

## ANSWER TO PHOTO QUIZ

## Neither pressure, nor flow

**Keywords** - catecholamines, drug-related side effects and adverse reactions, central venous catheters, vasoconstriction, intensive care units, humans

### DIAGNOSIS

The figure shows local tissue ischaemia following the route of the vena cephalica. The catecholamines were administered via a peripheral venous catheter (PVC) distal to the discoloration.



**Figure 2.** Right arm around the elbow region 1 hour after presentation and after switch of venous access and nitroglycerin administration.

Norepinephrine administration was switched to a central venous catheter (CVC) and the phenylephrine was discontinued. Nitroglycerin (0.2 mg) was administered via the PVC with the aim of abrogating the vasoconstrictor effects more rapidly. Soon afterwards the local ischaemia disappeared (*figure 2*).

Catecholamines such as norepinephrine and phenylephrine are potent agonists of the  $\alpha_1$ -adrenoreceptor, resulting in arterial but also venous vasoconstriction. Local tissue ischaemia but especially extravasation, tissue necrosis and phlebitis are known complications. Complications due to peripheral administration of vasopressors are mainly reported in case reports, series and small observational studies.<sup>[1]</sup> The largest prospective observational study on the safety of catecholamine administration via PVC included 734 ICU patients.<sup>[2]</sup> The mean maximum norepinephrine dose was 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , administered via proximal 18-20 gauge PVCs for a mean period of 49 hours. In 16/506 cases fluid extravasation was described without local tissue injury. In the 176 patients receiving phenylephrine no complications were observed.<sup>[2]</sup> Taken together the potential risk of adverse events in peripherally administered vasopressors appears quite low. In most events reported in a systematic review, the intravenous cannulation site was located distally to the antecubital or popliteal fossae. The duration of the infusion may also be important. Local tissue injury occurred after a median duration of vasopressor infusion of 24 hours.<sup>[1]</sup>

One randomised study compared complication rates in PVC versus CVC access.<sup>[3]</sup> Major complications occurred more often in the PVC group. However, complications such as pneumothorax in the CVC group are more relevant as compared with, for instance, subcutaneous diffusion in the PVC group. On the other hand, pneumothorax also occurred in the patients who crossed over from the PVC to the CVC group, and the rate was relatively higher (3/67 versus 3/135). A decision to use a CVC instead of PVC should be based on sound judgement. Expected duration and dosing of administered substances, complication incidence and severity should be taken into account.

In case of complications such as local tissue ischaemia, the vasopressor agent should be discontinued. The type and site of venous access should be reconsidered. Local therapy with

phentolamine or nitroglycerin may be options to alleviate vasoconstriction and prevent aggravation of damage.<sup>[2]</sup>

## Conclusion

Focal vasoconstriction due to high-dose catecholamine administration via peripheral intravenous access.

If your patient needs catecholamines, such as norepinephrine for low blood pressure and to improve blood flow, beware of your method of vascular access.

## Disclosures

All authors declare no conflicts of interest. No funding or financial support was received.

Informed consent was obtained from the legal representative of the patient described in this photo quiz.

## References

- [1] Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015;30:653; e9-17.
- [2] Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med.* 2015;10:581-5.
- [3] Ricard JD, Salomon L, Boyer A, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2108-15.

