



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Fluid loading responsiveness

Geerts, B.

Citation

Geerts, B. (2011, May 25). *Fluid loading responsiveness*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17663>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17663>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 16

Samenvatting

Patiënten op een intensivere afdeling en in de periode gedurende en rondom een operatie, zijn afhankelijk van medisch personeel voor hun vloeistofinname. Het optimaliseren van de vullingstoestand is noodzakelijk voor een maximaal zuurstofaanbod aan vitale organen. Overmatige toediening van vloeistof leidt tot gegeneraliseerd oedeem, longoedeem, hartfalen, infecties, verlengde ziekenhuisopnames en zelfs overlijden. Symptomen als huidturgor, urineproductie, kleur van de huid, en hemodynamische metingen, zoals centraal veneuze druk (CVD) en gemiddelde slagaderlijke bloeddruk (MAP), worden meestal gebruikt in het beleid. Deze parameters zijn echter in veel situaties onbetrouwbare voorspellers van de effecten van het toedienen van vloeistof.

Cardiac output (CO) is de hoeveelheid bloed die door het hart per minuut in de bloedsomloop wordt rondgepompt. Men is er van overtuigd dat een toename in cardiac output ook een verbeterde doorbloeding van de vitale organen geeft. Een toegenomen doorbloeding houdt in dat het zuurstofaanbod aan deze organen waarschijnlijk verbetert. Dit is de basis van de vloeistofresponsiviteitsstrategie (FLR). Deze strategie heeft als doel cardiac output te optimaliseren, de hoeveelheid vloeistoftoediening te minimaliseren en de kans op overvulling te verkleinen.

222)

In het verleden heeft Arthur Guyton een belangrijke stap gezet waardoor het direct meten van de vullingstoestand mogelijk zou moeten worden. De weerstand van de bloedvaten, centraal veneuze druk (CVD) en statische vullingdruk (MSFP) zijn de primaire determinanten van veneuze terugvloed van bloed naar het hart en dus ook cardiac output. Uiteindelijk kan MSFP gebruikt worden om het (actieve of) circulerend bloedvolume te bepalen in patiënten. MSFP is de druk die in de bloedvaten (aders en slagaders) ontstaat als er geen bloed stroomt dus als het hart stil zou staan.

In dit proefschrift, hebben we een overzicht gemaakt van de publicaties over FLR en we hebben getracht het effect van deze publicaties op de Nederlandse intensivere praktijk in kaart te brengen. Wij bespreken de resultaten van twee onderzoeken naar de nauwkeurigheid van pulscontouranalyse om CO en slagvolumevariatie (SVV) te bepalen. Vervolgens presenteren we de resultaten van een nieuwe methode om MSFP in mensen te kunnen bepalen zonder dat stilstand van het hart noodzakelijk is. Als laatste bediscussiëren wij vijf studies waarin de betrouwbaarheid is onderzocht om FLR te voorspellen door middel van een manoeuvre met +10 cmH₂O piek eind-expiratie druk (PEEP), een proeftoediening van vloeistof, passief benen heffen, een mechanische beademingmanoeuvre en het meten van baseline MSFP. De manoeuvres hebben als doel het werkpunt op de hartfunctiecurve te bepalen en te kijken of er “ruimte” is voor toediening van vloeistof.

Hoofdstuk 1

Er zijn meerdere technieken ontwikkeld om de pompkracht van het hart, ofwel cardiac output, te meten. Het aantal technieken dat voor onderzoek in mensen is te gebruiken, is

echter beperkt. De 'heilige graal' voor het meten van cardiac output zou een techniek zijn die nauwkeurig, precies, gebruikersonafhankelijk, snel reagerend, continue, makkelijk in gebruik, goedkoop en veilig is. Zo'n methode bestaat momenteel nog niet. In hoofdstuk één van dit proefschrift hebben wij een overzicht gemaakt van de meest gebruikte en de bruikbare technieken om cardiac output te meten: de Fick, indicatorverdunding, pulscontouranalyse (waarbij de pulscontour wordt gebruikt om CO te berekenen), echografie en bio-impedantiemethoden.

