

# Evaluatiestudie naar de implementatie van het argipressine-protocol

W.J. Kortleven<sup>1</sup>, Dr. A.F.J. de Bruin<sup>2</sup>, I. van de Pol<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Intensive care practitioner i.o., uitstroomprofiel circulatie en intensive care verpleegkundige

<sup>2</sup> Anesthesioloog-intensivist en medische begeleider

<sup>3</sup> Teamhoofd en verpleegkundig onderzoeker

## Samenvatting

**Achtergrond:** Distributieve shock is de meest voorkomende vorm van shock op de intensive care (ic) en heeft verschillende oorzaken waarvan sepsis de meest voorkomende is, hierna genoemd septische shock. De behandeling van een septische shock bestaat uit een combinatietherapie van volumetherapie en vasopressoren. Indien het effect van noradrenaline als vasopressor onvoldoende is wordt geadviseerd om te overwegen argipressine bij te starten. Het gebruik van argipressine in combinatie met noradrenaline werd in oktober 2021 geïntroduceerd op de ic van het St. Antonius Ziekenhuis (SAZ). Er heeft tot nu toe geen evaluatie van de implementatie plaatsgevonden.

**Methode:** Het betreft een single-center retrospectief dossieronderzoek in het SAZ, gecombineerd met een enquête onder de zorgprofessionals werkzaam op de ic. De populatie van het dossieronderzoek bestaat uit ic patiënten met de diagnose 'septische shock' in de periode tussen oktober 2021 en oktober 2022. De primaire uitkomsten hebben betrekking op de naleving van het protocol en de secundaire uitkomsten hebben betrekking op het kennis- en ervaringsniveau van de zorgprofessionals van het argipressine protocol.

**Resultaten:** Er is tijdens de onderzoeksperiode bij 64 patiënten op de ic argipressine toegediend. Er blijkt dat het grootste gedeelte van de patiënten (92.2%) argipressine niet op het startmoment conform het protocol krijgt toegediend. Het op- en afbouwen van argipressine gaat grotendeels (93%) conform het protocol. Uit de enquête blijkt dat de meeste verpleegkundigen aangeven voldoende kennis te hebben gehad bij de implementatie van argipressine. Bij de arts-assistenten en intensivisten geeft 70% aan voldoende voorbereid te zijn. Tevens weet het merendeel van de respondenten dat het argipressine protocol bestaat, geeft aan dat het protocol vindbaar is, is bekend met de indicatie en heeft ervaring met het toedienen ervan.

**Conclusie:** Het argipressine-protocol lijkt voldoende geïmplementeerd, maar wordt niet altijd opgevolgd bij patiënten met een septische shock. Met name het startmoment van argipressine blijkt niet conform het protocol. Het op- en afbouwen van argipressine gaat wel grotendeels conform het protocol.

## Inleiding

Het St. Antonius Ziekenhuis (SAZ) is een topklinisch ziekenhuis met acht locaties verspreid over Midden-Nederland. De hoofdlocaties bevinden zich in Nieuwegein en Utrecht. Naast de algemene zorg, is het SAZ gespecialiseerd in hart-, vaat-, long- en kankerzorg. Op locatie Nieuwegein bevindt zich de afdeling intensive care (ic), welke momenteel twintig operationele bedden heeft. De intensive care is een gecombineerde afdeling met de medium care (6-8 operationele bedden). Aangezien op de medium care geen argipressine wordt toegediend is deze afdeling buiten beschouwing gelaten in dit onderzoek. Uit NICE gegevens blijkt dat in 2022 er in totaal 3288 patiënten werden opgenomen op de ic van het SAZ, waarvan bijna 70% wegens geplande, al dan niet spoedchirurgie. De resterende patiënten zijn opgenomen met diverse diagnoses, waaronder 4.3% van de patiënten met een diagnose sepsis. Dit lage percentage wordt veroorzaakt doordat de diagnose sepsis op de ic in het SAZ niet of nauwelijks wordt gebruikt. De primaire oorzaak zoals een pneumonie wordt geregistreerd en sepsis is de nevendiagnose. Daarnaast is het onbekend hoeveel patiënten gedurende hun opname een sepsis hebben ontwikkeld.

Uit een wereldwijde audit blijkt dat bijna 30% van de patiënten op de intensive care is opgenomen met een sepsis ofwel deze gedurende de opname heeft opgelopen [1]. Sepsis wordt beschreven als het levensbedreigend disfunctioneren van organen, veroorzaakt door een onregelde reactie van het lichaam op infecties [2]. Patiënten met een sepsis die opgenomen worden op de ic zijn vaak in shock. Shock is een levensbedreigend falen van de circulatie met daarbij een ontoereikende weefselperfusie [3].

Distributieve shock is de meest voorkomende vorm van shock op de ic en heeft verschillende oorzaken waarvan sepsis de meest voorkomende is, hierna genoemd septische shock [4]. Een septische shock leidt tot verstoringen in de macro- en microcirculatie. Dit hangt samen met een afgenomen systemische vaatweerstand, ongelijke verdeling van de cardiac output naar de organen en het onvermogen van weefsels om zuurstof te extraheren [5]. Hierdoor is septische shock één van de meest voorkomende oorzaken van mortaliteit op de intensive care [6, 7, 8]. Bij een septische shock kan er persisterende hypotensie ontstaan die

onvoldoende reageert op de ingezette therapie, ook wel een refractaire shock genoemd. Persisterende hypotensie wordt gedefinieerd als een mean arterial pressure (MAP) <65 mmHg en is geassocieerd met verhoogde mortaliteit en hogere inzet van nierfunctie vervangende therapie [9]. De behandeling van een septische shock bestaat uit een combinatietherapie van volumetherapie en vasopressoren. Volumetherapie wordt gegeven om de relatieve hypovolemie te compenseren, gecombineerd met een vasopressor om de systemische vaatweerstand te verhogen.

### **Vasopressine**

De groep van vasopressoren bestaat uit diverse medicamenten waaronder noradrenaline (alfa en bètareceptor stimulatie), argipressine en terlipressine (vasopressine-analogen). De indicatie voor terlipressine is een bloeding bij oesofagusvarices en het hepato-renaal syndroom en wordt daarom niet ingezet bij een septische shock. Volgens de surviving sepsis campaign richtlijn is noradrenaline de eerste keus voor het behandelen van een septische shock [11]. In de recente richtlijn voor de behandeling van sepsis van de Federatie Medisch Specialisten wordt dit ook benadrukt [12]. Indien het effect van noradrenaline onvoldoende is en de beoogde streeftensie niet wordt gehaald geven beide richtlijnen aan om te overwegen vasopressine toe te voegen aan de behandeling. Argipressine is de vorm van vasopressine die van nature bij mensen in het lichaam voorkomt, ook wel antidiuretisch hormoon genoemd. Het wordt geproduceerd in de hypothalamus, waarna de hypofyse zorgt voor de afgifte in de circulatie. Vasopressine bindt zich aan V1a, V2 en V1b receptoren. Dit leidt tot vasoconstrictie, een toegenomen permeabiliteit van het epitheel membraan voor water waardoor er meer terugresorptie van water plaatsvindt en een toename van cortisol en uitscheiding van insuline. Met name de vasoconstrictie en terugresorptie van water kunnen leiden tot een hogere bloeddruk [5, 10]. Meerdere onderzoeken, waarvan deels recent, laten zien dat het toedienen van argipressine al dan niet naast noradrenaline ten opzichte van alleen noradrenaline geen verschil in mortaliteit geeft [7, 13]. Desondanks worden er wel potentiële verschillen aangetoond, ten gunste van argipressine, in de reductie van nierfunctie vervangende therapie, afname in het ontstaan van aritmieën en verbetering van de microcirculatie [14, 15, 16].

### **Protocol**

Het gebruik van argipressine in combinatie met noradrenaline werd in oktober 2021 geïntroduceerd op de intensive care van het SAZ. Na akkoord van de intensivistengroep en het opstellen van het protocol (bijlage 1) hebben alle arts-assistenten en verpleegkundigen uitleg gekregen middels een onderwijsmoment en continue toegang tot een videocollege. In dit college over argipressine is het volgende aan bod gekomen: de werking, bijwerkingen, indicatie, contra-indicatie en het juiste start- en stopmoment.

De indicatie om argipressine in te zetten is een refractaire hypotensie na septische shock bij volwassenen. Volgens het argipressine-protocol is er sprake van refractaire hypotensie als de gemiddelde arteriële bloeddruk niet op de doelwaarde kan worden gestabiliseerd, ondanks adequate volumesubstitutie en toepassing van catecholaminen (noradrenaline) en steroïden.

In het argipressine protocol is een flowchart opgenomen, welke bedoeld is als hulpmiddel om verschillende stappen te ondernemen alvorens argipressine te overwegen. Allereerst wordt vastgesteld of er sprake is van circulatoir falen en shock, te beoordelen aan de hand van hypotensie, tachycardie, hyperlactatemie >3.0 en oligurie. Vervolgens wordt getracht te differentiëren in het type shock. Indien sprake is van een distributieve shock worden een aantal stappen beschreven zoals optimalisatie van vullingsstatus, starten van inotropie, optimalisatie van DO<sub>2</sub> en VO<sub>2</sub> en start steroïden. Indien de ingezette therapie ontoereikend blijkt te zijn, is er sprake van een refractaire shock en kan vanaf een dosering noradrenaline van 0,44 µg/kg/min worden overwogen om argipressine toe te dienen.

