Ook hierover wil ik in overleg met de ambulance dienst Zuid-Holland-zuid kijken of dit toegevoegd kan worden aan het bestaande overdracht formulier.

Daarnaast ga ik in gesprek met de SEH. Bij veel patiënten was het overdrachtsformulier van de ambulance niet terug te vinden in het dossier van de patiënt. Gezien hier belangrijke informatie in staat is het van belang dat deze gegevens niet verloren gaan.

Binnen het ASz wordt niet standaard de neurologische status van een post-reanimatie patiënt gescoord. Dit kan bijvoorbeeld met de Cerebral Performance Category scale (Adult) (CPC-scale), een schaal van 1 tot 5. Waarbij 1 staat voor goede cerebrale prestaties: bij bewustzijn, alert, in staat om te werken, kan een licht neurologisch of fysiologisch tekort hebben in tegenstelling tot 5, wat hersendood betekend.

Ik ga in overleg met de intensivisten, neurologen en cardiologen hoe dit het beste gescoord en genoteerd kan worden. Mogelijke opties zijn noteren ontslag ZH, bij terugkomst op de poli na X-

aantal weken en na 1 jaar. Dit lijkt gezien de huidige literatuur rondom TTM een waardevolle toevoeging om te kunnen evalueren.

#### Tijdspad:

- SEH gegevens inscannen
- Neurologische status scoren
- Registratie optimalisatie ambulance Zuid-Holland-zuid

Na het afronden van de opleiding, hopelijk in oktober 2023, wil ik deze punten gaan oppakken. Ik ga de eerste gesprekken hiervoor plannen in november 2023.

#### Prospectief onderzoek

Na het optimaliseren van de registratieprocedures, is het aan te bevelen om een prospectieve, gerandomiseerde studie te initiëren. Gezien het huidige protocol voor koeling op 36°C, is het van belang om alle benodigde randvoorwaarden zorgvuldig te definiëren voordat het onderzoek van start gaat. Er zou tevens overwogen kunnen worden om te integreren in een groter lopend (landelijk) onderzoek, wat een waardevolle mogelijkheid zou kunnen bieden ten aanzien van de resultaten.

#### Persoonlijke ontwikkeling

Mijn persoonlijke ontwikkelingsdoelen bestaan uit het verder ontwikkelen van de expertise als gediplomeerd CP. De verwachting is dat echografie een steeds prominentere rol zal gaan spelen bij de diagnostiek van de IC-patiënten. Om deze reden is het een wens om een echo-cursus te volgen, gevolgd door een stage op de polikliniek cardiologie. Daarnaast het doel tot het behalen van een certificaat voor Good Clinical Practice (GCP), wat nodig is voor het uitvoeren van onderzoeken.

#### Functie CP

Het voortzetten van de projectimplementatie Circulatie Screen, met een evaluatie in december 2023, indien nodig aanpassingen en optimalisaties van het protocol. Tevens zal er aandacht worden besteed aan het optimaliseren en verduidelijken van circulatie gerelateerde protocollen. Door het landelijke netwerk van CP wat is opgedaan tijdens de opleiding is het delen van protocollen en werkwijzen mogelijk. Er gaat visueel instructie materiaal ontwikkeld worden, bijvoorbeeld voor het stapsgewijs opbouwen van de PICCO-module.

Verder zal er aandacht zijn voor het verzorgen van scholingen aan IC-verpleegkundigen, arts-assistenten en intensivisten. Wordt er gewerkt aan het ontwikkelen van een scholingsprogramma over hemodynamiek en geavanceerde hemodynamiek, specifiek gericht voor de IC-verpleegkundigen in opleiding. Daarnaast zullen hemodynamiek scholingen worden uitgebreid naar de verpleegafdelingen van het ASz.