Hoofdstuk 2

We hebben de nauwkeurigheid en precisie van drie methoden om cardiac output te meten bestudeerd - autogekalibreerde FloTrac-Vigileo (COed) en niet-gekalibreerde Modelflow (COMf) drukgolfmethoden en een echografische (HemoSonic, COhs) techniek - in vergelijking met de thermodilutietechniek (COtd). Bij 13 postoperatieve, mechanisch beademde, cardiochirurgische patiënten werden 104 gepaarde CO-waarden beoordeeld voor, tijdens en na vier interventies (1) een 50% toename in teugvolume; (2) een 10 cmH₂O toename in PEEP; (3) 30° benen heffen en (4) hoofd-omhoog-positie. Het verschil (bias (2SD)) tussen COed en COtd, COMf en COtd, en COhs en COtd was 0,33 (0,90), 0,30 (0,69) en (0,41 (1,11) L·min⁻¹, respectievelijk. Modelflow had de laagste gemiddelde fout, wat suggereert dat deze techniek de meest precieze prestaties levert. COed overschat de veranderingen in cardiac output terwijl COMf- en COhs-waarden niet significant verschillen van COtd. De richting van de veranderingen in thermodilutie cardiac output komt in zeer hoge mate overeen met de richting van veranderingen waargenomen met de drie methoden.

(223)

Hoofdstuk 3

Het doel van de studie beschreven in hoofdstuk drie is het vergelijken van de nauwkeurigheid van stroke volume variatie gemeten door het LiDCOplus-systeem (SVVli) en het FloTrac-Vigileo-systeem (SVVed). We hebben SVVli en SVVed in 15 postoperatieve cardiochirurgische patiënten geregistreerd tijdens vijf interventies; (1) een 50% toename in teugvolume; (2) een 10 cmH₂O toename in positieve eind-expiratoire druk; (3) 30° benen heffen, (4) hoofd-omhoog-positie en (5) toediening van vloeistof. Tussen de interventies door zijn basismetingen uitgevoerd. 136 gepaarde SVV-waarden werden verzameld. SVVli-waarden varieerden van 1,4% tot 26,8% (gemiddeld 8,7% ± 4,6%); SVVed van 2,0% tot 26,0% (gemiddeld 10,2% ± 4,7%). De gemiddelde bias bleek significant te verschillen van nul met 1,5% ± 2,5%, $p < 0,001$, (95% betrouwbaarheidsinterval 1,1-1,9%). De bovenste en onderste grenzen van het betrouwbaarheidsinterval waren 6,4% en 3,5% respectievelijk. De variatiecoëfficiënt voor de verschillen tussen SVVli en SVVed was 26%. Dit resulteert in een relatief grote spreiding van de betrouwbaarheidsintervallen van 52%. Analyse van de herhaalde

metingen liet een variatiecoëfficiënt van 21% voor SVVli en 22% voor SVVed zien. De SVV-waarden van de LiDCOplus en FloTrac- Vigileo-systemen zijn niet uitwisselbaar. Daarnaast zijn de metingen van SVVli en SVVed niet eenduidig. Dit kan geconcludeerd worden uit de hoge variatiecoëfficiënt bij herhaalde metingen. Deze bevindingen ondersteunen de waarschuwing van Michael Pinsky om voorzichtig te zijn om SVV-waarden die via pulscontouranalyse verkregen zijn in de kliniek te gebruiken.

