

De effecten van Fluid responsiveness bepalen bij patiënten met ernstige sepsis.

Yvanca van Welt, IC verpleegkundige, Circulation Practitioner i.o. Waterlandziekenhuis Purmerend

Abstract

Doelstelling: Inzichtelijk krijgen of de vochtbalans 24 en 48 uur na het vaststellen van de diagnose ernstige sepsis minder positief is, wanneer fluid responsiveness bepaald wordt met behulp van de passive leg raising (PLR) test en fluid challenges worden gegeven.

Setting: Single centre studie in een algemeen niveau 1 ICU met 7 bedden.

Methode: retrospectieve observationele, twee-fasen comparatieve studie over een periode van 14 maanden. In de controle groep (n=18) werd het resuscitatie beleid bepaald door de intensivist. De interventie groep (n=7) onderscheidt zich door vloeistofresuscitatie door middel van een gestuurd resuscitatie protocol waarbij na een maximale hoeveelheid vocht van 30 ml/kg fluid responsiveness bepaald wordt alvorens besloten wordt om een fluid challenge te geven. De vraag is of het invoeren van de PLR test leidt tot een minder positieve vochtbalans 24 en 48 uur na het vaststellen van de diagnose ernstige sepsis en bijdraagt aan een kortere beademingsduur, opnameduur op de ICU en een lagere mortaliteit na 28 dagen.

Resultaten: Er werd geen significant verschil aangetoond, mediaan (IQR), in vochtbalans 24 uur controle groep: 4837 (4562)ml vs. interventie groep: 6898 (3402)ml p= 0.50 en vochtbalans 48 uur: 7914 (7470)ml vs. 10713 (3396)ml p= 0.71. Ook konden er geen verschillen worden aangetoond, mediaan (IQR) in beademingsduur 5 (6) vs. 4 (1) dagen p=0.87 en opnameduur 6.5 (6) vs. 8 (4) dagen p= 0.83. De mortaliteit was vergelijkbaar in beide groepen 33% vs. 28.2% p=0.60.

Conclusie: De implementatie om fluid responsiveness te bepalen met behulp van de PLR test en het geven van fluid challenges heeft niet geleid tot een minder positieve vochtbalans bij patiënten met ernstige sepsis. Daarnaast zijn secundaire uitkomsten als beademingsduur, opnameduur en mortaliteit niet afgenomen.

1. Inleiding

Het Waterlandziekenhuis te Purmerend is een algemeen ziekenhuis met 275 bedden, er werken 82 specialisten en 1105 medewerkers. De ICU van het Waterlandziekenhuis is een closed format, niveau 1 ICU met 7 bedden. Het aantal beademingsdagen van 2011 -2014 zijn: 1276, 1044, 946 en 697 respectievelijk.

Op de ICU van het Waterlandziekenhuis bestond in 2014 geen eenduidig beleid omtrent vloeistof resuscitatie bij patiënten met de diagnose ernstige sepsis. Door het ontbreken van een duidelijke richtlijn voor artsen en verpleegkundigen is er een grote variatie in vloeistof resuscitatie tijdens de

behandeling van ernstige sepsis, wat resulteert in een positieve vochtbalans. Sepsis is een systemische pro-inflammatoire en anti-inflammatoire immunreactie op een infectie. Ongeveer 2% van alle ziekenhuispatiënten en 11-20% van de patiënten op de ICU wordt behandeld wegens ernstige sepsis. Historisch is de gemiddelde mortaliteit van ernstige sepsis 33% en van septische shock 59%. Ernstige sepsis en septische shock hebben effecten op het hart en de circulatie, die gekenmerkt worden door lage perifere weerstand, hoge cardiac output, myocard disfunctie en maldistributie van bloedstroom in de microcirculatie, met als gevolg inadequate weefsel perfusie, weefsel