De introductie van een nieuw geneesmiddel op een grote intensive care vraagt om duidelijke kaders, een goede introductie, scholing en motivatie. In dit geval werd naast de introductie van argipressine ook de benaderingswijze van de patiënt met een septische shock gewijzigd. Een succesvolle implementatie vraagt aanpassing en medewerking van het gehele team van zorgprofessionals. Bij de invoering van argipressine als toevoeging aan de behandeling van de patiënt met een septische shock was er sprake van scepsis onder sommige zorgprofessionals over de meerwaarde. Daarbij was er een verdeelde visie over de inzet van argipressine onder het behandelend team.

### **Probleemstelling**

Het is momenteel onduidelijk in hoeverre het argipressine-protocol voldoende bekend is onder het

verpleegkundig en medisch personeel. Daarnaast is onbekend of alle patiënten met de indicatie voor argipressine, namelijk refractaire septische shock, ook daadwerkelijk argipressine hebben toegediend gekregen en in welke mate het protocol wordt opgevolgd.

### **Doelstelling**

Dit onderzoek betreft een evaluatie van de implementatie van het argipressine-protocol op de intensive care van het St. Antonius Ziekenhuis. Het doel van dit onderzoek is te beoordelen of het protocol voldoende bekendheid heeft en toereikend is als ondersteuning voor het verpleegkundig en medisch personeel. Tevens wordt er retrospectief gekeken of alle patiënten met een septische shock sinds de implementatie argipressine hebben gekregen met de juiste starttijd en dosering.

### **Vraagstelling**

Is het argipressine protocol voldoende geïmplementeerd op de intensive care van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en wordt deze volgens afspraak opgevolgd?

De vraagstelling is opgesplitst in de volgende deelvragen:

\*Is het protocol toegepast bij alle patiënten met een refractaire septische shock na implementatie van het argipressine protocol?

\*Op welk moment is er argipressine gestart en is dat overeenkomend de werkwijze in het protocol?

\*Is de juiste dosering gebruikt en zijn de stappen voor op- en afbouwen gevolgd?

\*Is het argipressine-protocol voldoende bekend onder het verpleegkundig en medisch personeel?

## **Methode**

### **Onderzoeksetting**

Het betreft een single-center retrospectief dossieronderzoek in het SAZ, gecombineerd met een enquête onder de zorgprofessionals werkzaam op de intensive care. Het team van zorgprofessionals bestaat uit intensivisten, arts-assistenten, verpleegkundig specialisten en intensive care verpleegkundigen (in opleiding) en werkt in de praktijk met argipressine.

De populatie van het retrospectieve onderzoek bestaat uit intensive care patiënten met de diagnose 'septische shock' in de periode tussen oktober 2021 en oktober 2022. Exclusiecriteria is de patiënt jonger dan 18 jaar.

### **Uitkomsten**

De primaire uitkomsten hebben betrekking op de naleving van het protocol, waaronder de indicatiestelling, start- en stopmoment argipressine en dosering argipressine.

De secundaire uitkomsten volgen uit de resultaten van de enquête en hebben betrekking op het kennis- en ervaringsniveau van de zorgprofessionals over het argipressine protocol. Hierbij komen onder andere kennis over argipressine, indicatiestelling, vindbaarheid protocol, startmoment en ervaring met gebruik van het protocol aan bod.

Met de verzamelde data, zowel uit het elektronisch patiëntendossier (EPD) als uit de enquêtes, kan er een evaluatie plaatsvinden over de implementatie van het argipressine-protocol. Vanwege de lokale evaluatie van een protocol wordt er geen literatuuronderzoek uitgevoerd.

### **Dataverzameling en management**

De gegevens voor het dossieronderzoek worden verzameld door middel van data extractie uit EPD, uitgevoerd door de afdeling Business Intelligence (BI) (zie tabel 1).

### Mogelijk ontbrekende data

In oktober 2021 werd het argipressine-protocol geïmplementeerd op de intensive care van het SAZ, waarna gestart is met het toedienen van argipressine bij patiënten met refractaire septische shock. De daadwerkelijke naleving van het opgestelde protocol wordt getoetst bij alle patiënten waarbij argipressine is toegediend. Bij het beoordelen van deze compliance wordt er onder meer gereflecteerd op de indicatiestelling, de dosering en de opbouw- en afbouwstappen conform het protocol.

Tevens wordt door middel van dossieronderzoek beoordeeld of patiënten op de intensive care hebben gelegen met een septische shock welke op basis van het protocol argipressine toegediend hadden kunnen krijgen. Hiervoor screent de onderzoeker alle dossiers van patiënten met noradrenaline 15 ml/uur (0.1mg/ml).

De reden voor deze keuze is dat patiënten met deze doseringen noradrenaline met grote waarschijnlijkheid zich in een shock bevinden.

#### Geëxtraheerde data

- \* Geslacht;
- \* Leeftijd;
- \* Patiënten met refractaire septische shock;
- \* Wel/niet argipressine toegediend gekregen;
- \* Start moment toediening van argipressine;
- \* Dosering noradrenaline bij het starten van de argipressine;
- \* Dosering noradrenaline bij stoppen argipressine;
- \* Hoogste dosering argipressine;
- \* Opbouwstappen argipressine;
- \* Afbouwstappen argipressine;
- \* Stopmoment argipressine;
- \* Opnamedatum IC;
- \* Ontslagdatum IC;
- \* Ligduur IC;
- \* Mortaliteit IC.

Tabel 1

#### Enquête

De enquête bestaat uit een aantal algemene dichotome vragen, een aantal vragen met een likert schaal en een aantal open vragen. Er zijn geen gevalideerde vragenlijsten beschikbaar die aansluiten op dit specifieke onderzoek. Daarom is er gewerkt met een niet gevalideerde enquête, ontworpen door de onderzoeker. De meeste vragen zijn voor alle zorgprofessionals gelijk. Echter zijn een aantal vragen van de enquête specifiek voor de verschillende groepen respondenten. De reden hiervoor is dat intensivisten en arts-assistenten beleid maken over het wel of niet inzetten van argipressine en bij welke indicatie. Daarentegen hebben verpleegkundigen meer de uitvoerende rol. Dat verschil in rollen met betrekking tot argipressine wordt weerspiegelt in het verschil van vragen.

Er zijn door de onderzoeker 183 enquêtes verstuurd onder intensivisten, artsen in opleiding tot specialist (AIOS), artsen niet in opleiding tot specialist (ANIOS) en intensive care verpleegkundigen al dan niet in opleiding. De respondenten zijn verdeeld in drie categorieën, bestaande uit intensivisten, arts-assistenten/verpleegkundig specialisten en intensive care verpleegkundigen. Gemakshalve zal er verder in dit verslag arts-assistenten worden genoteerd, waarmee de gehele groep arts-assistenten en verpleegkundig specialisten wordt bedoeld. Tevens zal de groep intensive care verpleegkundigen, inclusief de studenten vanaf nu als verpleegkundigen worden beschreven.

#### Datamanagement

Het programma REDCap is gebruikt als datamanagementprogramma. Bij het inloggen wordt gevraagd om een tweestapsverificatie, waardoor persoonsgegevens veilig zijn opgeslagen. De enquêtes zijn tevens gemaakt en verstuurd via REDCap, waardoor ook die gegevens zijn verzameld middels dit programma.

#### **Statistiek**

De data is geanalyseerd met behulp van het statistiekprogramma 'R'. De verkregen gegevens zullen grotendeels middels beschrijvende statistiek worden weergegeven. Continue variabelen worden weergegeven als gemiddelden met standaarddeviatie of als mediaan met interkwartielafstand indien niet normaal verdeeld. Categorische variabelen worden weergegeven als n (%).

#### **Toestemming**

Het onderzoek is door de medisch ethische commissie beoordeeld als niet WMO-plichtig onderzoek (W23.067). Daaropvolgend is het onderzoeksvorstel ingediend bij de lokale toetsingscommissie. Zij hebben een verklaring van geen bezwaar afgegeven voor het starten van het onderzoek, waarna ook de Raad van Bestuur akkoord heeft gegeven.

## Resultaten

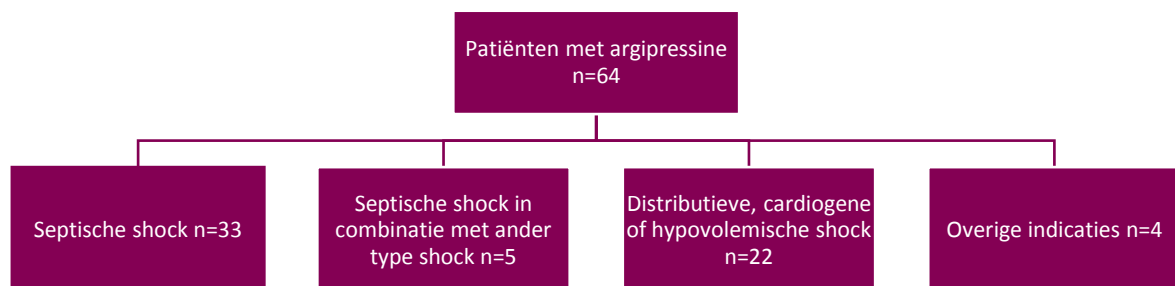
### Dossieronderzoek

In de periode van oktober 2021 tot en met oktober 2022 werd er bij 64 patiënten op de intensive care argipressine toegediend. Deze groep patiënten bestaat uit 44 mannen (68.8%), waarbij de mediane leeftijd 71 jaar (IQR 64, 75) is. De mediane ligduur is 7 dagen (IQR 2, 19) en de mortaliteit in de gehele onderzoekspopulatie is hoog, namelijk 71.9% (zie tabel 2).

