

Behandeling van hypertensieve crisis bij kinderen op de Intensive Care

Nitroprusside vs. Nicardipine

Tanja Protrka Vukovic (Intensive Care Practitioner i.o. – uitstroom profiel Circulation PICU) Intensive Care Kinderen Erasmus MC, Sophia kinderziekenhuis

dr. Suzan den Otter, dr. Hanneke Bakker, dr. E. Ista universitair hoofddocent verplegingswetenschap, dr. S. Versluis high care verpleegkundige.

Achtergrond: Hypertensieve crisis kan leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit. Momenteel is de optimale behandeling voor hypertensieve crisis bij kinderen niet bekend. Uit onderzoek blijkt dat nitroprusside doorgaans de eerste keus is voor het behandelen van een hypertensieve crisis op de Intensive Care Kinderen (ICK). Echter blijkt uit recente studies bij volwassenen en kinderen dat nicardipine steeds vaker gebruikt wordt als middel van eerste keuze ter behandeling van een hypertensieve crisis op de ICK.

Methode: Het betreft een retrospectieve, single- centrum, observationele cohortstudie verricht in het Erasmus MC/Sophia Kinderziekenhuis een tertiair academisch ziekenhuis-op de Intensive Care Kinderen. Alle patiënten die behandeld zijn met nicardipine en nitroprusside vanwege hypertensieve crisis in de periode tussen juli 2017 en januari 2023 kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie.

Resultaten: In totaal zijn 145 patiënten behandeld voor hypertensieve crisis met nitroprusside of nicardipine in deze periode, waarvan er 105 voldeden aan de inclusiecriteria. Van geïnccludeerde patiënten werd 90% initieel behandeld met nitroprusside en 10% met nicardipine. De groep die initieel behandeld werd met nitroprusside was significant jonger (mediane leeftijd nitroprusside 7 maanden (0-214) mediane leeftijd nicardipine 63 maanden (1-216). Nicardipine werd vaker als middel van eerste keuze gebruikt bij patiënten met primair nierfalen, terwijl nitroprusside vaker gebruikt werd bij patiënten waarbij een cardiale oorzaak ten grondslag lag aan de hypertensieve crisis. Van de 94 patiënten die initieel werden behandeld met nitroprusside, kreeg 91 % (n=86) uitsluitend dit middel met voldoende therapeutisch effect. Acht patiënten (9%) startten met nitroprusside en kregen daarna bij onvoldoende therapeutische respons een tweede antihypertensiva intraveneus toegediend. Van de 11 patiënten die startten met nicardipine als eerste intraveneus antihypertensivum, kreeg 82% (n=9) alleen nicardipine iv met voldoende therapeutisch effect. De andere 2 patiënten (18%) kreeg daarna bij onvoldoende therapeutische response een tweede antihypertensiva intraveneus toegediend. Nitroprusside en nicardipine verlaagden beiden de systolische bloeddruk significant in de eerste 24 uur na start van het middel. Bij nitroprusside is vooral de daling in systolische bloeddruk in de eerste 8 uur significant, terwijl er bij nicardipine sprake lijkt te zijn van een meer geleidelijke daling over 24 uur. Qua effectiviteit van het eerste antihypertensivum bleek dat in de groep die startte met nicardipine significant vaker een tweede intraveneus antihypertensivum bijgestart moest worden ter behandeling van de hypertensieve crisis (18%) dan in de groep die initieel behandeld werd met nitroprusside (9%). De behandelduur (in uren, tot stop) verschilde niet significant tussen deze twee groepen.

Conclusie: Nitroprusside en nicardipine lijken grotendeels in andere patiëntengroepen te worden gebruikt als geneesmiddel van eerste keuze ter behandeling van hypertensieve crisis op de Intensive Care Kinderen. Beide hebben een verlagend effect op de bloeddruk.

Inleiding

Een hypertensieve crisis wordt gekarakteriseerd door een acute en ernstige verhoging van de bloeddruk waarbij een abrupte toename van de systemische vaatweerstand ontstaat. Een hypertensieve crisis kan leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit. Het kan een levensbedreigende aandoening zijn die onder andere neurologische schade, nierfalen of hartritmestoornissen kan veroorzaken, daarom is het van belang een hypertensieve crisis vroeg te diagnosticeren en adequaat te behandelen. Een hypertensieve crisis komt niet vaak voor bij kinderen. Hypertensie heeft bij kinderen een wereldwijde prevalentie van 2%-5%. Een toenemende frequentie van primaire hypertensie wordt gezien bij oudere kinderen en adolescenten en is naast de genetische predisposities gerelateerd aan wereldwijde epidemie van obesitas¹. Bij volwassenen is een primaire hypertensie vaak de oorzaak van een hypertensieve crisis. De oorzaak van een hypertensieve crisis bij kinderen is meestal secundair op basis van een onderliggende aandoening, zoals congenitale hartafwijkingen, chronische nierziekte, medicatie geïnduceerde hypertensie, tumoren en schildklierfunctiestoornissen¹. Dit is de reden dat een hypertensieve crisis bij kinderen een andere behandeling nodig heeft dan bij volwassenen. Er is geen absolute bloeddrukwaarde om hypertensieve crisis te definiëren bij kinderen. De richtlijn van de Europese Vereniging voor Hypertensie (ESH) suggereert dat een waarde van 20% boven de grens van stadium 2 hypertensie (bloeddruk $\geq$ 99e percentiel voor leeftijd, lengte en geslacht) kan duiden op een ernstige hypertensieve crisis bij kinderen¹. Volgens de American Academy of Pediatrics (AAP)⁴, is er reële kans op ontwikkeling van orgaanschade wanneer de bloeddruk van een patiënt 30 mmHg. of meer stijgt boven het 95e percentiel voor leeftijd en lengte^{5,6}. Tijdige, adequate behandeling is essentieel en bestaat doorgaans uit behandeling met intraveneuze antihypertensiva. Een hypertensieve crisis is een indicatie voor een opname op de Intensive Care Kinderen (ICK). Het doel is om de bloeddruk gecontroleerd te verlagen binnen 24 uur onder invasieve bewaking van hemodynamische parameters. De behandeling is erop gericht om ernstige complicaties en orgaanschade van hersenen, hart, nieren en bloedvaten te voorkomen⁷. Naast de complicaties op korte termijn, geeft hypertensie ook risico op complicaties op langere termijn. De AAP-richtlijn verwijst naar meerdere onderzoeken die hebben aangetoond dat een verhoogde bloeddruk op de

kindertijd het risico op hypertensie op volwassen leeftijd verhoogt⁴.

Probleemstelling

Momenteel bestaat er wereldwijd geen overeenstemming over welk geneesmiddel het meest effectief en veilig is om als eerste keuze te gebruiken bij een hypertensieve crisis. Volgens de ESH richtlijnen zijn nitroprusside en labetalol de meest gebruikte medicijnen voor hypertensieve crisis bij kinderen¹. Daarnaast vermeldt de AAP richtlijn ook esmolol, hydralazine, en nicardipine als medicamenteuze behandeling voor patiënten met levensbedreigende symptomen³. In het uit 2014 daterende protocol van de ICK⁷ staat nitroprusside beschreven als het medicijn van eerste keuze voor het behandelen van een hypertensieve crisis bij kinderen. Nitroprusside is wereldwijd het meest gebruikte intraveneuze antihypertensivum en wordt gestart op de laagste dosering (0,5 mcg/kg/min) en getitreerd tot gewenste bloeddruk is bereikt. Bij onvoldoende effect (vanaf 5 mcg/kg/min) van nitroprusside, wordt overwogen nicardipine (0.5-3 mcg/kg/min) of labetalol (0.5-3.0 mg/kg/u) toe te voegen. Nitroprusside en nicardipine verlagen beide de systemische vasculaire weerstand en hebben een snelle werking. Het werkingsmechanisme van de middelen verschilt. Nitroprusside is een directe vasodilatator van arteriële en veneuze gladde spiercellen. Het wordt gemetaboliseerd tot stikstofmonoxide, dat zowel arteriolen als venen verwijdt, wat resulteert in een verlaagde totale perifere weerstand en daardoor verlaging van preload en afterload. Om deze reden kan dit middel worden gebruikt bij congenitaal hartfalen en bij patiënten met ernstige hypertensie. Nitroprusside heeft een snelle werking binnen 1-2 min, en een halfwaardetijd van minder dan 10 min, waardoor het middel makkelijk titrerenbaar is tot gewenste bloeddruk waarden.^{8,9} Nicardipine is een calciumkanaalblokker. Door remming van langzame calcium instroom in de celmembranen neemt coronaire doorbloeding toe en daalt de perifere arteriële weerstand⁹. Snelle werking van nicardipine intraveneus toegediend treedt binnen 1 minuut op, met halfwaardetijd van 2 uur. Ernstigier- en leverfalen kunnen de halfwaardetijd verlengen. In het gebruik van nicardipine bij congenitale hartchirurgie was men lange tijd terughoudend gezien de calciumgevoeligheid van onvolgroeid myocard en de schaarste aan klinische gegevens bij kinderen. Uit onderzoek van Flynn et.al blijkt dat nicardipine steeds vaker als eerste keus wordt gebruikt in behandeling van hypertensieve crisis bij kinderen en zou het ook

een effectieve optie kunnen zijn voor de behandeling van postoperatieve hypertensie na hartchirurgie¹⁰. Het protocol van de ICK geeft echter nitroprusside als middel van eerste keus, met daarbij de opmerking dat de behandeling zo mogelijk moet worden aangepast aan het onderliggend lijden.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit van nitroprusside en nicardipine in de behandeling van een hypertensieve crisis bij kinderen op de ICK te onderzoeken om uiteindelijk de behandeling te kunnen optimaliseren.