### Verkorte productinformatie Empressine 40 I.E./2 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

**Samenstelling:** Eén ampul met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat argipressineacetate corresponderend met 40 I.E. argipressine (overeenkomend met 133 microgram). **Farmacotherapeutische groep:** Vasopressine en analogen. **Indicaties:** Catecholamine-refractaire hypotensie na sepsische shock bij patiënten ouder dan 18 jaar. Catecholamine-refractaire hypotensie is aanwezig als de gemiddelde arteriële bloeddruk niet op de doelwaarde kan worden gestabiliseerd ondanks adequate volumesubstitutie en toepassing van catecholaminen. **Dosering en wijze van toediening:** Bij voorkeur starten binnen de eerste zes uur na aanvang van de sepsische shock, of binnen 3 uur na aanvang bij patiënten die worden behandeld met hoge doses catecholaminen. Toediening dient te geschieden via continue intraveneuze infusie van 0,01 I.E. per minuut met behulp van een perfusor/motorpomp. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis elke 15-20 minuten worden verhoogd tot 0,03 I.E. per minuut. Voor intensievecarepatiënten is de gebruikelijke doelbloeddruk 65-75 mmHg. Argipressine mag alleen worden gebruikt naast conventionele vasopressotherapie met catecholaminen. Doses boven 0,03 I.E. per minuut mogen alleen worden toegepast als noodbehandeling, aangezien dit darm- en huidnecrose kan veroorzaken en het risico op hartstilstand kan verhogen. De behandelingsduur dient te worden gekozen op basis van het individuele klinische beeld, maar de behandeling dient bij voorkeur ten minste 48 uur te duren. De behandeling met argipressine mag niet abrupt worden stopgezet, maar dient te worden afgebouwd overeenkomstig het klinische beloop bij de patiënt. De totale duur van de behandeling met argipressine wordt bepaald door de verantwoordelijke arts. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. **Belangrijkste waarschuwingen:** Dit product is niet inwisselbaar met andere geneesmiddelen die argipressine bevatten met andere sterkeaanduidingen (bijvoorbeeld Pressor Units, PU). Argipressine mag niet worden toegediend als bolus voor de behandeling van catecholamine-refractaire shock. Argipressine mag alleen worden toegediend onder nauwlettende en continue controle van hemodynamische en orgaanspecifieke parameters. De therapie met argipressine mag alleen worden gestart als onvoldoende perfusiedruk kan worden gehandhaafd ondanks adequate volumesubstitutie en toepassing van catecholaminere vasopressoren. Argipressine dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hart- of vaatziekten. Over de toepassing van hoge argipressinedoses voor andere indicaties is gemeld dat dit myocardi- en darmischemie, myocardi- en darminfarct en verminderde perfusie van de extremiteiten veroorzaakt. Argipressine kan in zeldzame gevallen waterintoxicatie veroorzaken. De vroege tekenen van sufheid, lusteloosheid en hoofdpijn dienen tijdig te worden herkend om terminal coma en convulsies te voorkomen. Argipressine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij aanwezigheid van epilepsie, migraine, astma, hartfalen of elke toestand waarin een snelle toename van extracellulair water een gevaar kan opleveren voor een reeds overbelast systeem. Bij pediatrische patiënten is geen positieve baten-risicoverhouding aangetoond. Het gebruik van argipressine voor deze indicatie bij kinderen en pasgeborenen wordt niet aangeraaden. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. **Bijwerkingen:** Vaak: aritmie, angina pectoris, myocardi-schemie, perifere vasoconstrictie, necrose, periorale bleekheid, buikkrampen, darmischemie, huidnecrose, digitale ischémie. Soms: hyponatriëmie. Soms: tremor, vertigo, hoofdpijn, verlaagd hartminuutvolume, levensbedreigende aritmie, hartstilstand, bronchoconstrictie, misselijkheid, braken, flatulentie, darmnecrose, zweten, urticaria, verhoogde plasmaconcentraties van bilirubine en transaminase en verminderde trombocytentellingen. Zelden: kort na injectie van argipressine is anafylaxie (hartstilstand en/of shock) waargenomen. Onbekend: waterintoxicatie en diabetes insipidus na stopzetting. **Registratiehouder:** Orpha Devel Handels- en Vertriebs GmbH, Wintergasse 85/1B, 3002 Pulkersdorf, Oostenrijk. **Afleveringswijze:** Niet vergoed. **Registratienummer:** RVG 12009. **Datum:** 4 juni 2018. Voor medische vragen over dit product belt u met telefoonnummer +43 1 545 01 130. Voor het melden van bijwerkingen belt u met +43 676 846 957 403. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).

#### References

- [1] Summary of Product Characteristics, current version
- [2] Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Rochwerg, B. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377.
- [3] Holt NF et al.: Vasopressin: a review of therapeutic applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(2): 330-47
- [4] Sharshar T et al.: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1752-8
- [5] Landry DW et al.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122-1125

### Verkorte productinformatie Rapibloc 20 mg/2 ml concentraat voor oplossing voor injectie, Rapibloc 300 mg poeder voor oplossing voor infusie, Rapibloc 600 mg poeder voor oplossing voor infusie.

**Samenstelling:** Een ampul van 2 ml concentraat voor oplossing voor injectie bevat 20 mg landiololhydrochloride overeenkomend met 18,7 mg landiolol. Een injectieflacon Rapibloc 300 mg bevat 300 mg landiololhydrochloride, overeenkomend met 280 mg landiolol. Een injectieflacon Rapibloc 600 mg bevat 600 mg landiololhydrochloride, overeenkomend met 560 mg landiolol. Na reconstitutie van Rapibloc 300 mg bevat elke ml 6 mg landiololhydrochloride. Na reconstitutie van Rapibloc 600 mg bevat elke ml 12 mg landiololhydrochloride. **Farmacotherapeutische groep:** Selectieve bètablokkers. **Indicaties:** Supraventriculaire tachycardie en voor de snelle controle van de ventriekelfrequentie bij patiënten met atriumfibrillatie of atriumflutter tijdens perioperatieve, postoperatieve of andere omstandigheden waarin kortdurende controle van de ventriekelfrequentie met een kortwerkend middel gewenst is. Niet-compensatoire sinus tachycardie wanneer volgens het oordeel van de arts specifieke interventie bij een snelle hartfrequentie nodig is. **Dosering en wijze van toediening:** Landiolol is bedoeld voor intraveneus gebruik in een gecontroleerde setting. Landiolol mag uitsluitend door een goed gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. De dosering van landiolol moet individueel aangepast worden. Start de intraveneuze infusie met een oploaddosis van 100 microgram/kg lichaamsgewicht (LG) gedurende 1 minuut, gevolgd door continue intraveneuze infusie van 10-40 microgram/kg LG/min. Als er geen snelle aanvang van het bradycardische effect (binnen 2 tot 4 minuten) nodig is, zal het starten van de infusie met de onderhoudsinfusiesnelheid van 10-40 microgram/kg LG/min het effect binnen 10-20 minuten tot stand brengen. Maximale dosering: Mocht de gewenste therapeutische respons niet dit doseringsschema niet worden bereikt, dan kan de onderhoudsdosering tot 80 microgram/kg LG/min worden verhoogd, als de cardiovasculaire status van de patiënt een dergelijke verhoging van de dosis vereist en het mogelijk maakt. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. Ernstige bradycardie. Sindsinussyndroom. Ernstige geleidingsstoornissen in de atrioventriculaire (AV) knoop (zonder pacemaker); 2e- of 3e graads AV-blok. Cardogene shock. Ernstige hypotensie. Gedecompenseerd hartfalen wanneer dit geen verband houdt met de aritmie. Pulmonale hypertensie. Onbehandeld foetochromocytoom. Acute astma-aanval. Ernstige, niet-compenseerbare metabole acidose. **Belangrijkste waarschuwingen:** Rapibloc concentraat moet vóór toediening worden verdund. Rapibloc poeder moet vóór toediening worden gereconstitueerd en onmiddellijk na opening worden gebruikt. Bij diabetici of in geval van hypoglykemie moet landiolol voorzichtig worden gebruikt. De bijwerking die het meest werd waargenomen is hypotensie, die snel omkeerbaar is door de dosering te verlagen of door te stoppen met het middel. Aanbevelen worden om bij alle patiënten die worden behandeld met landiolol, voortdurend de bloeddruk te het ECG te monitoren. Bètablokkers moeten worden vermeden bij patiënten met pre-excitatiesyndroom in combinatie met atriumfibrillatie. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van bètablokkers aan patiënten met eerstegraads hart-