Patiëntkarakteristieken	n=64
Man (n, %)	44 (68.8)
Leeftijd (in jaren, IQR)	71 (64, 75)
Ligduur IC (in dagen, IQR)	7 (2, 19)
Hoogste stand noradrenaline (0.1mg/ml, ml/uur, IQR)	30 (25, 33)
Duur argipressine toediening (in dagen, IQR)	1 (1, 2)
Mortaliteit (n, %)	46 (71.9)

Tabel 2

In totaal staat bij 33 patiënten (51.6%) met argipressine een septische shock als diagnose gerapporteerd. Bij de overige patiënten zijn een ander type shock of gecombineerde vormen van shock de reden geweest om argipressine te starten. Bij slechts 4 patiënten werd er een overige indicatie beschreven om te starten, namelijk pulmonale hypertensie of hartfalen (zie figuur 1).



Figuur 1

### Indicatiestelling

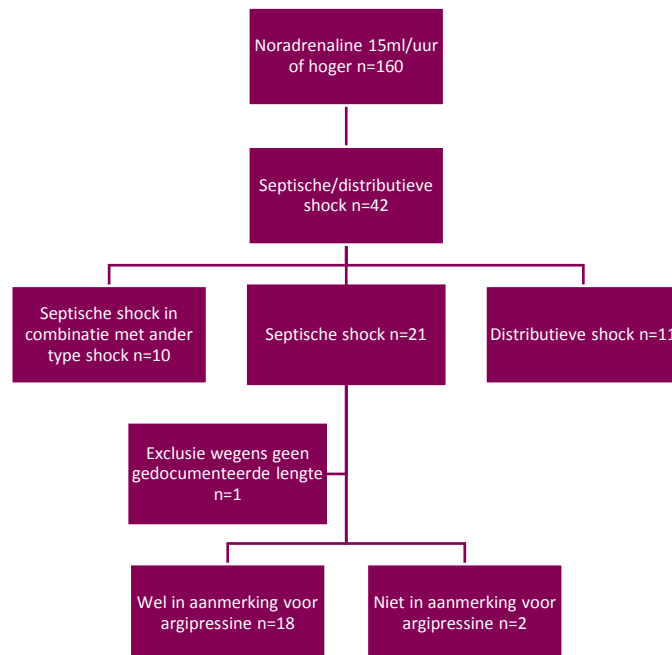
Naast de 64 patiënten waarbinnen de onderzoeksperiode argipressine is toegediend, hebben 160 patiënten op de intensive care noradrenaline 15ml/uur (0.1mg/ml) of hoger toegediend gekregen. Bij 42 van deze patiënten werd een septische (13.1%) of distributieve shock (6.9%) in het EPD als diagnose gedocumenteerd. De overige patiënten (6.3%) kregen een hoge dosering noradrenaline vanwege een septische shock in combinatie met een ander type shock. In de dossiers van patiënten met een septische shock waarbij geen argipressine is gestart, staat vrijwel nooit de reden daarvan vermeldt. In enkele gevallen staan er wel redenen gedocumenteerd zoals het overgaan naar een palliatief beleid, het alreeds aanwezig zijn van darmischemie of een slechte perifere saturatie.

Van de hierboven beschreven patiënten (13.1%) met een septische shock is de dosering noradrenaline in combinatie met het gewicht omgerekend naar de 0,44 ug/kg/min. Op basis daarvan is een scheiding gemaakt tussen patiënten die wel of niet in aanmerkingen zouden komen voor argipressine (figuur 2). Hieruit blijkt dat er 18 patiënten (11.3%) op basis van ideaal lichaamsgewicht, dosering noradrenaline en indicatie mogelijk in aanmerking kwamen voor argipressine. Van de 18 patiënten die mogelijk in aanmerking kwamen is er bij drie daarvan met een palliatief beleid gestart. Mogelijk is dit de reden geweest dat er geen argipressine is gestart, maar dat komt niet naar voren uit het EPD.

### Startmoment en dosering

Het startmoment van argipressine hangt af van de gegeven dosering noradrenaline (0,1mg/ml) en het gewicht van de patiënt. Conform het protocol is het startmoment vanaf 0.44ug/kg/min (20ml/uur bij 75kg) noradrenaline. De patiënten waarbij argipressine is toegediend hebben een startdosering noradrenaline variërend van 6 ml/uur tot en met 40 ml/uur. Op basis van het ideale lichaamsgewicht, wat gebaseerd is op de lengte en geslacht van de patiënt, is berekend of het startmoment van argipressine is uitgevoerd conform het protocol. Hierbij hebben 44 patiënten (68.8%) argipressine gekregen bij een hogere dosering noradrenaline dan aangegeven in het protocol. In tegenstelling tot 15 patiënten (23.4%) die bij een lagere dosering

noradrenaline zijn gestart met de toediening van argipressine. Bij slechts 2 patiënten (3.1%) is conform de dosering noradrenaline in het protocol argipressine gegeven. Bij 3 patiënten (4.7%) ontbreekt de lengte in het EPD, waardoor het startmoment niet berekend kan worden.



Figuur 2

Tijdens de toediening van argipressine bij alle 64 patiënten zijn er in totaal 342 wijzigingen in pompstanden geweest. Daarvan zijn 318 wijzigingen conform het protocol uitgevoerd (93%). De wijzigingen die niet conform het protocol (7%) zijn uitgevoerd betreft doseringen bestaande uit een kwart of halve ml/uur boven of onder de normale dosering. Tevens is bij één patiënt argipressine hoger gedoseerd dan de maximale dosering van drie ml/uur.

Het protocol geeft aan dat bij een dosering noradrenaline vanaf 22ug/kg/min (10 ml/uur bij 75kg) de argipressine dosering afgebouwd kan worden. Bij 38 patiënten (59.4%) is de toediening van argipressine gestopt bij een hogere dosering noradrenaline dan aangegeven in het protocol. Bij 23 patiënten (35.9%) is gestopt met de toediening van argipressine conform het protocol. Bij 3 patiënten (4.7%) ontbreekt de lengte in het EPD, waardoor het stopmoment niet berekend kan worden.

Patiënten waarbij argipressine is toegediend	n=64
Dosering noradrenaline bij starten argipressine (ml/uur, IQR)	25 (20, 30)
Hoogste inloopsnelheid noradrenaline (ml/uur, IQR)	30 (25, 33)
Hoogste inloopsnelheid argipressine (ml/uur, IQR)	3 (2, 3)
Aantal opbouwstappen argipressine (IQR)	1 (0, 2)
Aantal afbouwstappen argipressine (IQR)	1 (1, 3)
Dosering noradrenaline bij stoppen argipressine (ml/uur, IQR)	14 (5, 25)

Tabel 3

### Enquête

De enquête is verstuurd naar 183 collega's, waarvan er 79 (43.2%) hebben gereageerd. Deze respons is verdeeld over 9 intensivisten (50.0%), 11 arts-assistenten (27.5%) en 59 verpleegkundigen (47.2%). Ruim 60% van de respondenten is al meer dan zes jaar werkzaam op de ic. Negentig procent van hen werkt meer dan twintig uur per week, waarvan ruim de helft meer dan 32 uur per week.

### Scholing

De verpleegkundigen is gevraagd of zij het aangeboden onderwijs over argipressine hebben gevolgd. Het merendeel van de verpleegkundigen (81.4%) heeft de ingesproken presentatie ofwel de live scholing gevolgd.

Eén verpleegkundige geeft aan niet genoeg voorbereidende kennis te hebben gekregen, ondanks het volgen van de presentatie. De overige verpleegkundigen geven aan wel genoeg voorbereiding te hebben gehad. Aan de intensivisten en arts-assistenten werd de stelling voorgelegd 'ik heb genoeg voorbereidende kennis gekregen vooraf aan de implementatie van argipressine'. Daar hebben 6 intensivisten (66.7%) en 8 arts-assistenten (72.7%) bevestigend op geantwoord.

#### Ervaring en vindbaarheid protocol

Vervolgens zijn er een aantal algemene vragen gesteld om meer te weten te komen over de ervaring met argipressine. Een ruime meerderheid van alle respondenten (91.1%) is op de hoogte van het bestaan van het argipressine protocol. Precies dezelfde meerderheid geeft aan de indicatie voor het starten van argipressine te kennen. Eveneens een grote meerderheid van de respondenten (86.1%) heeft daadwerkelijk ervaring opgedaan met het gebruik van argipressine. De respondenten die aangeven niet bekend te zijn met de indicatie (8.9%) en de respondenten die geen ervaring hebben met het gebruik van argipressine zijn allen verpleegkundigen (13.9%).