Vraagstelling

De hoofd vraag is wat de effectiviteit is van de behandeling van een hypertensieve crisis met nitroprusside of nicardipine bij kinderen op de Intensive Care Kinderen na 24 uur. De behandeling wordt als effectief beschouwd als er geen ander intraveneus antihypertensivum nodig is. Aanvullend wordt exploratief gekeken naar mogelijke ernstige bijwerkingen bij intraveneuze toediening van nitroprusside en nicardipine. Ook wordt gekeken naar de rol van de behandelindicatie op de effectiviteit van de behandeling.

Methode

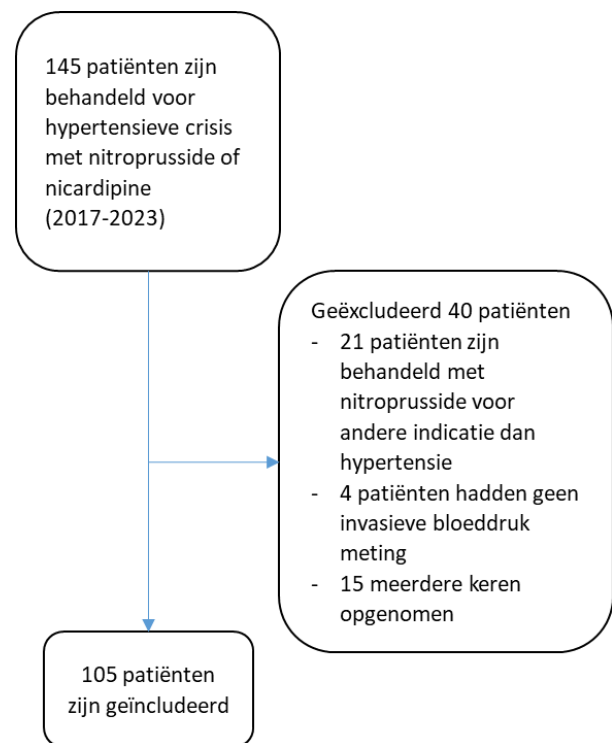
Deze studie betreft een retrospectieve, single-centrum, observationele cohortstudie verricht in het Erasmus MC / Sophia kindziekenhuis, een tertiair academisch ziekenhuis op de Intensive Care Kinderen. De data werd verzameld over de periode tussen juli 2017 en januari 2023. Voor aanvang van de studie werd goedkeuring verkregen van het afdelingshoofd van de Intensive Care Kinderen. Het onderzoeksprotocol werd ter goedkeuring ingediend bij de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC). Informed consent van de onderzoekspopulatie werd niet noodzakelijk geacht, omdat retrospectieve data anoniem werden verwerkt en voor kwaliteitsbevorderingsdoeleinden werd gebruikt.

Populatie

In deze studie werden alle patiënten die in de periode juli 2017 en januari 2023 behandeld zijn met nicardipine en nitroprusside vanwege hypertensieve crisis op de IC Kinderen van het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis geïnccludeerd. Exclusiecriteria betroffen behandeling met

nitroprusside of nicardipine voor een andere indicatie dan hypertensie en geen aanwezige invasieve bloeddrukmeting d.m.v. arteriële katheter. Van de patiënten die meerdere keren werden opgenomen in deze periode, werd alleen de eerste opname geïnccludeerd. Op basis van genoemde criteria zijn 40 patiënten geëxcludeerd. Voor deze studie zijn 105 patiënten geïnccludeerd voor de data analyse.

Figuur 1 Flowchart inclusiecriteria



Statistische analyse

Alle data werden verzameld in een beveiligd elektronisch databestand (Castor), vanuit het elektronisch patiëntendossier Healthcare Information eXchange (HIX). Hierna werden de data naar het statistische softwareprogramma Statistische Package for the Social Science (SPSS versie 28.0, IBM®, VS) geëxporteerd. Alle data werden geanalyseerd en gevisualiseerd met behulp van SPSS en Excell. Demografische en klinische gegevens van de patiënten worden door middel van beschrijvende statistiek weergegeven. De niet-normaal verdeelde parameters worden weergegeven middels mediaan en interkwartiel range (IQR25-75). Categorische variabelen worden weergegeven met behulp van percentages ($n[\%]$). De groep die nitroprusside als eerste keuze intraveneus medicijn kreeg om de bloeddruk te verlagen werd vergeleken met de groep die nicardipine als eerste keuze kreeg. Het medicijn werd als effectief beschouwd als er geen ander intraveneus antihypertensivum nodig is om de hypertensieve crisis te behandelen. Er werd gekeken naar het effect op bloeddruk, zowel systole en diastole, bij starten, 8, 16 en 24 uur na start van medicatie, middels invasieve arteriële bloeddrukmeting. Tevens wordt er gekeken naar de behandelduur en startdosering. Voor analyse werd gebruik gemaakt van Mann-Whitney-U test bij continue variabelen, afhankelijk van de verdeling van data (respectievelijk normaal en niet-normaal verdeeld). Een p-waarde kleiner dan 0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

In totaal werden 105 patiënten geïncludeerd (zie figuur 1). Al deze patiënten zijn opgenomen wegens een hypertensieve crisis bij een secundaire hypertensie. De demografische en klinische patiëntgegevens staan weergegeven in Tabel 1. Echter de etiologie van hypertensie van geïncludeerde patiënten is divers. De meerderheid, 66% ($n=67$) had een onderliggend cardiaal probleem en 14% had nierfalen ($n=14$). De overige 23% ($n=24$) had diverse onderliggende problemen, zoals medicatiegebruik, intoxicatie, postoperatieve scoliose operatie en niet-aangeboren hersenletsel. Van de geïncludeerde patiënten werd 90% ($n=94$) initieel behandeld met nitroprusside en 10% ($n=11$) met nicardipine. Van de 94 patiënten die initieel werden behandeld met nitroprusside, kreeg 86

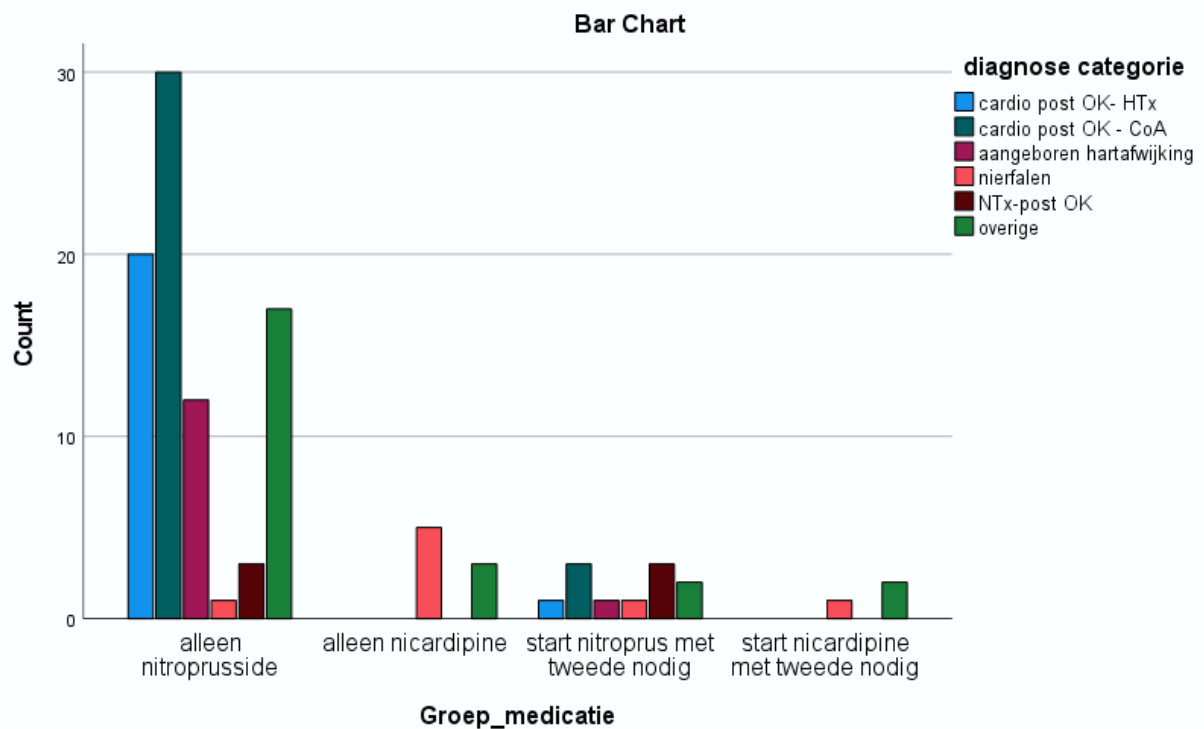
(91%) uitsluitend dit middel met voldoende therapeutisch effect. Acht patiënten (9%) startten met nitroprusside en kregen daarna bij onvoldoende therapeutische respons een tweede antihypertensiva intraveneus toegediend (waarvan 4 nicardipine, 3 labetalol en 1 esmolol). Van de 11 patiënten die startten met nicardipine als eerste intraveneus antihypertensivum, kreeg 82% ($n=9$) alleen nicardipine iv met voldoende therapeutisch effect. De andere 2 patiënten (18%) kreeg daarna bij onvoldoende therapeutische response een tweede antihypertensiva intraveneus toegediend (nitroprusside) zie Figuur 2.