blok. Gelijktijdige toediening van landiolol met verapamil of diltiazem wordt niet aanbevolen bij patiënten met atrioventriculaire geleidingsstoornissen. Bètablokkers kunnen het aantal en de duur van angineuze aanvallen doen toenemen bij patiënten met Prinzmetalangina vanwege onafhankelijke alfa-receptorgemedieerde vasoconstrictie van de kransslagaders. Bij congestief hartfalen draagt de bètablokkade het potentiële risico in zich dat de myocardicontractie verder verminderd wordt en een ernstiger hartfalen veroorzaakt wordt. Bij het gebruik van landiolol ter controle van de ventriculaire respons bij patiënten met supraventriculaire aritmieën is voorzichtigheid geboden wanneer de hemodynamica van de patiënt verstoord is of wanneer de patiënt andere geneesmiddelen gebruikt die een of alle van de volgende functies verminderen: perifere weerstand, myocardi- en myocardicontractiliteit of geleiding van de elektrische impuls in het myocard. Landiolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een insufficiënte nierfunctie. Bij patiënten met foetochromocytoom moet landiolol met voorzichtigheid en uitsluitend na voorbehandeling met alfa-receptorblokkers worden gebruikt. Patiënten met een bronchospastische aandoening mogen, over het algemeen, geen bètablokkers toegediend krijgen. Vanwege de hoge relatieve bèta-1-selectiviteit en titereikbaarheid kan landiolol met voorzichtigheid bij dergelijke patiënten worden gebruikt. Bij patiënten met perifere bloedsomloopstoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, intermitterende claudicatio) moeten bètablokkers met grote voorzichtigheid worden gebruikt omdat deze stoornissen kunnen verergeren. Bètablokkers kunnen zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Het is mogelijk dat patiënten die bètablokkers gebruiken geen respons vertonen op de gebruikelijke doses epinefrine, gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties. Rapibloc concentraat bevat 672 mg ethanol (96%) per maximale enkele dosis (berekend voor een patiënt van 70 kg), wat overeenkomt met 17 ml bier of 7 ml wijn per dosis. Deze dosis kan schadelijk zijn voor mensen die aan alcoholisme lijden en hiermee moet ook rekening worden gehouden bij zvangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, en hoogrisicogroepen zoals patiënten met een ernstige leveraandoening of epilepsie. **Bijwerkingen:** De meest frequente bijwerkingen zijn hypotensie en bradycardie (≥1% tot <10%). Shock ten gevolge van overmatige hypotensie werd gemeld bij één patiënt in een perioperatief klinisch onderzoek, met zware bloeding (deels bijwerking verduwen 10 minuten na stopzetting van landiolol, propofol en isofluraan). Hartstilstand, volledig AV-blok, instabilisatie en ernstige bradycardie gemeld in klinische onderzoeken en postmarketing surveillance voor landiololbehandeling werden normaalijk in verband gebracht met andere patiënten met het patiënt met hypertensie of hartaandoening als complicaties. **Registratiehouder:** Armomed Pharma GmbH, Storchengasse 1, 1150 Wenen, Oostenrijk. **Afleveringswijze:** U.R. **Vergoeding:** Niet vergoed. **Registratienummer:** RVG 116922/116933/116984. **Datum:** 16 Augustus 2016. Voor medische vragen over dit product belt u met telefoonnummer +43 1 545 01 130. Voor het melden van bijwerkingen belt u met +43 676 846 957 403. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).