Tevens is de stelling voorgelegd: 'het argipressine-protocol is goed vindbaar in kwaliteitsnet' waarop 88,6% het daar mee eens of helemaal mee eens was. In 12% van de gevallen gaf de respondent aan het protocol nooit te raadplegen. In deze groep respondenten was 41.7% intensivist, 16.7% arts-assistent en 41.7% verpleegkundige.

#### Startmoment

Zoals al eerder vermeld is het startmoment afhankelijk van de gegeven dosering noradrenaline (0,1mg/ml) en het gewicht van de patiënt. Conform het protocol is het startmoment vanaf 0.44ug/kg/min (20ml/uur bij 75kg) noradrenaline. De respondenten geven aan bij welke stand noradrenaline zij denken dat argipressine kan worden gestart. Hierbij is het gemiddelde 20 ml/uur (SD 5.9).

#### Dosering

Ruim 70% van de respondenten geeft aan de op- en afbouwstappen van argipressine te kennen. 93% van de respondenten geeft aan bekend te zijn met de afgesproken maximale dosering van argipressine. Er is aan de arts-assistenten en intensivisten gevraagd of zij sinds de implementatie zijn afgeweken van het protocol. Vijf intensivisten (55.6%) en drie arts-assistenten (27.3%) geven aan dat zij bewust zijn afgeweken van het protocol. Dit betrof driemaal de indicatiestelling, eenmaal het startmoment, eenmaal de opbouwstappen en drie keer de afbouwstappen. Er worden een aantal redenen gegeven voor het afwijken van het protocol zoals; frequent gebruik voor shock, niet alleen sepsis, ook werkzaam bij rechterkamer falen en het kan ook worden toegepast bij pulmonale hypertensie. Daarnaast wordt door een respondent genoemd dat het belangrijk is het beleid te individualiseren en dat het protocol een hulpmiddel is.

#### Meerwaarde

Het merendeel van de respondenten (91.1%) geeft aan argipressine van toegevoegde waarde te vinden voor de behandeling van de ic patiënt met een ernstige (septische) shock. Als toelichting geven 14 respondenten (17.7%) aan dat noradrenaline dosering verlaagd kan worden, een andere groep van tien respondenten (12.7%) ervaart dat er zichtbaar een betere bloeddruk ontstaat.

Daarnaast geven tien respondenten (12.7%) aan voordelen van argipressine te zien, namelijk verbetering van de orgaanperfusie, aangrijping op andere receptoren dan bij noradrenaline en het stabiliseren van de hemodynamiek. Zes respondenten (7.6%) geven aan dat er wel aandacht moet blijven voor de perifere circulatie. Zeven respondenten (8.9%) geven aan kritisch te moeten blijven op de inzet. De redenen die worden genoemd zijn om het alleen als toepassing voor zeldzame indicaties te gebruiken en dat het vaak levensverlengend is en niet levensreddend.

#### Discussie

Het belangrijkste gegeven voor het slagen van een implementatie van een richtlijn/protocol, is dat het protocol makkelijk te begrijpen en uit te voeren is [17]. De meest gebruikte interventies bij een implementatie zijn scholing geven, bekendheid geven aan, het verspreiden van het protocol en feedback verzamelen over de compliance van gebruikers [18]. Voorafgaand aan deze implementatie is er zowel een live als een opgenomen scholing aangeboden onder de verpleegkundigen. Het merendeel van de verpleegkundigen die deze scholing heeft gevolgd, heeft dit als een goede voorbereiding ervaren. Bij de arts-assistenten en intensivisten gaf 30% aan onvoldoende voorbereid te zijn. Dit kan mogelijk het gevolg zijn dat er maar tweemaal een presentatie is

gehouden onder deze groep. Tevens had de opgenomen scholing voor de verpleegkundigen een verplicht karakter, in tegenstelling tot bij de arts-assistenten.

Ondanks dat niet alle zorgprofessionals adequaat waren voorbereid, blijkt wel dat het merendeel van de respondenten weet dat het argipressine-protocol bestaat. Eveneens weten de meeste respondenten het protocol te vinden, zijn zij bekend met de indicatie van argipressine en hebben zij ervaring met toedienen ervan. In de onderzochte populatie heeft een groep van 64 patiënten argipressine toegediend gekregen. Op basis van ideaal lichaamsgewicht, septische shock en hoogst toegediende dosering noradrenaline hadden mogelijk 18 patiënten (11.3%) met een toegediende dosering noradrenaline van 15 ml/uur of hoger ook een indicatie voor het starten van argipressine naast hun behandeling met noradrenaline. Het blijft vaak onduidelijk wat de reden is dat er bij deze patiënten geen argipressine is gestart. Denkbare redenen zijn dat er niet aan het starten van argipressine is gedacht, er een onduidelijke indicatie was of dat er bewust van het protocol is afgeweken.

Zorgprofessionals raadplegen het argipressine protocol wanneer er argipressine wordt overwogen. Echter is dit niet het geval geweest bij de 18 patiënten waar mogelijk argipressine gestart had kunnen worden. Het is daarom belangrijk om het protocol, inclusief de flowchart, in een eerder stadium te kunnen raadplegen zodat alle benodigde stappen in de behandeling van de ic patiënt met circulatoir falen/shock worden overdacht en/of genomen. Indien bepaalde onderdelen van het argipressine protocol worden verwerkt in een overstijgend 'circulatie protocol', wordt mogelijk eerder aan het starten van argipressine gedacht.

Naast bovenstaande reden voor het niet overwegen/starten van argipressine is het ook mogelijk dat er verwarring is opgetreden over de indicatie voor het toedienen van argipressine. In het argipressine protocol staat namelijk beschreven dat patiënten met een refractaire septische shock in aanmerking komen voor het overwegen van argipressine. Daarentegen staat in de flowchart een distributieve shock als indicatie beschreven. Theoretisch verschillen deze begrippen, echter worden deze termen in de praktijk vrijwel altijd als dezelfde terminologie gebruikt. In het kader van dit onderzoek is de indicatie septische shock aangehouden voor het starten van argipressine.

Wat ook opvalt bij de enquête is dat een meerderheid van de intensivisten aangeeft te zijn afgeweken van het protocol (55.6%). Van de arts-assistenten geeft 27.3% af te zijn geweken van het protocol. Enkele intensivisten geven aan dat er voorzichtig om moet worden gegaan met het inzetten van argipressine, bijvoorbeeld bij zeldzame indicaties als diabetes insipidus. Daarentegen vinden andere intensivisten dat de indicatie juist verruimd moet worden en argipressine niet alleen gegeven moet worden aan patiënten met een septische shock.

Uit deze studie komt naar voren dat er bij het grootste gedeelte van de patiënten (92.2%) het startmoment van argipressine niet conform het protocol is uitgevoerd. In het protocol wordt beschreven het starten van argipressine te overwegen vanaf een dosering noradrenaline 20 ml/uur bij 75 kg. Het is onduidelijk of hiermee het actuele of ideale lichaamsgewicht wordt bedoeld. Daarbij lijkt het dat er in praktijk weinig tot geen rekening gehouden wordt met het gewicht van de patiënt.

Op de ic van het SAZ wordt er gewerkt met doseringen in ml/uur en niet zoals beschreven in het protocol met doseringen in gamma bij het doseren van intraveneuze medicatie. Mogelijk is dit de oorzaak dat het protocol op het startmoment niet wordt aangehouden omdat men niet gewend is te werken met doseringen in gamma. Om bewuster om te gaan met het startmoment, daarbij rekening houden met ideaal lichaamsgewicht en dosering noradrenaline, kan er worden overwogen om in de toekomst alle doseringen van medicamenten uit te drukken in gamma zodat er een eenduidige werkwijze ontstaat.

De onduidelijkheid van gewicht en dosering noradrenaline is eveneens in het stopmoment van argipressine terug te zien. Bij ruim de helft van alle patiënten is de argipressine gestopt terwijl er nog een hogere dosering noradrenaline werd toegediend dan volgens het protocol is voorgeschreven.

Uit de resultaten blijkt dat de meeste respondenten de maximale dosering en de op- en afbouwstappen te kennen. Dit komt ook overeen met de resultaten uit het dossieronderzoek, waarbij één patiënt de argipressine hoger gedoseerd is dan de maximale dosering van drie ml/uur. Het op- en afbouwen van argipressine gaat grotendeels conform het stappenplan in het protocol (93%).

Idealiter is voorafgaande aan een implementatie beschreven wanneer de implementatie geslaagd is en aan welke factoren er moet worden voldaan. Bij het uitvoeren van een implementatie van een evaluatiestudie wordt geadviseerd om de belangrijkste vragen en onzekerheden te beschrijven. Daarbij wordt geadviseerd verschillende soorten van onderzoek te combineren voor de meest complete evaluatie [19]. Door middel van deze evaluatiestudie is er zowel dossieronderzoek gedaan en is er een jaar na de implementatie een enquête



verstuurd naar de betrokken zorgprofessionals om te toetsen of de implementatie van argipressine op de ic van het SAZ geslaagd is. Kijkende naar de kennis voorafgaande, de indicatiestelling en het gebruik van argipressine lijkt de implementatie geslaagd. Het protocol wordt nog niet altijd goed opgevolgd, met name bij het start- en stopmoment van argipressine. Daarnaast lijkt er een indicatie om bij meer patiënten met een septische shock argipressine toe te dienen.