hypoxie en een gestoorde zuurstofextractie⁴. Vertraging van de behandeling leidt tot weefsel hypoperfusie, verergering van cel disfunctie en vervolgens celdood. Ondanks dat uit onderzoek blijkt dat vochtresuscitatie in de vroege fase van ernstige sepsis de microcirculatie verbeterd, blijkt ook dat dit in een late fase niet langer het geval is⁵. Een positieve vochtbalans daarentegen is in verband gebracht met een verhoogde mortaliteit bij patiënten met sepsis^{6,7}. Daarnaast is bekend dat overvulling kan leiden tot oedemen, ARDS, een langere beademingsduur en opnameduur. Uit literatuur blijkt dat slechts de helft van de IC-patiënten fluid responsive is⁸. De overige 50%, de non-responders, hebben naar alle waarschijnlijkheid geen baat bij het toedienen van vocht en kan dit alleen maar leiden tot overvulling. Door te bepalen of een patiënt fluid responsive is kan het moment dat er gestopt moet worden met vochtresuscitatie beter bepaald worden en zo overvulling voorkomen worden. De PLR test is een dynamische test waarmee, als gevolg van een snelle stijging van de veneuze return, beoordeeld kan worden of de patiënt fluid responsive is. Het belangrijkste voordeel hierbij is dat het om een reversibele vochtbelasting gaat⁹. De uitkomst van de PLR test kan gebruikt worden in de besluitvorming tot het wel of niet toedienen van vocht, met behulp van een fluid challenge¹⁰. Vanuit de surviving sepsis campaign (SSC) worden er adviezen gegeven over soort vloeistof, snelheid en volume². Nadeel van colloïden vs. kristalloïden is hoger risico op kidney injury maar er is geen verschil in mortaliteit aangetoond³. Om deze reden worden colloïden niet meer toegediend op de ICU van het Waterlandziekenhuis. De SSC richtlijn geeft duidelijk aan hoe de vloeistofresuscitatie dient te geschieden: 30ml/kg kristalloïden zo snel mogelijk na het vaststellen van de diagnose ernstige sepsis om hypotensie te

voorkomen². Na het geven van deze 30 ml/kg is het aanbevolen om fluid responsiveness te bepalen met behulp van de PLR test of een fluid challenge. Dit om mogelijke overvulling te voorkomen. Dit was de reden om een gestuurd vloeistofresuscitatie protocol te ontwikkelen gebaseerd op de literatuur (*zie bijlage 1*).

De internationale richtlijn van de SSC van 2012 en nationale richtlijnen van het Veiligheid Management Systeem (VMS) geven veel aandacht aan screening en behandeling van sepsis^{2,3}. Hiervoor zijn programma's opgezet. Dit is zo veel mogelijk gebaseerd op "evidence" en "best practice".

2. Onderzoek

Probleemstelling

Er is op dit moment geen eenduidig beleid omtrent vloeistof toediening bij patiënten met ernstige sepsis op de IC van het Waterlandziekenhuis. Het vocht beleid is afhankelijk van de individuele perceptie van de intensivist. Dit resulteert regelmatig in een positieve vochtbalans, waarvan het is aangetoond dat dit gepaard gaat met hogere mortaliteit^{6,7}.

Doelstelling

Op basis van onderzoeksgegevens inzichtelijk krijgen of de vochtbalans, 24 en 48 uur na het vaststellen van de diagnose ernstige sepsis, minder positief is wanneer fluid responsiveness bepaald wordt met behulp van de PLR test. Op basis van de uitkomst kunnen er aanbevelingen worden gedaan aan de ICU van het Waterlandziekenhuis omtrent vochttoediening bij patiënten met ernstige sepsis.

Vraagstelling

Leidt het bepalen van fluid responsiveness met behulp van de PLR test tot een minder positieve vochtbalans, 24 en 48 uur na het vaststellen van de diagnose ernstige sepsis op

de IC van het Waterlandziekenhuis te Purmerend?

Literatuuronderzoek

Ontwikkeling van een flowchart gebaseerd op literatuur waar de volgende kernpunten in verwerkt zijn^{2,8, 9, 10,11}.