Tabel 1. Demografische en klinische patiëntgegevens

		N=105
Geslacht ^a	man	61 (58,1)
	vrouw	44 (41,9)
Leeftijd in maanden ^b		10 (0- 216)
0-12 maanden		57 (54%)
1-4 jaar		9 (9 %)
5-12 jaar		20 (19%)
13 jaar en ouder		19 (18%)
Lengte (cm) ^b		72 (46- 182)
Gewicht (kg) ^b		8,3 (2,5-95)
<i>Behandelindicatie</i>		
Post cardiochirurgie ^a		
Harttransplantatie		21 (20%)
Coartectomie		33 (31%)
Aangeboren hartafwijking		13 (12%)
Nierinsufficiëntie		8 (8%)
Postoperatief niertransplantatie		6 (6%)
Overige ^a		24 (23%)
<i>Aanvullende medicatie</i>		
Opiaten (morphine) ^a		85 (81%)
Midazolam (i.v.) ^a		50 (47%)
Clonidine (i.v.) ^a		27 (26%)
Paracetamol (i.v.) ^a		92 (88%)
Diuretica (i.v.) ^a		66 (63%)

^a n, (%); ^b mediaan (interkwartiel afstand P25-P75)

Figuur 2. Behandelindicatie patiënten per medicatie groep



Er waren enkele statistisch significante verschillen op te merken tussen de nitroprusside en nicardipine groep, zie Tabel 2. De groep die initieel behandeld werd met nitroprusside was significant jonger (mediaan 7 maanden) dan de groep die startte met nicardipine (mediaan 106 maanden). Ook verschilden de twee groepen op behandelindicatie (zie Figuur 1), waarbij de groep

met nierfalen vaker startte met nicardipine, groep post-niertransplantatie startte eerst met nitroprusside en bij onvoldoende therapeutische effect kreeg nicardipine als 2^e antihypertensiva. Terwijl de groep met cardiologische aandoeningen primair behandeld werd met nitroprusside. Er was over het algemeen veel bijkomend medicatiegebruik in de twee groepen (zie Tabel 2).

Tabel 2 Vergelijking groep die startte met nitroprusside of nicardipine

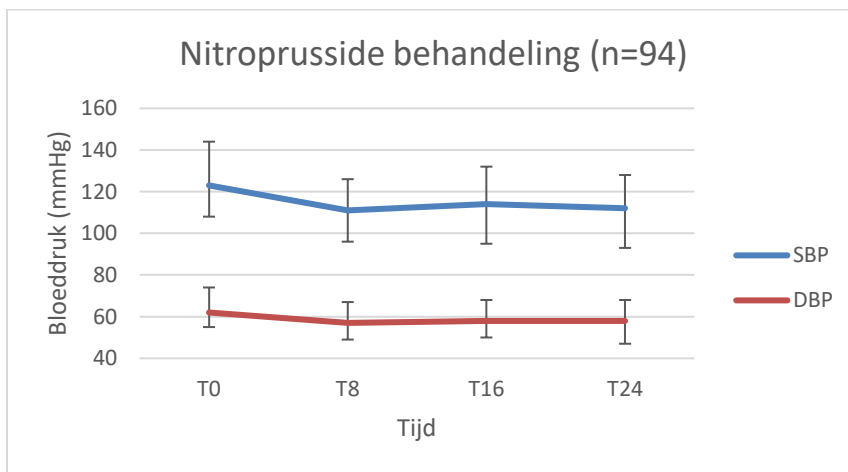
		Nitroprusside (n=94)	Nicardipine (n=11)	p-waarde
Geslacht ^a	man	58 (62%)	3 (27%)	
	vrouw	36 (38%)	8 (73%)	
Leeftijd in maanden ^b		7 (0-214)	63(1-216)	
0-12 maanden		54 (57%)	3 (27%)	
1-4 jaar		7 (7%)	2 (18%)	
5-12 jaar		15 (16%)	5 (46%)	
13 jaar en ouder		18 (19%)	1 (9%)	
Lengte (cm) ^b		70 (55-134)	99 (69 -135)	
Gewicht (kg) ^b		8 (4-32)	21 (8-29)	
<i>Behandelindicatie</i>				<0.001*
Post cardiochirurgie ^a				
Harttransplantatie		21 (22%)	0	
Coartectomie		33 (35%)	0	
Aangeboren hartafwijking		13 (14%)	0	
Nierinsufficiëntie		2 (2%)	6 (55%)	
Postoperatief niertransplantatie		6 (6%)	0	
Overige ^a		19 (20%)	5 (45%)	
<i>Aanvullende medicatie</i>				
Opiaten (morphine) ^a		78 (83%)	7 (64%)	
Midazolam (i.v.) ^a		46 (49%)	4 (36%)	
Clonidine (i.v.) ^a		23 (25%)	4 (36%)	
Paracetamol (i.v.) ^a		84 (89%)	8 (73%)	
Diuretica (i.v.) ^a		62 (66%)	4 (36%)	
Behandelduur 1 ^e i.v. antihypertensivum (uur) ^b		32 (13-65)	39 (22-60)	0.171
Startdosering 1 ^e antihypertensivum (mcg/kg/min) ^b		0,6 (0,5 -2)	0,8 (0,5-1)	
2 ^e i.v. antihypertensivum gestart ^a		8 (9%)	2(18%)	<0.001*
<i>Soort 2e i.v. antihypertensivum</i>				
Esmolol		1(1%)	-	
Labetalol		3 (3%)	-	
Nicardipine		4 (4%)	-	
Nitroprusside		-	2 (18%)	

^a n, (%); ^b mediaan (interkwartiel afstand P25-P75)

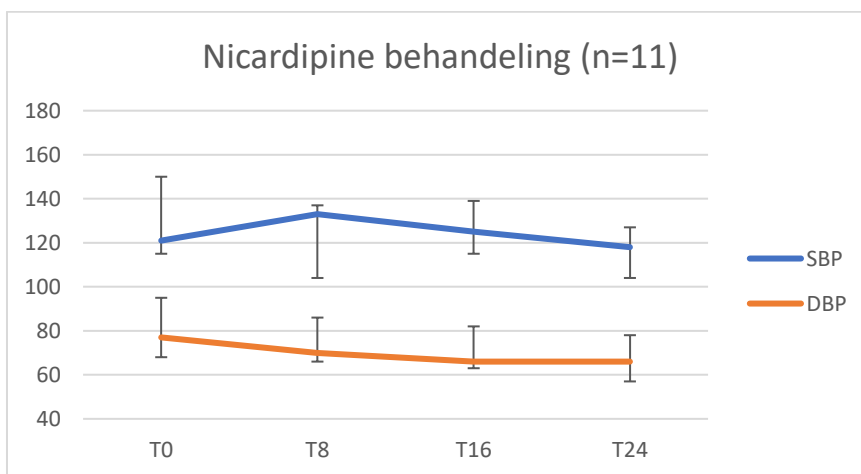
Met betrekking tot de bloeddruk bij start van het eerste antihypertensivum, bleek dat de diastole bij de nicardipinegroep significant hoger was dan bij de nitroprussidegroep (mediaan nicardipinegroep = 82, mediaan nitroprusside groep = 62). Er was geen significant verschil tussen de groepen in systolische bloeddruk bij start van deze intraveneuze medicatie. Qua effectiviteit van het eerste antihypertensivum bleek dat in de groep die startte met nicardipine significant vaker een tweede intraveneus antihypertensivum bijgestart moest worden ter behandeling van de hypertensieve crisis (18%) dan in de groep die initieel behandeld werd met nitroprusside (9%). De behandelduur (in uren

tot stop) met het medicijn van eerste keuze verschilde niet significant tussen deze twee groepen ($p=0.171$). Zowel nitroprusside als nicardipine hadden een significant verlagend effect op de systolische bloeddruk in de eerste 24 uur, de indicator voor de behandeling van een hypertensieve crisis (zie Figuur 3 en 4). Bij nitroprusside is vooral de daling in systolische bloeddruk in de eerste 8 uur significant, terwijl er bij nicardipine sprake lijkt te zijn van eers oplopende systolische bloeddruk eerste 8 uur en daarna meer geleidelijke daling over 16 uur (zonder significante verschillen tussen 0, 8, 16 en 24 uur na start).

Figuur 3. Effect van nitroprusside op bloeddruk



Figuur 3. Effect van nicardipine op bloeddruk



Exploratief werden bijwerkingen bekeken. Bij beide medicijnen werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Bij nitroprusside is er een risico op cyanide intoxicatie. De thiocynaat spiegel werd bepaald bij 14 patiënten (12%) in de nitroprusside groep, waarbij sprake was van een hoge dosering (≥ 5 ug/kg/min) die langer dan 72 uur toegediend werd, en/of bij patiënten met nierfalen. Bij geen enkele patiënt zijn symptomen van cyanide intoxicatie vermeld in HIX. Bij een patiënt was er sprake van een verhoogde plasmaconcentratie van thiocynaat (therapeutische plasmaconcentratie thiocynaat 6-30 mg/L), maar lag de thiocynaat spiegel nog wel onder toxisch niveau (>60 mg/L, bij nierfunctiestoornissen).