Hoofdstuk 4

De selectie van patiënten die baat zullen hebben bij het toedienen van vloeistof is essentieel voor een verantwoord vullingbeleid. Het onnodig toedienen van vloeistof kan leiden tot het ontstaan van longoedeem en hartfalen. Vullingdrukken zoals CVD en MAP, cardiac output en klinische symptomen hebben altijd centraal gestaan bij de hemodynamische bewaking van patiënten. Wij hebben een enquête afgenomen om de gevolgen van publicaties over nieuwe parameters op de dagelijkse praktijkvoering in Nederlandse intensivereafdelingen te bekijken. Enquêtes werden verstuurd naar alle (446) intensivere-artsen in Nederland. 39% Van de enquêtes werd ingevuld en teruggezonden.

224)

In de eerste beoordeling van de vullingtoestand worden de productie van urine en capillary refill als meest belangrijk gevonden. De CVD wordt door 70% van de artsen gebruikt om de behoefte aan extra vloeistof in te schatten. SVV werd door 47% van de respondenten gebruikt, en CO door 20%. 75% Procent gebruikt een proeftoediening van vloeistof om vloeistofresponsiviteit in te schatten. Veranderingen in hartslag, MAP, CVD en CO na vloeistoftoediening worden vaak gebruikt om vloeistofresponsiviteit te beoordelen. Slechts een kwart van alle respondenten geeft aan dat er een protocol beschikbaar is in het ziekenhuis om onder- of overvulling te beschrijven/behandelen en slechts de helft van deze respondenten zegt dat protocol ook te gebruiken. Relatief veel intensivere-artsen gebruiken recent ontwikkelde variabelen als SVV en polsdrukvariatie (PPV) evenals een proeftoediening van vloeistof om te trachten de effecten van vloeistoftoediening te voorspellen. Daarentegen wordt door de meerderheid nog een 'ouderwetse' variabele als CVD gebruikt.

Hoofdstuk 5

De onnodige toediening van vloeistof verhoogt de kans op complicaties en sterfte, en verlengt het verblijf op de intensive care. FLR is een strategie om patiënten te selecteren die baat zullen hebben bij het toedienen van vloeistof. Wij hebben recente publicaties over dit onderwerp op een rij gezet. We hebben een overzicht gemaakt van de meest gebruikte parameters voor FLR en we hebben de nauwkeurigheid om het effect van vloeistoftoediening op CO van deze parameters bekeken. Dynamische parameters zoals PPV en SVV hebben

veelvuldig en consequent laten zien dat zij meer betrouwbare voorspellers van FLR zijn dan centraal veneuze druk en pulmonaal arterie wiggedruk. Veranderingen in MAP, CVD en CO ten gevolge van verschillende manoeuvres zoals passief benen heffen (PLR), zijn ook voorspellers van FLR. Dynamische parameters, en met name PPV, zijn aan te raden om in de praktijk te gebruiken om FLR te voorspellen. Tevens zijn veranderingen in CVD, MAP en CO na benen heffen met een zelfde mate van betrouwbaarheid te gebruiken.

Hoofdstuk 6

Ondervulling is een veelvoorkomend klinisch probleem. De Trendelenburg (i.e. bed gekanteld met hoofd omlaag en benen omhoog) positie en benen heffen worden routinematig gebruikt in afwachting van definitieve behandeling van het probleem en het toedienen van vloeistof of bloedproducten. Wij hebben de hemodynamische effecten van PLR en de Trendelenburgpositie onderzocht door een literatuur studie over de periode 1960 tot 2010 naar prospectieve onderzoeken in mensen gedurende de eerste 10 minuten na positieverandering. Welke positie heeft het meest effect op CO? 21 Studies over PLR waren relevant (n patiënten=431) en 13 over Trendelenburg (n patiënten=246). Trendelenburgpositionering deed MAP toenemen. CO steeg 9% of $0.4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ na 1 minuut Trendelenburg. In de periode hierna (2-10 min) daalde deze toename tot 4% of $0.1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. PLR deed noch MAP noch de hartslag veranderen. CVD nam toe. CO steeg met 6% of $0.2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ na één minuut. Alhoewel zowel Trendelenburg als PLR CO significant doet stijgen, is het alleen PLR dat dit effect langer dan enkele minuten laat duren. Wij zouden dus het gebruik van PLR willen aanraden voor de eerste behandeling van ondervulling