Dit onderzoek kent ook een aantal beperkingen. De enquête is meerdere malen onder het team van zorgprofessionals verspreid en heeft uiteindelijk een respons van 43.2% opgeleverd. De respons verschilt per categorie respondenten en met name bij de groep van arts-assistenten was er sprake van een matige respons. Mogelijk is er daarbij non-response bias opgetreden, aangezien minder dan de helft van de zorgprofessionals een enquête heeft ingevuld. Er moet kritisch worden beoordeeld of de resultaten toepasbaar zijn op het gehele team. Om gedeeltelijke non-respons van de enquête uit te sluiten is er vooraf ingesteld dat alle vragen verplicht ingevuld dienden te worden. Tevens was er voor deze studie geen gevalideerde vragenlijst beschikbaar.

In de enquête is gevraagd aan de respondenten bij welke stand noradrenaline er argipressine kan worden overwogen. Vooraf werd verwacht dat dit bruikbare data kon opleveren, maar dit blijkt achteraf vanwege de afhankelijkheid van het gewicht en de dosering noradrenaline onvoldoende bruikbaar.

Dit onderzoek is uitgevoerd naar aanleiding van een lokaal protocol en werkwijze, waarbij er geen sprake kan zijn van generaliseerbaarheid naar andere ic afdelingen.

## Conclusie

Met dit onderzoek kan een antwoord worden gegeven op de vooraf gestelde hoofdvraag: is het argipressine protocol voldoende geïmplementeerd op de intensive care van het St. Antonius ziekenhuis Nieuwegein en wordt deze volgens afspraak opgevolgd?

Het argipressine protocol lijkt voldoende geïmplementeerd, maar wordt niet altijd opgevolgd bij patiënten met een septische shock. Met name het start- en stop moment van argipressine blijkt niet voldoende uitgevoerd conform het protocol. Het op- en afbouwen van argipressine gaat wel grotendeels conform het protocol. Ook wordt de maximale dosering van argipressine goed gehandhaafd. Tevens blijkt dat niet iedere patiënt met een refractaire septische shock argipressine krijgt toegediend. Er is dus op een aantal punten nog winst te behalen om het gebruik van argipressine te vergroten en verbeteren.

## Aanbevelingen

Naar aanleiding van het onderzoek komen een aantal aanbevelingen naar voren. Het protocol moet op een aantal punten worden herzien, waardoor de belangrijke stappen zoals het startmoment en de op- en afbouwstappen duidelijker en in logische volgorde worden beschreven. Daarnaast wordt aanbevolen eenzelfde terminologie te hanteren in het protocol wat betreft de indicatie.

Er wordt aanbevolen om een overstijgend circulatie protocol te ontwikkelen, waarin onder andere de flowchart uit het argipressine protocol opgenomen kan worden, om meer handvatten te geven aan de behandeling en bijbehorende acties voor de ic patiënt in shock. Hierdoor wordt er mogelijk in een bredere patiëntenpopulatie overwogen argipressine te starten.

De werkwijze voor het startmoment, gewicht van de patiënt in combinatie met dosering noradrenaline, zoals beschreven in het protocol, lijkt niet tot nauwelijks te worden aangehouden. Om de werkwijze te verduidelijken kan de dosering noradrenaline worden uitgedrukt in gamma. Desgewenst kan dit voor alle medicatie veranderd worden zodat er een uniforme werkwijze wordt gecreëerd. Echter heeft deze keuze een grote impact voor alle zorgprofessionals en moet dus weloverwogen gemaakt worden.

Tevens zijn er verschillende visies op de inzet van argipressine, waarbij de ene kant het gebruik zoveel mogelijk wil beperken en de andere kant de indicatie wil uitbreiden. Er wordt aanbevolen dit opnieuw te bespreken in de intensivisten groep en desgewenst het protocol aan te passen.

## Literatuurlijst

1. Vincent, J. L., Marshall, J. C., Namendys-Silva, S. A., François, B., Martin-Loeches, I., Lipman, J., Reinhart, K., Antonelli, M., Pickkers, P., Njimi, H., Jimenez, E., Sakr, Y., Tomas, E., Bibongue, E. A., Charra, B., Farouly, M., Doedens, L., Farina, Z., Adler, D., ... Brealey, D. (2014). Assessment of the worldwide burden of critical illness: The

- Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(5). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
2. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 8). <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
  3. Seymour, C. W., & Rosengart, M. R. (2015). Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 314(7), 708–717. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7885>
  4. Vincent, J.-L., & De Backer, D. (2013). Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(18), 1726–1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>
  5. Demiselle, J., Fage, N., Radermacher, P., & Asfar, P. (2020). Vasopressin and its analogues in shock states: a review. In *Annals of Intensive Care* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0628-2>
  6. Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J., & Adam, D. (2020). Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
  7. Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Gordon, A. C., Hébert, P. C., Cooper, D. J., Holmes, C. L., Mehta, S., Granton, J. T., Storms, M. M., Cook, D. J., Presneill, J. J., & Ayers, D. (2008). Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 358(9). <https://doi.org/10.1056/nejmoa067373>
  8. Vincent, J. L., Jones, G., David, S., Olariu, E., & Cadwell, K. K. (2019). Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
  9. Wu, J. Y., Stollings, J. L., Wheeler, A. P., Semler, M. W., & Rice, T. W. (2017). Efficacy and Outcomes After Vasopressin Guideline Implementation in Septic Shock. *Annals of Pharmacotherapy*, 51(1). <https://doi.org/10.1177/1060028016669163>
  10. Holmes, C. L., Patel, B. M., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2001). Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. In *Chest* (Vol. 120, Issue 3). <https://doi.org/10.1378/chest.120.3.989>
  11. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021b). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
  12. Zanten A, Berg van der, C., Bolman, D., Bon, V., Bouman, C., Derde, L., Hoogendoorn, M., Ista, W., Jansen, R., Krepel, H., Poll van de, M., Ramakers, B., Regt de, M., Sankatsing, S., Schellaars, R., Wilting, R., & Sommers, J. (2022). *Sepsis richtlijn Federatie Medisch Specialisten*. <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/sepsis/vasopressoren.html>
  13. Huang, H., Wu, C., Shen, Q., Xu, H., Fang, Y., & Mao, W. (2021). The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. In *American Journal of Emergency Medicine* (Vol. 48). <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.007>
  14. Gordon, A. C., Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Ayers, D., Storms, M. M., Holmes, C. L., Hébert, P. C., Cooper, D. J., Mehta, S., Granton, J. T., Cook, D. J., & Presneill, J. J. (2010). The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 36(1). <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1687-x>
  15. Reardon, D. P., DeGrado, J. R., Anger, K. E., & Szumita, P. M. (2014). Early vasopressin reduces incidence of new onset arrhythmias. *Journal of Critical Care*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.005>
  16. Nascente, A. P. M., Freitas, F. G. R., Bakker, J., Bafi, A. T., Ladeira, R. T., Azevedo, L. C. P., Lima, A., & Machado, F. R. (2017). Microcirculation improvement after short-term infusion of vasopressin in septic shock is dependent on noradrenaline. *Clinics*, 72(12). [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(12\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(12)06)
  17. Francke, A. L., Smit, M. C., De Veer, A. J. E., & Mistiaen, P. (2008). Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-38>
  18. Moore, G. F., Audrey, S., Barker, M., Bond, L., Bonell, C., Hardeman, W., Moore, L., O’Cathain, A., Tinati, T., Wight, D., & Baird, J. (2015). Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ (Online)*, 350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1258>
  19. Gagliardi, A. R., Malinowski, J., Munn, Z., Peters, S., & Senerth, E. (2022). Trends in guideline implementation: An updated scoping review protocol. In *JBI Evidence Synthesis* (Vol. 20, Issue 4). <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00064>



## Doel

Indicatiestelling en gebruik van argipressine

## Toepassingsgebied

Operatiekamercomplex en Intensive Care St. Antonius Ziekenhuis, locatie Nieuwegein, Utrecht

## Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

- De anesthesioloog/intensivist is eindverantwoordelijk voor het anesthesiologisch beleid.
- De anesthesiemedewerker/AIOS/IC verpleegkundige is verantwoordelijk voor het op de juiste wijze uitvoeren van het anesthesiologisch beleid.

## Argipressine - vasopressine-analoga (start altijd iom Intensivist)

Argipressine is de vorm van vasopressine (ook antidiuretisch hormoon of ADH genoemd) die bij de mens voorkomt. Het heeft osmoregulerende, vasopressieve, hemostatische en CZS-effecten. De perifere effecten van argipressine worden gemedieerd door verschillende vasopressinereceptoren, namelijk V1a-, V1b- en V2-receptoren. Via V1-receptoren in arteriële bloedvaten wordt vasoconstrictie geïnduceerd, het meest prominente effect van argipressine. Tijdens de infusie kan een lineaire bloeddrukrespons worden waargenomen bij patiënten in vasodilatatoire shock (septisch, vasoplegisch en SIRS = 'systemic inflammatory response syndrome'). Steady state concentratie wordt na 30 minuten bereikt. Dosering hoeft niet aangepast te worden aan lever- en nierfunctiestoornissen.