Discussie

In deze studie werd bekeken wat het effect was van de behandeling van hypertensieve crisis met nitroprusside of nicardipine bij kinderen op de Intensive Care Kinderen. In lijn met de ESH richtlijn is nitroprusside het meest gebruikte geneesmiddel voor de behandeling van hypertensieve crisis bij kinderen op de ICK ¹. Bij een minderheid van de patiënten werd er gekozen voor behandeling met nicardipine. Dit betrof vooral kinderen met primair nierfalen als onderliggende oorzaak van hun hypertensieve crisis. Mogelijk hangt de keuze voor het antihypertensivum nicardipine bij patiënten met primaire nierinsufficiëntie vooral samen met het verhoogde risico van cyanide toxiciteit bij gebruik van nitroprusside. Daarnaast was de groep die initieel behandeld werd met nitroprusside significant jonger en kleiner in lengte dan de groep die startte met nicardipine, zeer waarschijnlijk veroorzaakt door het verschil in oorzaak van de hypertensie, waarbij het verschil in lengte sterk gerelateerd was aan de leeftijd. Patiënten die primair behandeld werden met nicardipine hebben als oorzaak van hypertensieve crisis grotendeels primair nierfalen. Kijkend naar de effectiviteit van nitroprusside en nicardipine in het behandelen van de hypertensieve crisis, wordt vaak uitgegaan van een gecontroleerde bloeddrukverlaging (niet meer dan 25% in de eerste 8 uur) door toediening van het intraveneuze medicijn. In deze studie verlaagden zowel nitroprusside als nicardipine de systolische bloeddruk significant in de eerste 24 uur na start van het middel. Bij nitroprusside was vooral de daling in systolische bloeddruk in de eerste 8 uur significant, terwijl er bij nicardipine in de systolische bloeddruk eerste 8 uur juist oploopt en in de 16 uur daarna wel meer geleidelijke daling zichtbaar is. Lushaj et al. ¹¹ hebben onderzoek gedaan naar de effecten van nitroprusside en nicardipine bij baby's en jonge kinderen tot een leeftijd van 180 dagen na hartchirurgie met

hypertensieve crisis. Bij 5 patiënten (15%) die nicardipine kregen als eerstelijnsbehandeling moest nitroprusside als een tweede middel gestart worden, en 7 patiënten (19%) die nitroprusside als eerstelijnsbehandeling kregen, hadden nicardipine nodig als een tweede middel. Antihypertensieve therapie duurde langer wanneer nitroprusside de initiële behandeling was. Dat wat niet het geval in deze studie, op de ICK was er tussen de behandelduur met nitroprusside (mediaan 32) en nicardipine (mediaan 39) geen significant verschil zichtbaar. Mogelijk is oorzaak daarvan dat er bij deze onderzoeksgroep patiënten onderzocht was met diverse oorzaken van hypertensieve crisis terwijl bij Lushaj et al. homogene groep patiënten onderzocht is. In deze studie is opvallend dat na het starten van nicardipine vaker een tweede intraveneus antihypertensivum bijgestart moest worden ter behandeling van de hypertensieve crisis dan in de nitroprussidegroep (18% versus 9%), terwijl de behandelduur (in uren, tot stop) van het middel van eerste keuze niet significant verschilde tussen deze twee groepen. Dat komt mogelijk door onderliggende oorzaak van hypertensieve crisis van patiënten in nicardipinegroep waarbij hypertensieve crisis langdurig behandeld moest worden waarschijnlijk door chronisch nierfalen. Daarbij kregen patiënten in de nitroprussidegroep vaker opiaten toegediend dan die in de nicardipine groep en minder vaak clonidine wat invloed zou kunnen hebben op haemodynamiek. Clonidine werd toegediend in lage dosis bedoeld als sedativum, maar gezien het vasodilerende werking van het medicijn heeft het mogelijk invloed gehad op de bloeddruk. Lushaj et al. ¹¹ suggereren dat nicardipine veilig is als 1^e keuze antihypertensivum ook bij patiënten na hartchirurgie. Op de ICK worden patiënten na hartchirurgie nog steeds behandeld met nitroprusside. De voorkeur voor nitroprusside komt mogelijk voort uit gewenning en ervaring die weer voortkomt uit gebruik van locale protocollen voor behandeling van ernstige hypertensies op de ICK. Gezien de kleine groep patiënten die nicardipine hebben gekregen in deze studie kan ik niet concluderen of nicardipine daadwerkelijk minder effectief is dan nitroprusside. Volgens Lushaj et al. ¹¹ levert het gebruik van nicardipine aanzienlijke kostenbesparingen op ten opzichte van nitroprusside door de kortere behandelduur. Dat maakt het interessant om na te gaan wat voor effect een andere hypertensiva zoals nicardipine heeft op de behandelduur voor hypertensie bij patiënten na hartchirurgie.

Beperkingen en aanbeveling

Deze studie kent enkele beperkingen. Het is een singel-center studie enkel op de ICK, met een

kleine onderzoekspopulatie. Een kleine onderzoeks populatie kan leiden tot een groter effect van behandeling op onderzochte populatie. Het is een retrospectieve data analyse, met kans op gemiste gegevens en/of metingen door incomplete statusvoering en geen gebruik van gestandaardiseerde lijsten. Vergelijken van nitroprusside en nicardipine is retrospectief gedaan, er is dus geen randomisering van de interventie geweest, waardoor meer patiënten behandeld zijn met nitroprusside dan met nicardipine. Daarbij is behandelindicatie verschillend per middel, de grootste groep patiënten werd behandeld met nitroprusside en had primair een cardiologische aandoening. De patiënten groep is heterogeen met verschillen in behandelindicaties en leeftijd van patiënten en deze zijn ongelijk verdeeld over de beide groepen. Er is meer onderzoek nodig naar behandeling van hypertensieve crisis bij kinderen, bij voorkeur een multicenter onderzoek. Effectiviteit van diverse intraveneuze antihypertensiva zou onderzocht kunnen worden, daarbij rekening houdend met de diverse behandelindicaties en wellicht ook het gebruik van orale anti hypertensiva als 2^e of 3^e medicijn. Verder onderzoek kan uitwijzen of er duidelijke verschillen zijn ten aanzien van de effectiviteit van verschillende intraveneuze antihypertensieve middelen die gebruikt worden., Daarmee kan hopelijk een evidence based protocol worden opgesteld gericht op verschillende behandel mogelijkheden voor de behandeling van hypertensieve crisis bij kinderen.

Conclusie

Nitroprusside en nicardipine lijken grotendeels in andere patiëntengroepen te worden gebruikt als geneesmiddel van eerste keuze ter behandeling van hypertensieve crisis op de Intensive Care Kinderen. Beide hebben een verlagend effect op de bloeddruk, maar bij nicardipine is er vaker sprake van een onvoldoende therapeutisch effect in de beperkte groep kinderen waarbij het op de ICK wordt gebruikt. Meer onderzoek is nodig om te bepalen of nicardipine meerwaarde kan hebben in de behandeling van de hypertensieve crisis in andere patiëntengroep.

Dankwoord

Hierbij wil ik de gelegenheid nemen om dr. Hanneke Bakker te bedanken voor de waardevolle en inspirerende adviezen bij het tot stand komen van dit artikel.

Literatuurlijst

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M,

Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):1887-920.

2. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, Simões e Silva AC. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol*. 2011 Mar;26(3):441-7.

3. Patel NH, Romero SK, Kaelber DC. Evaluation and management of pediatric hypertensive crises: hypertensive urgency and hypertensive emergencies. *Open Access Emerg Med*. 2012 Sep 5;4:85-92. PMID: 27147865; PMCID: PMC4753979

4. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3):e20181739. Erratum for: *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3): PMID: 30177515

5. Wu HP, Yang WC, Wu YK, Zhao LL, Chen CY, Fu YC. Clinical significance of blood pressure ratios in hypertensive crisis in children. *Arch Dis Child*. 2012 Mar;97(3):200-5. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22241908.

6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277

7. Protocol behandeling ernstige hypertensie ICK

8. Kinderformularium
geneesmiddel/419/nitroprusside

9. Kinderformularium
geneesmiddel/416/nicardipine

10. Flynn JT, Mottes TA, Brophy PD, Kershaw DB, Smoyer WE, Bunchman TE. Intravenous nicardipine for treatment of severe hypertension in children. *J Pediatr*. 2001 Jul;139(1):38-43. PMID: 11445792.

11. Lushaj E, Hermesen JL, Nelson K, Amond K, Bogenschutz M, Arndt S, Wilhelm M, Anagnostopoulos PV. Nicardipine Is a Safe, Efficacious, and Cost-Effective Antihypertensive for Neonates and Young Infants Undergoing Cardiac

Surgery. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2022 May;13(3):341-345. PMID: 35446217.

12. Villarreal EG, Flores S, Kriz C, Iranpour N, Bronicki RA, Loomba RS. Sodium nitroprusside versus nicardipine for hypertension management after surgery: A systematic review and meta-analysis. J Card Surg. 2020 May;35(5):1021-1028. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32176355

13. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277

14. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. Pediatr Nephrol. 2009 Jun;24(6):1101-12. Epub 2008 Oct 7. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2012 Mar;27(3):503-4. Dosage article in article text. PMID: 18839219.