(225)

Hoofdstuk 7

Wij introduceren een nieuw fysiologisch model dat onderscheid mogelijk maakt tussen de slagaderlijke en aderlijke bloedsomloop. Om ons model te testen hebben we de effecten van dobutamine en ondervulling in biggen onder barbituratennarcose onderzocht. Lichaams-slagaderdruk (Pao), CVD, MSFP en CO werden gemeten in 10 biggen voor, tijdens en na dobutamine-infusie ($6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), tijdens hypovolemie ($-10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$), en na herstel van normale vullingstatus. Aderlijke (R_v) en systemische (R_{sys}) vaatweerstand werden bepaald uit Pao, CVD, MSFP en CO. Het quotiënt van R_v/R_{sys} werd gebruikt om de voornaamste verandering van vaatweerstand te bepalen (verwijden of vernauwen van de aderlijke of slagaderlijke kant van de bloedsomloop). Infusie van dobutamine verhoogde de hartslag en CO. MSFP, R_{sys} , R_v en R_v/R_{sys} daalden. De daling in R_v was significant kleiner dan R_{sys} . Pao en CVD veranderden niet. Ondervulling verminderde CO, CVD, MSFP, R_v en R_v/R_{sys} , maar R_{sys} bleef onveranderd en de frequentie van de hartslag nam toe. Ondervulling en dobutamine veranderen MSFP, R_{sys} , R_v en de R_v/R_{sys} -ratio variërend. De stijging in CO

tijdens dobutamine-infusie wordt geweten aan de gecombineerde verhoging van hartfunctie en afgenomen Rv. De afname in CO tijdens ondervulling wordt veroorzaakt door een afname in MSFP maar wordt ook deels gecompenseerd door de afname in Rv.

Hoofdstuk 8

Het doel van deze studie was de relatie tussen CO en CVD te bepalen, en om statische vullingdruk en effectief circulerend bloedvolume te berekenen in twaalf mechanisch beademde, postoperatieve, cardiochirurgische patiënten. Inademingspauzes met verschillende drukken werden verricht bij normale vulling (rugligging, baseline), relatieve ondervulling door 30° hoofd-omhoog-positie (hypo) en relatieve overvulling (500 ml colloid toediening, hyper). De relatie tussen CO en CVD werd gemeten m.b.v. deze twaalf seconden durende inademingpauzes die de CVD verhoogde en CO verlaagde. De cardiac output werd middels pulscontouranalyse gemeten gedurende de laatste drie seconden van de adempauze. De relatie tussen CVD en CO was lineair voor alle metingen met een helling die gelijk bleef voor de verschillende vullings toestanden. MSFP verminderde van baseline naar hypovolemie en nam toe tijdens hypervolemie (van 18.8 ± 4.5 mmHg naar 14.5 ± 3.0 mmHg, naar 29.1 ± 5.2 mmHg ($p < 0.05$)). De baselinecompliantie van de bloedsomloop was $0.98 \text{ ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ en het effectief circulerend bloedvolume was 1677 ml. Concluderend: statische vullingdruk kan bepaald worden bij ic-patiënten met een intacte bloedsomloop door gebruik te maken van de inademingpauzeprocedure met het beademingsapparaat. Deze procedure maakt het mogelijk de compliantie van de bloedsomloop en het effectief circulerend bloedvolume te volgen bij beademde patiënten.