- Verantwoordelijkheden
- Contra-indicaties¹¹
- Soort vloeistof²
- Standaard volume en infusiesnelheid "Fluid Challenge"¹⁰
- Vloeistofdoel³
- Fluid responsiveness bepalen^{8,9}
- Voortzetten behandeling o.b.v. individuele therapie indien patiënt niet langer fluid responsive is.²

Methodiek (zie bijlage 2)

Bij patiënten die zich presenteerde vanaf de SEH, CCU of verpleegafdelingen met de diagnose ernstige sepsis werden in de periode van 1 juli 2014 tot en met 31 december 2014 en in de periode van 1 maart 2015 tot en met 31 juli 2015 retrospectief gegevens verzameld met betrekking op het vloeistof beleid, de vochtbalans en de effecten daarvan. Op 1 maart 2015 is de protocolgestuurde studieperiode gestart. De exclusiecriteria zijn: leeftijd <18 jaar, overplaatsing naar of vanuit een ander ziekenhuis, contra-indicaties voor

de PLR test, opnameduur <48 uur, afwezigheid van een PiCCO lijn (alleen in de interventie groep). Om te beoordelen of beide groepen vergelijkbaar zijn werd gekeken naar leeftijd, geslacht, gewicht, APACHE II score, APACHE IV score, opnamelactaat (zie tabel 1). Beide groepen werden geanalyseerd op vochtbalans na 24 uur, vochtbalans na 48 uur, beademingsduur, opnameduur en mortaliteit na 28 dagen. Data werd verzameld in het patiënt data management systeem (PDMS) en in Mediscore. IBM SPSS (versie 22) is gebruikt voor data analyse. Om de gegevens te analyseren is er gebruik gemaakt van de Mann-Whitney toets en de Chi-kwadraat toets in combinatie met de Fisher's exact test.

3. Resultaten

In totaal zijn er 36 patiënten geëvalueerd, daarvan zijn er 11 geëxcludeerd door een opnameduur <48 uur, vanuit een ander ziekenhuis of de afwezigheid van een PiCCO lijn. Over een periode van totaal 11 maanden werden 25 patiënten geïncludeerd, n=18 (1 juli 2014 – 31 december 2014) vs. n=7 (1 maart 2015 – 31 juli 2015). Er zijn statistisch geen verschillen in basiskarakteristieken. Wel valt op dat de leeftijd en het geslacht verschillen. Er is geen verschil aangetoond, mediaan (IQR), in vochtbalans na 24 uur, controle: 4837 (4562)ml vs. interventie: 6898

Tabel 1: Basiskarakteristieken

Variabele	Eenheid	Controle groep (n=18)	Interventie groep (n=7)	p waarde
Leeftijd	Jaren	73.6 (13.72)	57.9 (18.9)	0.06
Geslacht	Man	n=13 (72.2%)	n=2 (28.6%)	0.07
	Vrouw	n=5 (27.8%)	n=5 (71.4%)	
Gewicht	Kg	73 (24)	90 (43)	0.34
APACHE II		18.5 (8)	17 (14)	0.58
APACHE IV		68.5 (32)	79 (78)	0.41
Opnamelactaat	mmol/L	2.3 (2.5)	3.1 (3.2)	0.55
Opname herkomst	SEH	n=10 (55.6%)	n=2 (28.6%)	0.38
	Afdeling	n=8 (44.4%)	n=5 (71.4%)	
Bron Sepsis	Respiratoir	n=10 (55.6%)	n=1 (14.3%)	0.16
	Abdominaal	n=6 (33.3%)	n=4 (57.1%)	
	ECI	n=2 (11.1%)	n=2 (28.6%)	
* mediaan (IQR)				