### Indicatie:

Catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock bij volwassenen. Er is sprake van catecholamine-refractaire hypotensie, als de gemiddelde arteriële bloeddruk niet op de doelwaarde kan worden gestabiliseerd ondanks adequate volumesubstitutie en toepassing van catecholaminen(noradrenaline) en steroïden.

### Contra-indicaties:

Voorzichtigheid is geboden bij hart- en vaatziekten, vanwege het risico op myocard- en darmischemie, myocard- en daminfarct en verminderde perfusie van de ledematen

### Dosering:

Gebruik argipressine naast conventionele vasopressortherapie met noradrenaline. Begindosering 0,01 IE per minuut, via continue i.v. infusie met behulp van een perfusor. Afhankelijk van de klinische respons, de dosis elke 15–20 minuten verhogen tot 0,03 IE per minuut. Zie ook tabel 1 voor de bijbehorende infusiesnelheden. Geen doses boven 0,03 IE per minuut, aangezien deze darm- en huidnecrose kunnen veroorzaken en het risico op hartstilstand kunnen verhogen. De behandelduur is afhankelijk van het klinisch beeld. De behandeling niet abrupt staken, maar afbouwen op geleide van het klinisch beeld



Tabel 1

Dosis per minuut	Dosis per uur	Infusiesnelheid
IE/min	IE/uur	ml/uur
0,011	0,67	1
0,022	1,33	2
0,033	2,00	3

#### Toedieningsinformatie:

- Het concentraat eerst verdunnen met 40IE = 2 ML ampul op te lossen in 58 ml NaCl. Concentratie wordt dan 40 IE in 60 ml = 0,67 IE/ ml argipressine/ml;
- Toedienen via continue intraveneuze infusie met behulp van een perfusor
- Argipressine mag niet met andere middelen samen inlopen
- Niet toedienen als bolus
- Maximale dosering 3 ml/uur = 0,033 IE/ minuut.

#### Afbouwmoment en stoppen

Na het starten en eventueel ophogen tot effect van vasopressine naast noradrenaline zie je vaak een verbetering van de bloeddruk en na een periode van stabilisatie kan er afgebouwd worden. Aangezien het start moment van vasopressine bij 44 ug/kg/min (st 20 bij 75kg) ligt beginnen we eerste met het verlagen van de noradrenaline voordat we de vasopressine verlagen. Pas vanaf een stand 22ug/kg/min (st 10 bij 75kg) noradrenaline verlagen we de vasopressine in stappen van 0.01IE. Overweeg te stoppen na 48 uur mocht de toestand stabiel zijn onder acceptabele standen noradrenaline of als de noradrenaline volledig is afgebouwd.

#### Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn sterk dosis afhankelijk en komen weinig voor onder een dosering van 0.03IE/min

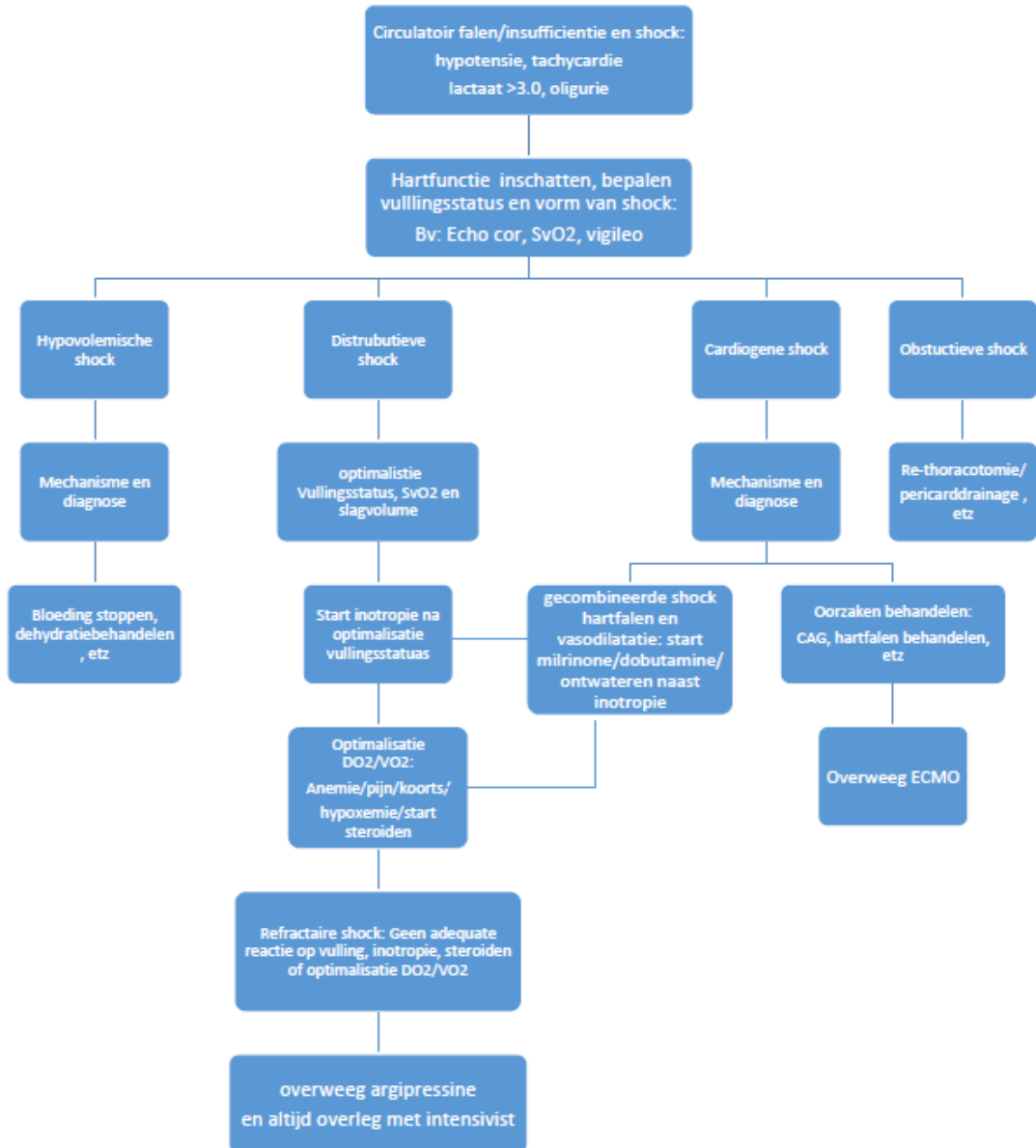
Vaak (1-10%): aritmie, angina pectoris, myocardischemie. Perifere vasoconstrictie, necrose, periorale bleekheid. Buikkrampen, darmischemie. Huidnecrose, digitale ischemie (waarvoor operatieve interventie nodig kan zijn).

Soms (0,1-1%): hyponatriëmie, Tremor, vertigo, hoofdpijn. Verlaagd hartminuutvolume, levensbedreigende aritmie, hartstilstand. Bronchoconstrictie. Misselijkheid, braken, flatulentie, darmnecrose. Zweten, urticaria. Stijging van bilirubine- en transaminasewaarden, daling trombocytenaantal.

Zelden (0,01-0,1%): anafylaxie (hartstilstand en/of shock), kort na injectie. Verder zijn gemeld: waterintoxicatie, diabetes insipidus na stopzetting.



### Flow chart start vasopressine (argipressine)







## Achtergrondinformatie shock en argipressine

Shock is een levensbedreigende aandoening van circulatoire insufficiëntie, waardoor onvoldoende zuurstoftoevoer wordt verkregen om te voldoen aan de cellulaire metabolische behoeften en de vereisten voor zuurstofverbruik, waardoor cel en weefselhypoxie ontstaat. De effecten van shock zijn aanvankelijk omkeerbaar, maar worden snel onomkeerbaar, wat resulteert in multiorgaan falen (MOF) en overlijden. Wanneer een patiënt zich met ongedifferentieerde shock presenteert, is het belangrijk dat er onmiddellijk therapie gestart wordt en tegelijkertijd de etiologie snel identificeert, zodat definitieve therapie kan worden gestart en shock gestopt om MOF en overlijden te voorkomen.

Om het startmoment van argipressine te verduidelijken volgt hier een kleine uiteenzetting en differentiatie van shock waarin argipressine gebruik kan worden.

### **Classificatie en etiologie:**

Er worden vier soorten shock onderscheiden: distributief, cardiogeen, hypovolemisch en obstructief.

Deze zijn echter niet exclusief en veel patiënten met circulatoire insufficiëntie hebben een combinatie van meer dan één vorm van shock (multifactoriële shock). Er zijn veel etiologieën binnen elke klasse, die hieronder kort benoemd worden.