226)

Hoofdstuk 9

De druk gemeten met de armocclusiemethode is in het verleden gebruikt om de effecten van medicijnen op de bloedsomloop te bestuderen. Wij stellen dat deze armocclusiedruk (Parm) ook gebruikt zou kunnen worden als een indirecte indicatie van de vullingstatus. We hebben de waarde van Parm bestudeert om FLR te voorspellen in 24 patiënten na cardiochirurgie. Vloeistofoediening vergrootte CO, Parm, MAP en CVD. In responders ($n=17$) namen CO, Parm, MAP en CVD toe en SVV en PPV af. In non-responders ($n=7$), namen alleen Parm en CVD toe. PPV daalde. CO, MAP, SVV en hartslag veranderden niet significant. De oppervlakte onder de voorspellingcurve (AUROC) voor Parm was 0.786 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.567-1.000). Een Parm < 21.9 mmHg had een sensitiviteit van 71% en een specificiteit van 88% om FLR te voorspellen. Hiermee lijkt Parm een goede voorspeller van FLR in onze bestudeerde groep van patiënten na cardiochirurgie.

Hoofdstuk 10

Niet de absolute waarde maar de verandering in CVD zou wel eens een goede basis kunnen zijn voor het vloeistofbeleid bij kritisch zieke patiënten. We hebben een studie uitgevoerd om de CO-verandering ten gevolge van 30° PLR te voorspellen op basis van veranderingen in CVD na verhoging van PEEP. Twintig mechanische beademde patiënten na cardiochirurgie werden bestudeerd. PEEP werd verhoogd met 10 cmH₂O gedurende vijf minuten gevolgd door vijf minuten benen heffen. CVD, SVV en thermodilutie CO werden bepaald voor, gedurende en na de PEEP-manoeuvre en PLR. Een toename in thermodilutie CO van >7% na PLR werd gebruikt om responders te identificeren. De toename in CO door PLR was direct gerelateerd aan de toename in CVD na +10 PEEP ($r=0.77$, $P<0.001$). PLR-responsiviteit werd voorspeld door de +10 PEEP veranderingen in CVD (AUROC 0.99, $P<0.001$) en door baseline slagvolumevariatie (AUROC 0.90, $P=0.003$). De resultaten van ons onderzoek suggereren dat door PEEP geïnduceerde veranderingen in CVD FLR met ongeveer dezelfde betrouwbaarheid als baseline SVV kan voorspellen.

Hoofdstuk 11

In 2006, herintroduceerde Vincent en Weil (V&W) de proeftoediening van vloeistof in een protocol voor hemodynamisch beleid. In ons onderzoek hebben wij de waarde van de toevoeging van CO (middels pulscontourmeting) aan het V&W-protocol geëvalueerd om onnodige vloeistoftoediening te reduceren. We hebben in 21 mechanisch beademde patiënten na electieve cardiochirurgie de hemodynamische effecten gemeten van de toediening van een serie van 10 achtereenvolgende toedieningen van 50 ml colloïde oplossing op CO (Modelflow (COM) en LiDCO (COLi)), CVD en MAP. COLi en COM namen toe na 50, 100 en 500 ml vloeistoftoediening. Indien COM $\geq 4.3\%$ toenam na 100 ml proeftoediening dan werd vloeistof responsiviteit (CO > 10% gestegen na 500 ml vloeistof-toediening) met een sensitiviteit van 67% en specificiteit van 100% voorspeld. Toevoeging van COM aan het V&W protocol zou hebben geleid tot een gemiddelde toediening van 100 in plaats van 200 ml vloeistof in non-responders en een toename van 18% in CO bij responders (i.p.v. 7%). De toevoeging van pulscontour-CO zal de betrouwbaarheid en robuustheid van het V&W-protocol verbeteren. Samenvattend: de toevoeging resulteerde in een grotere stijging in CO in responders en een verminderde onnodige vloeistoftoediening bij non-responders.