Tabel 2: Resultaten

Variable	Eenheid	Controle groep (n=18)	Interventie groep (n=7)	p waarde
Vochtbalans 24 uur	ml	4837 (4562)	6898 (3402)	0.50
Vochtbalans 48 uur	ml	7914 (7470)	10713 (3396)	0.71
Opnameduur	Dagen	6.5 (6)	8 (4)	0.83
Beademingsduur	Dagen	5 (6)	4 (1)	0.87
Mortaliteit (28 dgn)	n=(%)	n=6 (33,3%)	n=2 (28.2%)	0.60
ARDS		n=5 (27.8%)	n=3 (42.9%)	0.52
AKI		n= 5 (27.8%)	n=3 (42.9%)	0.52
* mediaan (IQR)				

(3402)ml p= 0.50, en de vochtbalans na 48 uur 7914 (7470)ml vs. 10713 (3396)ml p=0.71. (zie tabel 2). Wat hierin echter opvalt is dat de spreiding in de controle groep groter is ten aanzien van de interventie groep. Ook in andere eindpunten zijn er geen statistische verschillen aangetoond, mediaan (IQR). Zo was de opnameduur, controle: 6.5 (6) vs. interventie: 8 (4) dagen p=0.83. De beademingsduur 5 (6) vs. 4 (1) dagen p=0.87. De mortaliteit na 28 dagen 33.3% vs. 28.2% p=0.60

4. Discussie

Ernstige sepsis en septische shock zijn geassocieerd met een hoge mortaliteit^{1,2}. De diagnose ernstige sepsis is afhankelijk van de gestelde definities. De definitie van ernstige sepsis volgens de SSC richtlijnen 2012 is dat er 2 of meer SIRS criteria aanwezig zijn en vermoeden of bewezen infectie inclusief hypotensie: systolische bloeddruk <90 mmHg en/of MAP <65 mmHg². Echter zijn niet alle patiënten die aan deze criteria voldeden geïncludeerd in het onderzoek om verschillende redenen. Dit is één van de redenen dat er sprake is van kleine onderzoek groepen. De statistische toetsen die zijn toegepast in verband met de kleine groepen zijn minder sterk dan bijvoorbeeld een T-test. Een mogelijke oorzaak voor het niet kunnen

aantonen van verschillen in vochtbalans na 24 en 48 uur is dat de compliantie van de flowchart niet optimaal is geweest. Bij de 7 patiënten in de interventie groep is er in de eerste 48 uur van opname in totaal 13 keer een PLR test toegepast. Na deze test is er in totaal 7 keer vocht gegeven ondanks een negatieve uitkomst van de PLR test. Wat aangeeft dat er niet voldoende vertrouwen is in de PLR test om het besluit te nemen de vochtresuscitatie te stoppen en de hemodynamiek op andere manieren te optimaliseren. Daarnaast is er in de eerste 48 uur van opname 10 keer vocht gegeven zonder dat er eerst fluid responsiveness bepaald is. Een andere mogelijke oorzaak is dat er in de interventie groep overwegend meer patiënten met een abdominale sepsis zijn geïncludeerd 33% (n=6) vs. 57% (n=4). Wanneer er onderscheid wordt gemaakt tussen een respiratoire sepsis en een abdominale sepsis krijgen patiënten met een abdominale sepsis, hoewel niet significant, meer vocht toe gediend, mediaan (IQR), respiratoir: 7655 (5624)ml vs. abdominaal: 9590 (9860) p=0.20. (zie tabel 3) Het zou interessant zijn om deze gegevens in een grotere patiënten groep te onderzoeken.

Tabel 3: Onderscheid bron sepsis

Variabele	Eenheid	Respiratoir	Abdominaal	p waarde
VB 24 uur	ml	4774 (4079)	7173 (6389)	0.16
VB 48 uur	ml	7655 (5624)	9590 (9860)	0.20
Mediaan (IQR)				

5. Conclusie

Implementatie van protocol gestuurde vloeistofresuscitatie leidt op de IC van het Waterlandziekenhuis niet tot een lagere vochtbalans 24 uur en 48 uur na vaststellen van de diagnose ernstige sepsis. Ook in andere eindpunten is er geen significant verschil aangetoond. Mogelijke oorzaken hiervoor zijn slechte compliantie van het protocol en meer abdominale sepsis in de interventie groep. Een langere observatie periode met grotere patiënten groepen is nodig om een significant verschil aan te kunnen tonen.