### **Distributieve:**

Distributieve shock wordt gekenmerkt door ernstige perifere vasodilatatie (vasodilatoire shock). De etiologie wordt hier verder niet besproken

- Septische shock
- Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- Neurogene shock
- Anafylactische shock
- Door geneesmiddel en toxine geïnduceerde shock
- Endocriene shock

### **Cardiogene Shock:**

Cardiogene oorzaken van shock zijn onder meer een myocardinfarct waarbij meer dan 40 procent van het linker ventrikel myocard betrokken is, een myocardinfarct van elke omvang indien dit gepaard gaat met ernstige uitgebreide ischemie als gevolg van een onderliggende gedilateerde cardiomyopathie, na hartstilstand, langdurige ischemie of cardiopulmonale bypass, myocarddepressie als gevolg van gevorderde septische of neurogene shock en myocarditis. Andere oorzaken:

- Mechanisch(klepafwijkingen)
- Cardiomyopathisch (bv infectieus)
- Aritmisch (bv AF, VT)



### **Hypovolemisch:**

Hypovolemische shock is te wijten aan een verminderd intravasculair volume (dwz verminderde voorbelasting), wat op zijn beurt CO vermindert. Hypovolemische shock kan worden onderverdeeld in twee categorieën: hemorragisch en niet-hemorragisch

### **Obstructief:**

Obstructieve shock is meestal te wijten aan extracardiale oorzaken van hartpomp falen en wordt vaak geassocieerd met een slechte rechter ventrikel output.

Longembolie Spanningspneumothorax, tamponade, Constrictieve pericarditis, Restrictieve cardiomyopathie, vasculair-pulmonair (bv pulmonale hypertensie) na hartchirurgie met gebruik van extra corporele circulatie

### **Inotropie(Noradrenaline), Refractaire shock en Vasopressine:**

De eerdergenoemde vormen van shock zijn niet altijd direct duidelijk als de patiënt zich presenteert en een goede behandeling volgt na een juiste diagnose. Vaak is de behandeling en diagnose van shock op de intensive care meer een stappenplan. Ondanks juiste keuzes kan de patiënt in een ernstige refractaire shock raken.

De laatste jaren is er steeds meer aandacht en wetenschappelijk bewijs dat vasopressine analogen een stap kunnen zijn in het bestrijden van septische shock. Toediening van vasopressine met of zonder noradrenaline tijdens septische shock is onderzocht in grootschalige onderzoeken waarin werd beoordeeld of dit zou kunnen resulteren in een verbetering van de overleving en nierfunctie. De VASST-studie en de VANISH-studie tonen aan dat vasopressine niet inferieur is aan noradrenaline en niet meer bijwerkingen geeft t.o.v. noradrenaline en vooral niet meer ischemische events geeft, maar ook geen betere overleving in septische patiënten[1,2]. Wel werd er in subgroep analyse een betere overleving in de vasopressine groep gezien bij patiënten met lage (> 15ug/min) dosis noradrenaline in de vasst-studie[2]. Bovendien toonden deze onderzoeken aan dat vasopressine vermindering van de noradrenalinebehoefte mogelijk maakt en ook versneld afbouwen ervan. Er werd geen verbetering gezien in het aantal patiënten met nierfalen tijdens septische shock en het gebruik van vasopressine. Uit een grote meta-analyse door Jiang et al in critical care 2019 komt dat vasopressine in septische shock mogelijk een verbeterde overleving geeft[3,4]. Belangrijkste complicaties zijn ischemie aan vingers en tenen, maar deze zijn sterk dosis afhankelijk en leiden niet tot chirurgisch ingrijpen[3]. Veel van de studies die gedaan zijn verschillen in het start moment of de dosis van vasopressine. Meestal wordt het naast noradrenaline gegeven ipv alleen vasopressine. Vasopressine wordt aanbevolen in de van de Surviving Sepsis Campaign als tweede lijn na noradrenaline om de streef bloeddruk te behouden/verkrijgen of om verlaging van de dosering van noradrenaline na te streven (zwakke aanbeveling, matige kwaliteit van bewijs)[5].



### Wanneer en met welke dosering starten:

Nascente et al constateerde dat de microcirculatie verbeterde na het starten van vasopressine vanaf een dosis noradrenaline van 0.38ug/kg/min (st 17 bij 75kg)[6]. Andere studies variëren tussen de 0.1 en de 2.0 ug/kg/min noradrenaline en starten van de vasopressine. Overweeg agripresine te gebruiken wanneer septische shock refractair is aan vulling, inotropie, steroïden en eventueel milrinone/dobutamine. Wij spreken van refractaire shock wanneer erbij 0.44ug/kg/min (stand 20cc/uur bij 75kg) noradrenaline(0.1mg/cc) geen stabiele hemodynamiek is bereikt. Start altijd in overleg met de achterwacht (dd intensivist). Zie flow chart voor overweging startmoment.

### Referenties

1. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ, Investigators V (2016) Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama* 316 (5):509-518. doi:10.1001/jama.2016.10485
2. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D, Investigators V (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England journal of medicine* 358 (9):877-887. doi:10.1056/NEJMoa067373
3. Jiang L, Sheng Y, Feng X, Wu J (2019) The effects and safety of vasopressin receptor agonists in patients with septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Critical care* 23 (1):91. doi:10.1186/s13054-019-2362-4
4. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Esposito DC, Damasceno MC, Russell JA (2012) Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Critical care* 16 (4):R154. doi:10.1186/cc11469
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 43 (3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
6. Nascente APM, Freitas FGR, Bakker J, Bafi AT, Ladeira RT, Azevedo LCP, Lima A, Machado FR (2017) Microcirculation improvement after short-term infusion of vasopressin in septic shock is dependent on noradrenaline. *Clinics* 72 (12):750-757. doi:10.6061/clinics/2017(12)06



## Evaluatie implementatie argipressine protocol

Deze enquête is een onderdeel van mijn onderzoek voor de opleiding tot circulation practitioner en betreft een evaluatie van de implementatie van het argipressine protocol.

Alvast bedankt voor het invullen!

Wat is uw functie?	<input type="radio"/> IC-verpleegkundige (in opleiding) <input type="radio"/> Verpleegkundig specialist/arts-assistent <input type="radio"/> Intensivist
Hoe lang bent u werkzaam op de intensive care?	<input type="radio"/> 0-1 jaar <input type="radio"/> 2-5 jaar <input type="radio"/> 6+ jaar
Hoeveel uur bent u werkzaam?	<input type="radio"/> minder dan 20 uur <input type="radio"/> 20-30 uur <input type="radio"/> meer dan 30 uur
Ik heb het aangeboden onderwijs over argipressine gevolgd tijdens de najaar scholing van 2021?	<input type="radio"/> Ja, de ingesproken presentatie <input type="radio"/> Ja, de klinische les (live) <input type="radio"/> Nee
Gaf deze scholing voldoende voorkennis voor het gebruik van argipressine?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Ik heb voldoende voorbereidende kennis gekregen vooraf aan de implementatie van argipressine?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Het is mij bekend dat er een argipressine protocol bestaat	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
De indicatie voor het starten van argipressine is mij bekend	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Ik heb ervaring met het gebruik van argipressine	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Het argipressine protocol is goed vindbaar in kwaliteitsnet	<input type="radio"/> Helemaal mee eens <input type="radio"/> Mee eens <input type="radio"/> Mee oneens <input type="radio"/> Helemaal mee oneens <input type="radio"/> Onbekend
Ik raadpleeg het argipressine protocol indien de patiënt waar ik verantwoordelijk voor ben argipressine moet krijgen of al toegediend krijgt	<input type="radio"/> Altijd <input type="radio"/> Vaak <input type="radio"/> Soms <input type="radio"/> Nooit
De flowchart zoals beschreven in het argipressine protocol is goed te volgen	<input type="radio"/> Helemaal mee eens <input type="radio"/> Mee eens <input type="radio"/> Mee oneens <input type="radio"/> Helemaal mee oneens <input type="radio"/> Onbekend
Het is mij bekend met welke stand noradrenaline het starten van argipressine kan worden overwogen volgens het protocol. Vul een getal in.	_____

---

De stappen voor het op -en afbouwen van argipressine volgens protocol zijn bij mij bekend

- Helemaal mee eens  
 Mee eens  
 Mee oneens  
 Helemaal mee oneens

---

Ik ben bekend met de maximale dosering van argipressine

- Helemaal mee eens  
 Mee eens  
 Mee oneens  
 Helemaal mee oneens

---

Ik heb sinds de implementatie afgeweken van het argipressine protocol

- Ja  
 Nee

---

Op welk onderdeel?

- Indicatie  
 Startmoment  
 Opbouwstappen  
 Afbouwstappen

---

Wat is de reden van het afwijken van het protocol?

\_\_\_\_\_

---

Ik vind argipressine van toegevoegde waarde voor de behandeling

- Helemaal mee eens  
 Mee eens  
 Mee oneens  
 Helemaal mee oneens

---

Toelichting op voorgaande vraag

\_\_\_\_\_

---

Ruimte voor algemene opmerkingen

\_\_\_\_\_

### Bijlage 3: Tijdsplanning voor implementatie aanbevelingen

Periode	Actie
September 2023	Presenteren onderzoeksresultaten aan het ic team van het SAZ.
Q4 2023	Evalueren inzet en indicatie argipressine binnen de intensivistengroep De doelstelling is om zoveel mogelijk op één lijn te komen onafhankelijk of de indicatie hetzelfde blijft of wordt verbreed. Tevens gesprek over het gebruik van doseringen in gamma starten.
Q1 2024	Aanpassen van het argipressine protocol op basis van deze evaluatiestudie en gesprek binnen de intensivistengroep.
Q1 2024	Starten met schrijven van een circulatieprotocol, waarin onder andere de flowchart uit het argipressine protocol in op wordt genomen.