14. Bertazza Partigiani N, Spagnol R, Di Michele L, Santini M, Grotto B, Sartori A, Zamperetti E, Nosadini M, Meneghesso D. Management of Hypertensive Crises in Children: A Review of the Recent Literature. Front Pediatr. 2022 Apr 15;10:880678. PMID: 35498798; PMCID: PMC9051430

Tabel 3: Bloeddruk jongens naar leeftijd en lengte ⁽²⁾

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg								DBP, mm Hg							
		Percentile of Height								Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
1	50th	80	81	83	85	87	88	89		34	35	36	37	38	39	39	
	90th	94	95	97	99	100	102	103		49	50	51	52	53	53	54	
	95th	98	99	101	103	104	106	106		54	54	55	56	57	58	58	
	99th	105	106	108	110	112	113	114		61	62	63	64	65	66	66	
2	50th	84	85	87	88	90	92	92		39	40	41	42	43	44	44	
	90th	97	99	100	102	104	105	106		54	55	56	57	58	58	59	
	95th	101	102	104	106	108	109	110		59	59	60	61	62	63	63	
	99th	109	110	111	113	115	117	117		66	67	68	69	70	71	71	
3	50th	86	87	89	91	93	94	95		44	44	45	46	47	48	48	
	90th	100	101	103	105	107	108	109		59	59	60	61	62	63	63	
	95th	104	105	107	109	110	112	113		63	63	64	65	66	67	67	
	99th	111	112	114	116	118	119	120		71	71	72	73	74	75	75	
4	50th	88	89	91	93	95	96	97		47	48	49	50	51	51	52	
	90th	102	103	105	107	109	110	111		62	63	64	65	66	66	67	
	95th	106	107	109	111	112	114	115		66	67	68	69	70	71	71	
	99th	113	114	116	118	120	121	122		74	75	76	77	78	78	79	
5	50th	90	91	93	95	96	98	98		50	51	52	53	54	55	55	
	90th	104	105	106	108	110	111	112		65	66	67	68	69	69	70	
	95th	108	109	110	112	114	115	116		69	70	71	72	73	74	74	
	99th	115	116	118	120	121	123	123		77	78	79	80	81	81	82	
6	50th	91	92	94	96	98	99	100		53	53	54	55	56	57	57	
	90th	105	106	108	110	111	113	113		68	68	69	70	71	72	72	
	95th	109	110	112	114	115	117	117		72	72	73	74	75	76	76	
	99th	116	117	119	121	123	124	125		80	80	81	82	83	84	84	
7	50th	92	94	95	97	99	100	101		55	55	56	57	58	59	59	
	90th	106	107	109	111	113	114	115		70	70	71	72	73	74	74	
	95th	110	111	113	115	117	118	119		74	74	75	76	77	78	78	
	99th	117	118	120	122	124	125	126		82	82	83	84	85	86	86	
8	50th	94	95	97	99	100	102	102		56	57	58	59	60	60	61	
	90th	107	109	110	112	114	115	116		71	72	72	73	74	75	76	
	95th	111	112	114	116	118	119	120		75	76	77	78	79	79	80	
	99th	119	120	122	123	125	127	127		83	84	85	86	87	87	88	
9	50th	95	96	98	100	102	103	104		57	58	59	60	61	61	62	
	90th	109	110	112	114	115	117	118		72	73	74	75	76	76	77	
	95th	113	114	116	118	119	121	121		76	77	78	79	80	81	81	
	99th	120	121	123	125	127	128	129		84	85	86	87	88	88	89	
10	50th	97	98	100	102	103	105	106		58	59	60	61	61	62	63	
	90th	111	112	114	115	117	119	119		73	73	74	75	76	77	78	
	95th	115	116	117	119	121	122	123		77	78	79	80	81	81	82	
	99th	122	123	125	127	128	130	130		85	86	86	88	88	89	90	
11	50th	99	100	102	104	105	107	107		59	59	60	61	62	63	63	
	90th	113	114	115	117	119	120	121		74	74	75	76	77	78	78	
	95th	117	118	119	121	123	124	125		78	78	79	80	81	82	82	
	99th	124	125	127	129	130	132	132		86	86	87	88	89	90	90	
12	50th	101	102	104	106	108	109	110		59	60	61	62	63	63	64	
	90th	115	116	118	120	121	123	123		74	75	75	76	77	78	79	
	95th	119	120	122	123	125	127	127		78	79	80	81	82	82	83	
	99th	126	127	129	131	133	134	135		86	87	88	89	90	90	91	
13	50th	104	105	106	108	110	111	112		60	60	61	62	63	64	64	
	90th	117	118	120	122	124	125	126		75	75	76	77	78	79	79	
	95th	121	122	124	126	128	129	130		79	79	80	81	82	83	83	
	99th	128	130	131	133	135	136	137		87	87	88	89	90	91	91	
14	50th	106	107	109	111	113	114	115		60	61	62	63	64	65	65	
	90th	120	121	123	125	126	128	128		75	76	77	78	79	79	80	
	95th	124	125	127	128	130	132	132		80	80	81	82	83	84	84	
	99th	131	132	134	136	138	139	140		87	88	89	90	91	92	92	
15	50th	109	110	112	113	115	117	117		61	62	63	64	65	66	66	
	90th	122	124	125	127	129	130	131		76	77	78	79	80	80	81	
	95th	126	127	129	131	133	134	135		81	81	82	83	84	85	85	
	99th	134	135	136	138	140	142	142		88	89	90	91	92	93	93	
16	50th	111	112	114	116	118	119	120		63	63	64	65	66	67	67	
	90th	125	126	128	130	131	133	134		78	78	79	80	81	82	82	
	95th	129	130	132	134	135	137	137		82	83	83	84	85	86	87	
	99th	136	137	139	141	143	144	145		90	90	91	92	93	94	94	
17	50th	114	115	116	118	120	121	122		65	66	66	67	68	69	70	
	90th	127	128	130	132	134	135	136		80	80	81	82	83	84	84	
	95th	131	132	134	136	138	139	140		84	85	86	87	87	88	89	
	99th	139	140	141	143	145	146	147		92	93	93	94	95	96	97	

Tabel 4: bloeddruk meisjes naar leeftijd en lengte ⁽²⁾

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg								DBP, mm Hg							
		Percentile of Height								Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
1	50th	83	84	85	86	88	89	90		38	39	39	40	41	41	42	
	90th	97	97	98	100	101	102	103		52	53	53	54	55	55	56	
	95th	100	101	102	104	105	106	107		56	57	57	58	59	59	60	
	99th	108	108	109	111	112	113	114		64	64	65	65	66	67	67	
2	50th	85	85	87	88	89	91	91		43	44	44	45	46	46	47	
	90th	98	99	100	101	103	104	105		57	58	58	59	60	61	61	
	95th	102	103	104	105	107	108	109		61	62	62	63	64	65	65	
	99th	109	110	111	112	114	115	116		69	69	70	70	71	72	72	
3	50th	86	87	88	89	91	92	93		47	48	48	49	50	50	51	
	90th	100	100	102	103	104	106	106		61	62	62	63	64	64	65	
	95th	104	104	105	107	108	109	110		65	66	66	67	68	68	69	
	99th	111	111	113	114	115	116	117		73	73	74	74	75	76	76	
4	50th	88	88	90	91	92	94	94		50	50	51	52	52	53	54	
	90th	101	102	103	104	106	107	108		64	64	65	66	67	67	68	
	95th	105	106	107	108	110	111	112		68	68	69	70	71	71	72	
	99th	112	113	114	115	117	118	119		76	76	76	77	78	79	79	
5	50th	89	90	91	93	94	95	96		52	53	53	54	55	55	56	
	90th	103	103	105	106	107	109	109		66	67	67	68	69	69	70	
	95th	107	107	108	110	111	112	113		70	71	71	72	73	73	74	
	99th	114	114	116	117	118	120	120		78	78	79	79	80	81	81	
6	50th	91	92	93	94	96	97	98		54	54	55	56	56	57	58	
	90th	104	105	106	108	109	110	111		68	68	69	70	70	71	72	
	95th	108	109	110	111	113	114	115		72	72	73	74	74	75	76	
	99th	115	116	117	119	120	121	122		80	80	80	81	82	83	83	
7	50th	93	93	95	96	97	99	99		55	56	56	57	58	58	59	
	90th	106	107	108	109	111	112	113		69	70	70	71	72	72	73	
	95th	110	111	112	113	115	116	116		73	74	74	75	76	76	77	
	99th	117	118	119	120	122	123	124		81	81	82	82	83	84	84	
8	50th	95	95	96	98	99	100	101		57	57	57	58	59	60	60	
	90th	108	109	110	111	113	114	114		71	71	71	72	73	74	74	
	95th	112	112	114	115	116	118	118		75	75	75	76	77	78	78	
	99th	119	120	121	122	123	125	125		82	82	83	83	84	85	86	
9	50th	96	97	98	100	101	102	103		58	58	58	59	60	61	61	
	90th	110	110	112	113	114	116	116		72	72	72	73	74	75	75	
	95th	114	114	115	117	118	119	120		76	76	76	77	78	79	79	
	99th	121	121	123	124	125	127	127		83	83	84	84	85	86	87	
10	50th	98	99	100	102	103	104	105		59	59	59	60	61	62	62	
	90th	112	112	114	115	116	118	118		73	73	73	74	75	76	76	
	95th	116	116	117	119	120	121	122		77	77	77	78	79	80	80	
	99th	123	123	125	126	127	129	129		84	84	85	86	86	87	88	
11	50th	100	101	102	103	105	106	107		60	60	60	61	62	63	63	
	90th	114	114	116	117	118	119	120		74	74	74	75	76	77	77	
	95th	118	118	119	121	122	123	124		78	78	78	79	80	81	81	
	99th	125	125	126	128	129	130	131		85	85	86	87	87	88	89	
12	50th	102	103	104	105	107	108	109		61	61	61	62	63	64	64	
	90th	116	116	117	119	120	121	122		75	75	75	76	77	78	78	
	95th	119	120	121	123	124	125	126		79	79	79	80	81	82	82	
	99th	127	127	128	130	131	132	133		86	86	87	88	88	89	90	
13	50th	104	105	106	107	109	110	110		62	62	62	63	64	65	65	
	90th	117	118	119	121	122	123	124		76	76	76	77	78	79	79	
	95th	121	122	123	124	126	127	128		80	80	80	81	82	83	83	
	99th	128	129	130	132	133	134	135		87	87	88	89	89	90	91	
14	50th	106	106	107	109	110	111	112		63	63	63	64	65	66	66	
	90th	119	120	121	122	124	125	125		77	77	77	78	79	80	80	
	95th	123	123	125	126	127	129	129		81	81	81	82	83	84	84	
	99th	130	131	132	133	135	136	136		88	88	89	90	90	91	92	
15	50th	107	108	109	110	111	113	113		64	64	64	65	66	67	67	
	90th	120	121	122	123	125	126	127		78	78	78	79	80	81	81	
	95th	124	125	126	127	129	130	131		82	82	82	83	84	85	85	
	99th	131	132	133	134	136	137	138		89	89	90	91	91	92	93	
16	50th	108	108	110	111	112	114	114		64	64	65	66	66	67	68	
	90th	121	122	123	124	126	127	128		78	78	79	80	81	81	82	
	95th	125	126	127	128	130	131	132		82	82	83	84	85	85	86	
	99th	132	133	134	135	137	138	139		90	90	90	91	92	93	93	
17	50th	108	109	110	111	113	114	115		64	65	65	66	67	67	68	
	90th	122	122	123	125	126	127	128		78	79	79	80	81	81	82	
	95th	125	126	127	129	130	131	132		82	83	83	84	85	85	86	
	99th	133	133	134	136	137	138	139		90	90	91	91	92	93	93	