6. Aanbevelingen

Om de implementatie van het protocol succesvol te laten verlopen is een goede grondlegging bij de intensivisten van groot belang. Het besluit om vocht te geven wordt door de intensivist gemaakt. Ook het inbrengen van een PICCO lijn om de cardiac output te kunnen monitoren is met name in de vroege fase van belang. Ook is vroege herkenning van sepsis op de afdelingen en op de SEH van belang. Deze afdelingen dienen betrokken te worden in het proces, het noteren van de gegeven hoeveelheid vloeistof voor opname op de IC dient goed geregistreerd te worden. Er moet meer vertrouwen komen in de betrouwbaarheid van de PLR test zodat er bij een negatieve uitslag niet gekozen wordt om toch vocht toe te dienen.

Samenvattende aanbevelingen:

- data verzamelen in de toekomst continueren
- plan van aanpak schrijven om de grondlegging bij de intensivisten te verbeteren.

- Scholingen over de herkenning van sepsis en de behandeling van sepsis moeten ziekenhuisbreed structureel worden gegeven.
- scholingen over het bepalen van fluid responsiveness en het belang van overvulling voorkomen geven op de ICU.

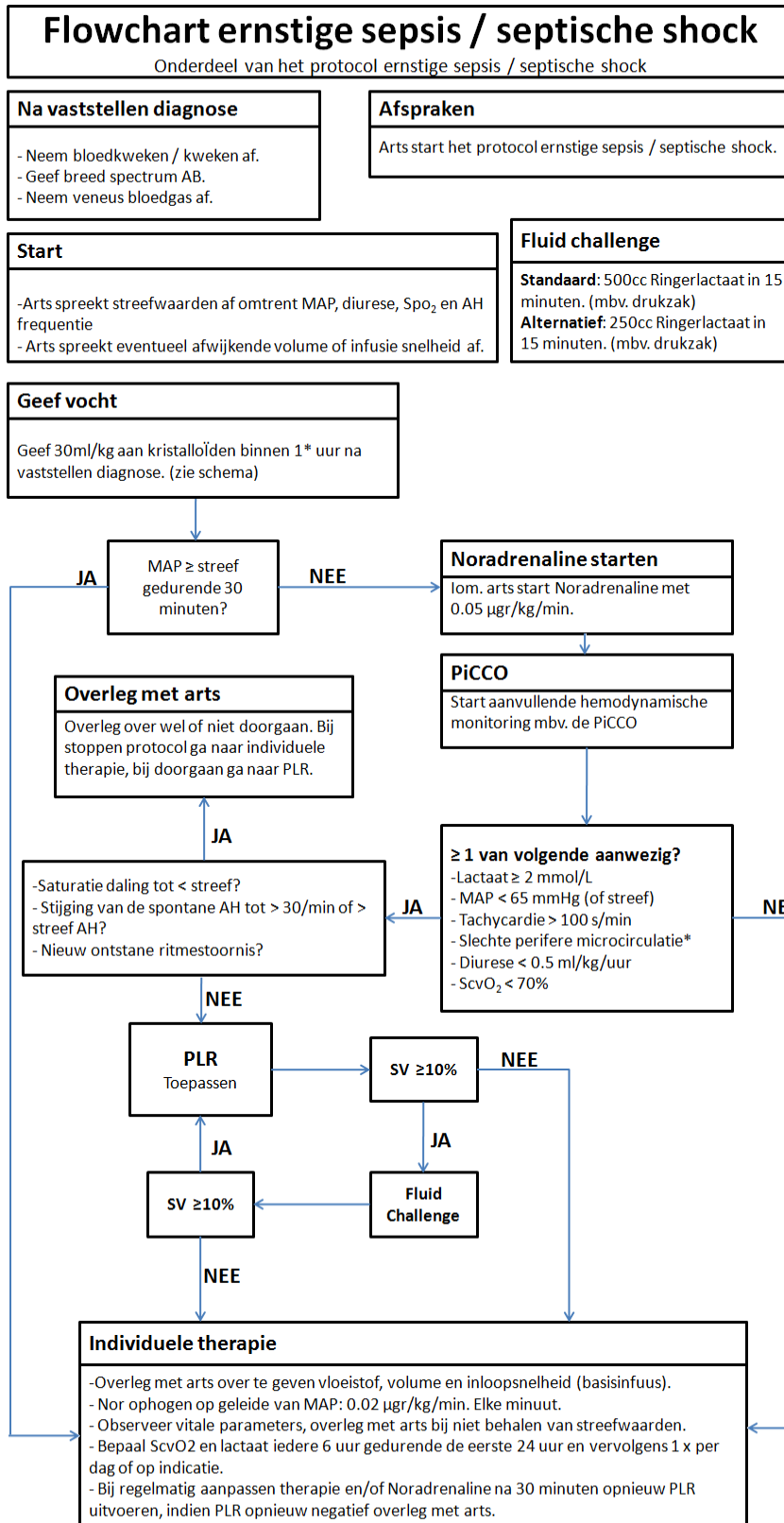
7. Rol van de Circulation Practitioner

De Circulation Practitioner heeft een belangrijke rol op de ICU en in het ziekenhuis. In mijn rol als Circulation Practitioner kan ik mijn verworven kennis en competenties gebruiken om zorgprocessen omtrent de circulatie tot een hoger niveau te tillen. In het Waterlandziekenhuis is sepsis een veel voorkomende opname indicatie. Voor mijn vakgebied heeft kwaliteit verbetering rondom sepsis een zeer hoge prioriteit. Het internationale programma van de SSC heeft van de start in 2002 tot 2014 een mortaliteit reductie van 25% laten zien bij participerende ziekenhuizen in grote patiënten groepen. De compliance aan het SSC programma wil ik in het Waterlandziekenhuis optimaliseren. Ook de vroege herkenning van sepsis op de verpleegafdelingen wil ik optimaliseren. Door middel van scholingen, coaching en bedside teaching