(227)

Hoofdstuk 12

We hebben de mogelijkheid van twee pulscontourtechnieken onderzocht om veranderingen in CO door 30° PLR om vloeistofresponsiviteit te beoordelen in twintig beademde post-cardiochirurgie patiënten. CO werd gemeten met thermodilutie COtd, pulscontourpower

(COLi, LiDCO) en pulscontouranalyse (ongekalibreerde modelflow, COM). Verder zijn gemeten: hartslag, CVD, slagaderlijke polsdruk (PP), systolische bloeddruk (SP), diastolische bloeddruk (DP) en MAP. Slagvolume (SV), SP, PP, PPV, SVV werden berekend over vijf ademhalingscycli. SVV werd bepaald met de LiDCO (SVVli) en Modelflowapparaten (SVVm). PLR geïnduceerde veranderingen in COtd correleerden met veranderingen in COLi ($p < 0.001$) en COM ($p < 0.001$). COtd-verandering werd voorspeld met een AUROC van 0.968 door Δ COM, 0.841 door Δ COLi, 0.825 door SVVm, 0.873 door SVVli, 0.808 door PPV, 0.778 door ASP, 0.714 door Δ PP en 0.873 door Δ MAP. Dus: veranderingen in COM, COLi, SVV en PPV volgen de veranderingen in COtd gedurende PLR met een hoge graad van nauwkeurigheid in gesedeerde en beademde patiënten na cardiochirurgie. Veranderingen in pulse contour CO na PLR kan worden gebruikt om vloeistofresponsiviteit te voorspellen.

Hoofdstuk 13

228)

Als reactie op de publicaties van Preisman *et al.* hebben wij de herhaalbaarheid onderzocht van een beademingsapparaatmanoeuvre met drukgecontroleerde 1.5 seconde durende ademteugen met toenemende druk. Deze 'Respiratory Systolic Variation Test (RSVT)' hebben wij bovendien geautomatiseerd. In een onafhankelijke groep van 14 patiënten na cardiochirurgie hebben wij de waarde van RSVT om vloeistofresponsiviteit te voorspellen onderzocht. CO, CVD en MAP namen toe na 500 ml colloïdeoplossing was toegediend. PPV- en RSVT-waarden daalden. CO steeg 34% in responders ($n=9$) en veranderde niet in non-responders ($n=5$). Een RSVT-drempelwaarde van 0.51 voorspelde FLR in 78% of de patiënten. Voorspellen van FLR met de RSVT lijkt betrouwbaar, herhaalbaar en geautomatiseerd goed uit te voeren.

Discussie

Er is geen goudstandaard voor hemodynamisch beleid. Vloeistofresponsiviteit is een relatieve nieuwe strategie. In het algemeen kan FLR beschreven worden als het effect van cardiac output op een intraveneuze toediening van een bepaalde hoeveelheid vocht. Nog belangrijker is het om dit effect te kunnen voorspellen. Dit betekent dat men responders en non-responders op een vloeistofoediening van tevoren zou kunnen onderscheiden. Deze strategie heeft als doel onnodige vloeistofoediening te voorkomen en dientengevolge de kans aan overvulling gerelateerde complicaties en sterfte te verminderen. Tot op heden bestaat er nog geen studie die de gevolgen op een systematische toepassing van FLR in de praktijk op totale vloeistofoediening of complicaties heeft onderzocht. Meer onderzoek is nodig. Het nog niet gelukt om een praktisch en uitvoerbaar protocol vast te stellen om FLR te voorspellen en als leidraad te dienen voor vloeistofbeleid. Bovendien dient de analyse van FLR studies meer diepte te krijgen. Het bepalen van de AUROC lijkt niet afdoende. Ook

dient de herhaalbaarheid van studieresultaten onderzocht te worden in een controlegroep. Het belangrijkste probleem blijft dat er geen consensus is over de definitie van vloeistofresponsiviteit; de hoeveelheid vloeistof, de samenstelling van de vloeistof, het tijdstip van de metingen, de parameter om responders te definiëren, de techniek om deze parameter te meten en de afkapwaarde voor responders variëren enorm in de literatuur. Wij willen de definitie van vloeistofresponsiviteit definiëren als een klinisch relevante toename in cardiac output (afkap waarde dus gerelateerd aan de nauwkeurigheid van de meetmethode) binnen vijf minuten na een snelle toediening van $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ van een colloïde (zetmeel) of fysiologische zoutoplossing (crystalloïde).