Klinische presentatie van ernstige hypertensie:

Toevalsbevinding;

- Cardiaal: Hartkloppingen, souffle, tekenen van hartfalen, acuut myocardischemie, aortadissectie
- Pulmonaal: Dyspnoe bij longoedeem
- Neurologisch: Hoofdpijn, braken, lethargie
- Acute hypertensieve encefalopathie, mogelijk met convulsies
- Cerebrovasculair accident
- N. facialis parese
- Slechte visus bij papiloedeem
- Overig: Voedingsproblemen en failure to thrive
- Acuut nierfalen
- Microangiopathische hemolytische anemie
- Neusbloedingen

Klinische evaluatie van bewezen hypertensie:

Zie ook werkboek kindernefrologie, tabel 23.4, p189. Deze tabel is bedoeld voor analyse in de acute fase, voor mildere en chronische hypertensie kan ook andere diagnostiek geïndiceerd zijn.

Evaluatie	Test of procedure	Doel
Evaluatie oorzaken	Anamnese en lichamelijk onderzoek, bv syndromaal uiterlijk, hartgeruis, palpabele nieren. Bloeddruk aan alle extremiteiten.	Aanwijzingen voor bepaalde oorzaak
	Ureum, kreatinine, electrolyten, urinesediment en kweek	Nierpathologie en chronische pyelonefritis/nierinsufficiëntie
	Volledig bloedbeeld	Anemie, passend bij chronische nierziekte
	Echo nieren	Congenitale afwijkingen, littekens etc.
	<i>Screening drugs of medicatie:</i> Drugs: amfetamines, cocaine, coffeine, XTC, LSD <i>Medicatie:</i> Steroiden, thyreomimetica (bv levothyroxine), triptanen (bv sumatriptan), stimulantia (bv methylfenidaat voor ADHD)	Oorzaak hypertensie

Evaluatie comorbiditeit	Nuchter lipidenspectrum en glucose	Aanwijzingen voor metabole afwijkingen
	MRI cerebrum	Posterior Reversibel Encefalitis Syndroom (PRES) beeld
Evaluatie orgaanschade	X-thorax / Echocardiogram	Linker ventrikel hypertrofie (LVH)
	Evaluatie oogarts	Vaatafwijkingen van de retina
Aanvullend onderzoek op indicatie	Plasma renine- en aldosteron concentratie	Laag renine suggestief voor mineralocorticoïde gerelateerde ziekte / Monogene hypertensie Hoog renine suggestief voor nierarteriestenose
	• Renovasculaire beeldvorming • scintigrafie • echo doppler • CT angio • MRA • Angiografie (gouden standaard)	Renovasculaire ziekten
	Plasma en urine steroïden	Steroïde afhankelijke hypertensie
	Plasma en urine catecholamines	Catecholamine afhankelijke hypertensie
	Schildklierfunctie	Hyperthyreoïdie

LVH is een indicatie voor intensievere antihypertensieve onderhoudsbehandeling. Zowel retina afwijkingen als LVH komen vaak voor, bij 30-50% van de patiënten, en zijn reversibel.

Indicaties behandeling conform dit protocol:

- Symptomatische hypertensie
- Secundaire hypertensie, met name fase 2
- Hypertensie na hartchirurgie

Behandeling:

Opbouw van de intraveneuze behandeling:

Doel: Hypertensieve emergency moet intraveneus worden behandeld met een middel wat gecontroleerd de bloeddruk verlagen.

Gedurende de eerste 8 uur bloeddruk met $\leq 25\%$ van het verschil tussen de actuele en de streefbloeddruk laten dalen, daarna bloeddruk langzaam verder laten dalen met 25% in de volgende 8-12 uur en de laatste 50% in de volgende 24 uur.

Risico: Bij een patiënt met chronische hypertensie verandert de cerebrale autoregulatie van de perfusie, te snel dalen van de bloeddruk kan daarom ischemische infarcten door onder-perfusie geven.

Streefwaarde: streven naar bloeddruk tussen 50^e en 90^e percentiel.

Start met de laagste dosering van een titreerbaar intraveneus middel, optitreren tot gewenste bloeddruk. Mits maximale dosering van het betreffende middel onvoldoende werkt, tweede middel starten. Na het effectief verlagen van de bloeddruk met een intraveneus middel, kan orale medicatie worden opgebouwd met een overlap tussen het intraveneuze en orale middel. Consulteer hierbij ook de dienstdoende nefroloog.

Er is geen standaard behandeling voor hypertensie, behandeling moet zo mogelijk worden aangepast aan het onderliggend lijden. Bij emergency hypertensie is acute behandeling echter de eerste stap voor het zoeken naar de oorzaak. Er is geen goed vergelijkend onderzoek gedaan tussen onderstaande middelen. Middelen staan naar volgorde van voorkeur, gebaseerd op expert opinion. (zie ook stroomdiagram en beschrijving onder de tabel)

Keuze	Medicatie	Type	Dosering	Toegangsweg	Opmerkingen
1	Nitroprusside	Vasodilatator arterioli en venuli	0.5-8 ug/kg/min, overweeg bij 5 ug/kg/min toevoeging ander middel (keuze 2)	Iv continu	Thiocynaat bepalen bij gebruik >72u of bij hoge dosering of nierfalen
2	Nicardipine i.v.	Calciumkanaal blocker	<1 mnd: 0.5-2 mcg/kg/min >1 mnd: 15ug/kg in 10 min, daarna 0.5-3 ug/kg/min	Iv continu	Kan reflaxtachycardie geven
3	Labetalol	α - en β -blocker	>1 jr: Iv 0.5-3.0 mg/kg/u Oraal 3mg/kg/d in 2 a 3 dd, tot 10mg/kg/d	Iv continu, oraal	Relatieve contra-indicaties astma en hartfalen
4	Esmolol	β -blocker (dus met name geschikt bij hypertensie door (status na) coarctatio aortae)	>1 mnd: 500ug in 1-2min, daarna start 100ug/kg/min, ophogen met 50-100ug/kg/min tot maximaal 1000ug/kg/min	Iv, continu	Zeer kortwerkend, kan bradycardie geven, geeft matige bloeddrukverlaging. Plots staken kan ernstige rebound hypertensie geven

Nitroprusside:

Werking: directe vasodilatator van zowel arteriolen als venen. Het wordt omgezet tot stikstof (NO) en heeft zo zijn werking. Het verlaagt zowel preload als afterload.

Werkt binnen 1-2 minuten, plasma halfwaardetijd van <10 min.

Bijwerkingen: Tachyphylaxie waarvoor noodzaak tot staken. Potentieel verhoging cerebrale bloedflow en daarmee intracraniele druk. Cyanidestapeling door omzetting van nitroprusside naar cyanide en thiocynaat. Klinische verschijnselen: braken, hoofdpijn, hypotensie, delier, psychose, zwakte, spierspasmen, tachypneu, tachycardie, tinnitus, metabole acidose, coma. Bij klachten kan een spiegelbepaling van thiocynaat worden gedaan, echter het klinisch verband is niet erg groot (thiocynaat max 60 mg/l), bij verdenking intoxicatie behandeling starten (cyanidespiegels worden niet meer bepaald). Risico op toxiciteit treedt op na 72u, maar bij hoge dosis (5mcg/kg/min) of bij nierfalen dient al na 24-48u een spiegelbepaling te worden gedaan.