## Bijlage 4: Functie circulation practitioner

De intensive care practitioner bezit ten opzichte van de intensive care verpleegkundige aanvullende kennis. Gedurende de opleiding heb ik mij verder verdiept in het vakgebied van de circulatie. Met de opgedane kennis en vaardigheden zal ik fungeren als een schakel tussen het verpleegkundig- en het medische domein. De kern van de functie van intensive care practitioner staat beschreven in het recent opgestelde functieprofiel. 'Door het uitvoeren en lezen van wetenschappelijk onderzoek, uitvoeren van metingen, klinische redeneren en Evidence Based- en Best Practice komt de intensive care practitioner tot aanvullende diagnostiek, behandeling, interventie en advies' [1].

### Huidige plaats en positie

Momenteel zijn er twee circulation practitioners, twee ventilation practitioners en één neural practitioner werkzaam op de intensive care van het St. Antonius Ziekenhuis. Tevens zijn er al meerdere intensive care practitioners in de voorgaande jaren opgeleid. Dit betekent dat de positie van de intensive care practitioner goed is ingeburgerd. Vanuit de intensive care practitioners groep is er eens in de twee maanden een vergadering om elkaar op de hoogte te houden. Dit kunnen problemen zijn waar collega practitioners mee worstelen, lopende projecten of zaken die opgepakt moeten worden door één van de intensive care practitioners. Het contact tussen de intensive care practitioners is goed, ook is er een eigen intensive care practitioners kantoor waar gewerkt en overlegt kan worden. Dit draagt bij aan uitwisseling van zowel positieve als minder positieve punten en om elkaar daarbij te helpen en steunen.

Ik heb veel geleerd tijdens de opleiding over de circulatie. Een deel anatomie, fysiologie maar ook zeker de pathologie van de circulatie. Wanneer er sprake is dysfunctie van de circulatie hoe dit te monitoren en zo nodig te ondersteunen met beschikbare devices. Naast de circulatie is een groot deel van de opleiding gebouwd rondom de andere taken van de intensive care practitioner zoals onderzoek, implementatie, presenteren en onderwijs. Ook hierin heb ik mij verder kunnen ontwikkelen en hoop ik dat door te zetten ook nadat de opleiding is afgerond.

### Gewenste plaats en positie

Het gewenste beloop voor mijn functie als circulation practitioner is dat ik ruimte en tijd kan vinden om een positie te creëren waarin ik kan floreren en bijdragen aan het verbeteren en optimaliseren van de zorg voor intensive care patiënten, met name toegespitst op de circulatie. In nieuwe posities heb ik tijd nodig om mijzelf te kunnen laten zien en verder te ontwikkelen. Tevens heb ik de tijd nodig om ideeën op te doen en daarover na te denken. Daarin hoop ik dat we elkaar als practitioners versterken en kwaliteiten zo optimaal mogelijk kunnen benutten. Tegelijkertijd houd ik het contact met de intensivisten verantwoordelijk voor de circulatie, waarbij we actuele vragen of problemen, verwachtingen en visie met elkaar delen. Door als schakel tussen medisch en verpleegkundig te domein te functioneren, hoop ik dat dit zorgt voor wederzijds begrip, elkaar standpunten uit kunnen leggen en de samenwerking te verbeteren.

### Rol en functie over 1 jaar

- Deskundigheidsbevordering

Mijn inziens is het belangrijk dat de kennis en vaardigheden die gedurende de opleiding heb opgedaan up-to-date blijven. Ik moet mijzelf blijven ontwikkelen en bekwaam in alle aspecten betrokken bij de circulatie. Dit ga ik doen door het lezen van actuele literatuur en volgen van scholingen. Ik wil minimaal 2 artikelen per maand lezen op het gebied van de circulatie, zodat ik adviezen kan geven aan mijn collega's op basis van wetenschappelijk onderzoek.

- Onderwijs

Ik ga participeren in het geven van onderwijs aan diverse groepen. Allereerst krijgen alle ic-mc verpleegkundigen twee keer per jaar een scholing dag ingepland. Naar gelang de bekwaamheid, interesse of actualiteit wisselen de onderwerpen van de scholingen. Vrijwel altijd zijn er thema's betrokken gerelateerd aan de circulatie, zodat de circulation practitioners deze scholingen kunnen geven. Ook zal ik onderwijs verzorgen voor de ECLS-experts waaronder troubleshooting.

Tevens wordt er voor onze ic-mc studenten een leerwerkunit verzorgd met diverse scholingen waaronder bijvoorbeeld hartfalen, shock en mechanische ondersteuning. Ik zal een bijdrage leveren aan de scholing, samen met mijn collega circulation practitioners. Ook wordt er op de antonius academie onderwijs verzorgd voor ic-mc studenten uit verschillende ziekenhuizen. Afhankelijk van de vraag zal ik hier ook een rol in (gaan)

spelen. Af en toe komen er vragen vanuit afdelingen van het ziekenhuis om scholing te komen geven. Hierbij wil ik ook mijn kennis delen voor meerdere afdelingen dan alleen de intensive care. Tenslotte is bedside teaching één van de belangrijkste manieren van kennisoverdracht. Inspelend op een actuele vraag of probleem zal ik daarin proberen met mijn kennis van de circulatie hierop in te gaan.

- Hemosphere

De hemosphere was het onderwerp van mijn implementatietraject tijdens de opleiding. Inmiddels is de hemosphere geïmplementeerd en hebben alle collega's daar onderwijs over gehad. Ik wil er voor zorgen dat het apparaat indien nodig gebruikt blijft worden ter ondersteuning van het maken van een beleid. Tevens is het van belang de parameters te kunnen interpreteren en hier indien nodig actie op te ondernemen. Hierbij wil ik collega's helpen door middel van bedside teaching, zodat theorie en praktijk gekoppeld kunnen worden.

### **Rol en functie over drie jaar**

- Werkgroep

Aangezien 'wij' met drie circulation practitioners een groot team moeten ondersteunen, ben ik van mening dat het belangrijk is dat wij daarin ondersteuning krijgen. Mijn inziens is het belangrijk om te weten wat er speelt binnen het team qua uitdagingen en problemen met betrekking tot de circulatie. Met drie circulation practitioners wordt er veel gesignaleerd, maar wij zijn niet altijd aanwezig. Daarom denk ik dat de werkgroep een drie kerntaken heeft. Allereerst de signalerende functie zoals hierboven beschreven. Tevens zie ik een superuser rol voor de leden van de werkgroep. Als circulation practitioners dragen we onze kennis over aan de collega's. Wanneer de leden van de werkgroep ook meer kennis hebben zal dit een rol spelen in deskundigheidsbevordering van het gehele team. Tenslotte heb ik gemerkt dat het erg belangrijk is dat er support is vanuit het team. Tijdens de implementatie van de hemosphere (mijn implementatieproject) heb ik een team van superusers opgesteld, maar helaas heeft dit niet veel opgeleverd. Door werkgroep leden te verzamelen die enthousiast zijn over de circulatie en het enthousiasme over lopende projecten uit dragen zal dit mijn inziens een substantiële bijdragen leveren aan bijvoorbeeld een implementatieproject. Ook hebben wij als circulation practitioners een visie voor de afdeling en wanneer dit breder gedragen wordt zal dat ook effect hebben op de uitvoering.

Tevens wil ik initiatief nemen om een circulatieprotocol te maken en samen met de collega circulation practitioners en werkgroep uit te werken om collega's op de werkvloer meer handvatten te geven over het omgaan met de circulatie en circulatoir falen. Het vakgebied van de circulatie is veelzijdig en daardoor lijkt het soms ongrijpbaar en vaag. Door het kleiner en concreet te maken door bijvoorbeeld typen shock uit te werken in een circulatie protocol met bijbehorende symptomen, parameters, behandelingsmogelijkheden krijgen collega's meer handvatten.

- Onderzoek

Het lijkt mij interessant om te participeren in wetenschappelijk onderzoek omtrent de circulatie en daardoor een bijdrage te kunnen leveren aan verbeteren van de kwaliteit van zorg.

- Echocardiografie

Over drie jaar heb ik samen met mijn collega circulation practitioners een echocardiografie cursus gevolgd en ben ik bekwaam in de basis technieken voor het uitvoeren van een echocardiografie. Hiermee ben ik ondersteunend aan het medisch team en in staat adviezen te geven over de actuele status van de patiënt en doe ik voorstellen voor het beleid.

- Implementatie

Er is een systeem ontwikkeld dat het medisch –en verpleegkundig team moet helpen om meer inzicht te krijgen in de stolling van de patiënt. Dit systeem moet nog getest en onderzocht worden in de praktijk. Ik ben gevraagd vanuit mijn rol als circulation practitioner om hierin mee te denken, advies te geven en te helpen met implementatie.

### **Literatuur**

1. Practitioners Nederland. (2023). *Functieprofiel Intensive Care Practitioner*. Opgehaald van Practitioners Nederland: <https://practitioners.nl/account/downloads>