kan ik mijn deskundigheid op het gebied van hemodynamiek op anderen overbrengen. Mijn kennis houd ik up-to-date door het bijwonen van congressen, het uitvoeren van research en participatie in het netwerk van Circulation Practitioners. De protocollen kan ik aanpassen op basis van nieuwe evidence en/of best practice principes.

Literatuurlijst

1. Damen J, Nierich AP, Bakker J, Zanten van ARH. Hemodynamische gevolgen van ernstige sepsis: pathofysiologie en een richtlijn voor de behandeling. *Netherlands Journal Critical Care* Juni 2002; Volume 6; No 3; Page 19-29
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013 Feb;41(2):580-637.
3. Veiligheids Managementsysteem; Voorkomen van lijnensepsis en behandeling van ernstige sepsis. 2009.
4. Daniel De Backer, Katia Donadello, Fabio Silvio Taccone, Gustavo Ospina-Tascon, Diamantino Salgado and Jean-Louis Vincent: Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy, *Annals of Intensive Care*. 2011 1:27.
5. Ospina-Tascon G, Nevese AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, Chierago ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–955. doi: 10.1007/s00134-010-1843-3
6. Boyd JH, Forbes J et.al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance an elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit care* 2011 feb;39(2):259-65 Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15
7. Scott T Micek, Colleen McEvoy et. al. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care* 2013;17:R246
8. Michard F, Teboul JL Predicting fluid responsiveness in ICU patients. A critical analysis of the evidence. *Chest* 2000;121:2000-8
9. Cavallaro C, Sandroni C et. al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adult: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Medicine* 2010;36:1475-1483
10. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr opin Crit Care* 2011;17(3):290-5
11. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Critical Care Medicine*. 2004;32(Suppl):S451-S454.

Bijlage 1



Bijlage 2