Behandeling met Na-thiosulfaat 25% en vitamine B12. Na-thiosulfaat 25% dosering 500mg/kg (=2ml/kg), in 15 minuten, zo nodig halve dosis nogmaals herhalen. Vitamine B12 (hydroxocobalamin) 70mg/kg in 15 min iv, max dosering 5g, zo nodig nogmaals herhalen.(5,6)

Nicardipine:

Werking: tweede generatie calciumkanaal-blocker, selectief vasculair effect met sterke cerebrale en coronaire vasodilatatie. Effectief en goed verdragen. Werking iv binnen 1 minuut, piekeffect 2-5 minuten, halfwaardetijd 10 min. Klaring waarschijnlijk verminderd bij zeer ernstig nier- of leverfalen. Bij goed effect over op oraal amlodipine 1dd 0,1-0,2 mg/kg.

Bijwerkingen: flebitis, milde tachycardie, potentieel verhoging cerebrale bloedflow en daarmee intracraniele druk, perifeer oedeem.

Labetalol:

Werking: gecombineerde α_1 en β blocker. Door α_1 werking geeft het vasodilatatie, deze is met name verantwoordelijk voor de bloeddrukverlaging.

Kan zowel oraal als iv gegeven worden. Dosis iv labetalol geeft effect na 2-5min, piek bij 5-15min, tot 2-4uur. Orale dosering is 4x hoger dan iv dosering behoudens kinderen <6 maanden, daarvoor is de dosering 2x hoger. α - β ratio van orale middel is 1:3, iv is 1:7.

Bijwerkingen: bradycardie en bronchospasme, AV-block. Gecontra-indiceerd bij acuut linker hartfalen en astma.

Esmolol:

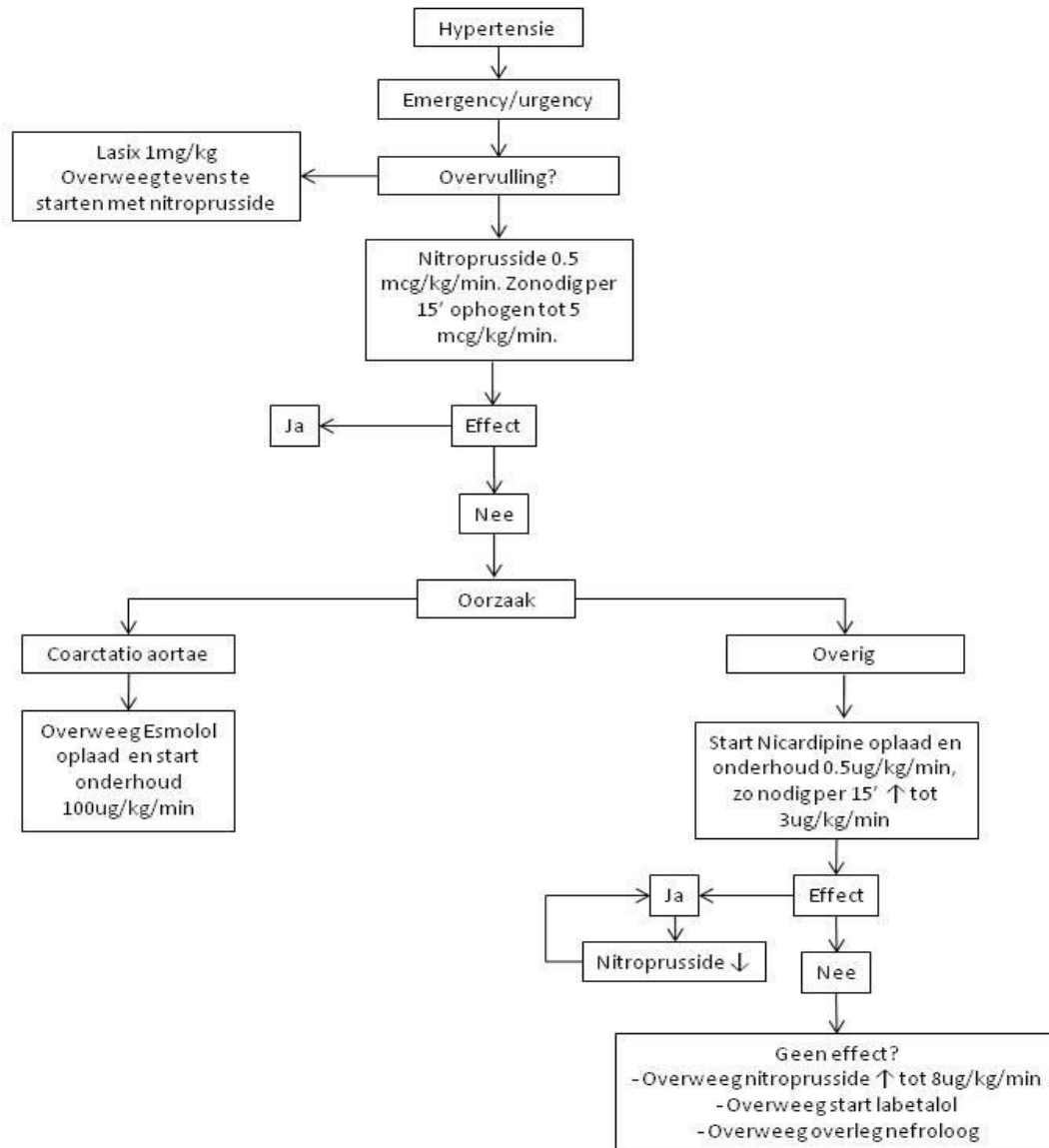
Werking: zeer kortwerkende cardioselectieve β -1 blocker, dus bloeddrukverlagend effect door verminderde cardiac output. Werkt binnen 1 minuut, piek na 6-10 min, verdwijnen effect na 15-30 min. Onafhankelijk van hepatisch en renaal metabolisme, dus daarmee geschikt voor multiorgaanfalen. Erg geschikt voor behandeling van hypertensie bij (status na) coarctatio aorta en tijdens operaties.(7)

Bijwerkingen: geen effect op cerebrale bloedflow, gecontra-indiceerd bij obstructief longlijden zoals astma, cardiale geleidingsstoornissen en hartfalen.

PAS OP: De esmolol / Brevibloc injectievloeistof (concentraat) 250 mg/ml ampullen bevatten 259 mg/ml aan propyleenglycol (PG). De regulier gebruikte esmolol ampullen 100mg=10ml (dus 10mg/ml) bevatten geen propyleenglycol en hebben dus de voorkeur. Alleen bij een vochtbeperking en hogere dosering moet men dus uitwijken naar esmolol 250mg/ml. In KIS staat dat deze concentratie moet worden doorverdund tot 10mg/ml, waarbij er dus geen winst in het totaal vocht is. Het mag echter ook worden doorverdund tot 20mg/ml, zoals in PDMS staat.

Geadviseerd is een maximale dagelijkse belasting voor zowel oraal als parenteraal van 400 mg/kg voor volwassenen en 200 mg/kg aan PG voor kinderen. Bekende bijwerkingen van PG zijn hyperosmolaliteit, hemolyse, cardiale arrhythmieën, convulsies, coma en agitatie. Het klinisch beeld komt overeen met sepsis en 'systemic inflammatory response syndrome' met de verschijnselen metabole (lactaat) acidose, hypotensie en orgaan falen. PG intoxicatie is een potentieel levensbedreigende situatie. Klinische afwijkingen worden geconstateerd bij hoge PG concentraties (1040-1440 mg/l). Metabole afwijkingen worden gezien bij een wat lagere PG concentratie (580-1270mg/l). De halfwaardetijd van PG is bij jonge kinderen minimaal driemaal korter. Door het mogelijk versnelde PG metabolisme bij jonge kinderen wordt er in deze groep patiënten sneller een metabole acidose waargenomen. (9) Laboratorium Erasmus MC kan de concentratie propyleenglycol in plasma meten. Bij verdenking intoxicatie danwel noodzaak tot geven van hogere belasting van PG dan geadviseerd, kunnen dus spiegels worden bepaald.

Bij onvoldoende effect van bovenstaande middelen dient overleg met de dienstdoende nefroloog plaats te vinden, te overwegen valt: clonidine, isradipine en minoxidil, maar deze laatste zijn niet standaard beschikbaar in de apotheek. Deze therapieën vallen buiten het kader van dit protocol. Ook is dit protocol niet van toepassing op perioperatieve behandeling van patiënten met een feochromocytoom. De behandeling van hypertensie na de acute fase valt ook buiten het kader van dit protocol en is afhankelijk van de onderliggende oorzaak, zie ook werkboek kindernefrologie tabel 23.6, p193. Ook hiervoor dient overleg met de dienstdoende nefroloog plaats te vinden.



Literatuur:

1. Report of the second task force on blood pressure control in children – 1987. Pediatrics January 1987 79(1)1-25
2. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics August 2004 114(2)555-575
3. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. Pediatr Nephrol 2009 24(6);1101-1112
4. Patel HP, Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. Curr Opin Pediatr 2005 17(2);210-214
5. Thomas C, Svehla L, Moffett BS. Sodium nitroprusside induced cyanide toxicity in pediatric patients. Expert Opin Drugs Saf September 2009 8(5)599-602
6. Geller RJ, Barthold C, Saiers JA, et al. Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management and unmet needs. Pediatrics November 2006 118(5)2146-58
7. Tabbutt S, Nicolson SC, Adamson PC, et al. The safety, efficacy and pharmacokinetics of esmolol for blood pressure control immediately after repair of coarctation of the aorta in infants and children: a multicenter, double-blind, randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg August 2008 136(2)321-8
8. Helfaer MA, Nichols DG. Roger's Handbook of Pediatric Intensive Care. Fourth edition 2009 645-650
9. Europese richtlijn 'Excipients in the Lab

Bijlage 2

De functie Intensive Care Practitioner, uitstroomprofiel Circulatie, PICU

Binnen de Intensive Care Kinderen van het Erasmus MC Sophia zijn inmiddels 3 practitioners actief werkzaam; dit zijn Ventilation en Renal Practitioners. Daarnaast zijn er 4 verpleegkundig specialisten. In september 2022 zijn drie Intensive Care Practitioner 's met uitstroomprofiel Circulation PICU gestart met de opleiding, Ventilation Practitioner en een Neural Practitioner. De Practitioner heeft een advies- en scholingsfunctie naar het multidisciplinaire team. Daarnaast behoort de practitioner actief de eigen deskundigheid en die van studenten, collega's en andere betrokken in zowel zijn eigen instelling als binnen de gezondheidszorg te bevorderen. Ook hebben zij een belangrijke functie bij de implementatie, instructie en vaardigheidstraining van nieuwe apparatuur op de Intensive Care. Het verzorgen en het up-to-date houden van de verschillende protocollen met betrekking tot de circulatie behoort tevens tot het taken pakket. Het functieprofiel voor PICU Practitioners is in ontwikkeling. De practitioner is door zijn expertise een verbindende factor in het onderwijs waarbij zowel de focus op het medisch- als verpleegkundig domein ligt. Als Circulation Practitioner wil ik mij specifiek richten op het onderwijs van circulatie en post-cardio chirurgische zorg waarbij ik door middel van specifieke tools zoals covenant, profchecks en proeve van bekwaamheid het basisniveau en de specifiek excellente zorg op dit gebied van het team wil verhogen.

Als Circulation Practitioner streef ik naar het verbeteren van de professionele standaard, de kwaliteit van het multidisciplinaire zorgteam en de kwaliteit van zorg. Ik toon hierbij leiderschap, zowel in de patiëntenzorg als het verder professionaliseren van het verpleegkundig team.

“De functie van Circulation Practitioner op de ICK zie ik als een verbindende factor tussen het verpleegkundig- en medisch team in het streven naar optimaliseren van de kwaliteit van zorg, evidence based werken voor de brede populatie van patiënten die behandeld worden op de IC Kinderen.”

Mijn missie is om door innovatie, onderwijs, onderzoek collega's te inspireren en stimuleren om de kennis op het gebied van circulatie en cardiologie te optimaliseren, en de kwaliteit van zorg op de ICK te verbeteren. Stilstaan is achteruitgang, dus door een proactieve houding, moet de IC verpleegkundige gestimuleerd worden tot klinisch redeneren en tot verdieping in zijn of haar vakgebied.

Gewenste positie van een Circulation Practitioner op de ICK

De practitioner op de ICK wordt gefaciliteerd met 1 ingeplande practitioner dag per week, per practitioner. Invulling van die dagen zal verdeeld worden in kantoor dagen en dagen op de werkvloer. Practitioners dagen zullen ook nodig zijn om eigen kennis op peil te houden, zelf onderwijs te volgen en congressen/ symposia te bezoeken. Het is cruciaal voor een practitioner om een deel uit te maken van het team en makkelijk benaderbaar te zijn. Draagvlak creëren en behouden binnen het gehele team is van belang voor succes van toekomstige projecten en innovaties. Streven is dat aanwezigheid van de circulation practitioner op de werkvloer wordt erkend als meerwaarde voor het gehele ICK team, medisch en verpleegkundig, met als doel het verhogen van kennis en kwaliteit van zorg op het gebied van circulatie.

1. Onderwijs

De Intensive Care Practitioners nemen verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en continuïteit ten aanzien van de uitvoering van het zorgproces van de patiënt met circulatoire en/of hemodynamische problematiek. Kennis vergroten en deskundigheidsbevordering zal tot stand komen door scholing in de vorm van jaarlijks opgezet onderwijsplan met CRM trainingen, klinische lessen, casusbespreking, e-leringen, scenario trainingen en profchecks binnen de Intensive Care Kinderen. Onderwijs heeft als doel de kennis van de verpleegkundige te optimaliseren op het gebied van anatomie en fysiologie, hemodynamische ondersteuning doormiddel van mechanische apparatuur zoals ECMO, VAD en externe en interne pacemaker/ICD. De patiënten populatie op de ICK is breed, hetgeen het mogelijk maakt voor de CP'er zich toe te spitsen tot een specifiek aandachtsgebied. Denk hierbij aan cardio chirurgische patiënten met aangeboren hartafwijkingen, patiënten met verschillende vormen shock of neonatale chirurgische patiënten.

2. Coaching en Begeleiding

De practitioner houdt zijn eigen kennis en kunde op peil, heeft hierin een voorbeeldfunctie, en weet daardoor collega's op de werkvloer enthousiasmeren om gezette doelen te behalen, evalueren en aan te passen.

Practitioners zijn onderdeel van het team die multidisciplinair werken en netwerken met als doel om kennis te vergroten en behandelprotocollen te evalueren en te verbeteren. Deskundigheidsbevordering van collega's doormiddel van bedside-teaching.

De practitioner maakt een leermoment van casus besprekingen, met basis anatomie en fysiologie. Tijdens jaarlijkse bijscholing momenten heeft de practitioner een prominente rol, niet alleen op de ICK maar ook op de Medium Care (KTC) op het opleidingsinstituut van het Erasmus MC aan MC, HC en IC studenten.

3. Management

Practitioner is op het gebied van circulatie de manager, draagt samen met de kinderintensivist verantwoordelijkheid over de behandelingsstrategie van de patiënt. De practitioner neemt een proactieve houding aan om zichzelf verder te ontwikkelen, en te participeren in Practitioners Nederland om expertise te delen en eigen netwerk te vergroten. Door het bijwonen van nationale en internationale congressen en symposia blijft de practitioner op de hoogte van de nieuwe ontwikkelingen, onderzoeken en behandelingen.

4. Innovatie en implementatie

Practitioner is het aanspreekpunt voor iedereen, heeft een innovatieve en signalerende functie binnen het team en draagt zorg voor het aanpassen up to date houden van protocollen, de introductie en het implementeren ervan en ook de terugkoppeling naar het team. Innovatie is een van de taken waar de practitioner zich bezig houdt. Implementeren van nieuwe apparatuur, maar ook praktisch gericht en op zoek gaan naar passende oplossingen voor de werkvloer. Daarbij gebruik maken van kennis van andere ziekenhuizen en andere Intensive care's , creatieve oplossingen zoeken met Create4care en contacten onderhouden. Samen zoeken naar oplossingen met technische opleidingen en enthousiaste studenten.

5. Samenwerking

De practitioner ziet samenwerking als prioriteit, met anderen practitioners Erasmus breed om de uitwisseling van kennis te bevorderen, gezamenlijk symposia en masterclasses te organiseren. Dit biedt ook de mogelijkheid om een netwerk op te bouwen met collega's uit het vakgebied vanuit andere ziekenhuizen en op deze manier kan ik kennis opdoen van anderen. Binnen het Erasmus MC is er stuurgroep samengesteld om de landelijke practitioner dag van 2024 te organiseren, en daar ben ik onderdeel van.

6. Onderzoek

Onderzoek is een van onze speerpunten en onderzoek is onlosmakend verbonden met de functie van Practitioner. Het initiëren en deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek, gebruiken van literatuur en de vertaling hierbij naar aanbevelingen in de praktijk is belangrijk in de complexe casussen die zich voordoen op de ICK. De wijze van behandeling kun je evidence based onderbouwen. Dit op micro-, macro- en meso niveau om een bijdrage te leveren aan verbetering van kwaliteit van zorg. Op de ICK wordt veel onderzoek gedaan en daar moet practitioner zijn plek nog vinden.

Gewenste situatie binnen 3 jaar

De Intensive care practitioner zal dagelijks een waardevolle aanvulling zijn op de ICK, het functieprofiel is geschreven en de practitioners hebben een prominente rol in de professionalisering. Practitioners zijn laagdrempelig te benaderen, maken onderdeel bij de besluitvoering met betrekking tot kwaliteitsbevordering van de patiëntenzorg. Tegelijkertijd houdt de practitioner een prominente plek in het team, zij blijft zichtbaar en is aanwezig bij overlegmomenten. De practitioner profileert zich, draagt zijn kennis en kunde uit en inspireert collega's tot het zoeken van verdieping.

In de ideale situatie worden de komende jaren meer IC practitioners opgeleid, zodat taken en verantwoordelijkheden kunnen worden verdeeld. Daardoor kan er tevens meer en meer verdieping worden gezocht in het specifieke aandachtspunt in dit bijzondere en interessante vak.

Het komende jaar zal de practitioner zicht meer profileren, waardoor zij onmisbaar zal gaan worden. Samen met de praktijkopleiders, de Meco- onderwijs, de manager (met domein onderwijs) en de intensivisten (met cardiologie en circulatie) zal het onderwijsplan worden opgesteld en geoptimaliseerd. Door samen te werken met verpleegkundige wetenschappers, het verpleegkundig onderzoeksteam, de onderzoek coördinator, meco-patiëntenzorg, de verpleegkundig specialisten en de manager (met domein onderzoek) zal verpleegkundig onderzoek worden gewaarborgd en het onderzoeksplan geoptimaliseerd