



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Respiratory care of critically ill burn patients

Mechanical ventilation and pulmonary coagulopathy

Glas, G.J.

Publication date

2021

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Glas, G. J. (2021). *Respiratory care of critically ill burn patients: Mechanical ventilation and pulmonary coagulopathy*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse samenvatting

10

Mechanische ventilatie bij brandwondpatiënten

De algemene doelstellingen van het **eerste deel** van dit proefschrift waren het in kaart brengen van de huidige beademingspraktijken op intensive care afdelingen die gespecialiseerd zijn in brandwondenzorg en onderzoeken of toegepaste beademingsinstellingen invloed hebben op de klinische uitkomsten van brandwondpatiënten. De overkoepelende hypothese was dat long-beschermende beademing in toenemende mate wordt gebruikt en is geassocieerd met een kortere beademingsduur van brandwondpatiënten.

Hoofdstuk 2 presenteert een systematische review van de beschikbare literatuur over toegepaste beademingsinstellingen bij brandwondpatiënten op de intensive care unit (ICU). In dit hoofdstuk worden veranderingen in beademingspraktijken over de tijd beschreven. Daarnaast is gekeken naar het optreden van beademingsgerelateerde longschade, oftewel ‘ventilator-induced lung injury’ (VILI). Hierbij is gekeken naar het voorkomen van ‘acute respiratory distress syndrome’ (ARDS, dit is een ernstige longaandoening waarbij sprake is van een hevige ontstekingsreactie in de longen), barotrauma en atelectase. De hypothese was dat long-beschermende beademing in toenemende mate wordt toegepast. Er zijn 35 studies geïdentificeerd, met in totaal 2196 brandwondpatiënten. Onze resultaten laten zien dat toegepaste teugvolumes (V_T) (gerapporteerd in 10 onderzoeken) over de tijd zijn afgenomen, waarbij V_T tot 14 mL/kg werden toegepast in studies uitgevoerd vóór 2006 en V_T 8 mL/kg in studies die na 2006 zijn uitgevoerd. Positieve end-expiratoire druk (PEEP) niveaus onder 10 cm H₂O werden gerapporteerd in de meeste studies (16 van de 23), zonder evidente veranderingen in de hoogte van toegepaste PEEP niveaus over de tijd. Hoge beademingsdrukken werden vaak gerapporteerd waarbij in het afgelopen decennium een trend zichtbaar was naar het frequenter begrenzen van maximale beademingsdrukken (≤ 35 cmH₂O). Barotrauma (16 onderzoeken) was de meest gemelde vorm van VILI en werd tot bij 29% van de patiënten vermeld. Gezien de heterogeniteit en beperkte hoeveelheid van beschikbare data was het niet mogelijk om de relatie tussen toegepaste beademingsinstellingen en VILI te onderzoeken.

Hoofdstuk 3 bevat de resultaten van een internationale prospectieve observationele cohort studie. De doelstellingen van deze studie waren om: 1) inzicht te krijgen in de huidige beademingspraktijken in gespecialiseerde brandwonden intensive care units (ICU's); 2) onderzoeken of er grote verschillen zijn in beademingspraktijken wereldwijd; en 3) testen of beademing met lage V_T (≤ 8 mL/kg voorspeld lichaamsgewicht) geassocieerd is met een toename van het aantal beademingsvrije dagen op dag 28.

Gegevens van 300 patiënten waren nodig om de laatste hypothese te kunnen testen. Gegevens van 160 patiënten van 28 gespecialiseerde brandwonden-ICU's in 16 landen werden verzameld. Uit de resultaten blijkt dat brandwondpatiënten worden beademd met een lage V_T (mediaan 7,3 [IQR 6,2 - 8,3] mL/kg). Er was geen significant verschil in V_T tussen patiënten met en zonder inhalatie trauma (p 0.58). Alle patiënten werden beademd met PEEP niveaus van 5 cmH₂O of hoger. Patiënten met inhalatie trauma werden beademd met hogere PEEP niveaus in vergelijking met patiënten zonder inhalatie trauma (mediaan 8 cm H₂O [IQR 5 - 10] versus 5 [IQR 5 - 8]; p 0.004). De meerderheid van de patiënten werd beademd met beademingsdrukken < 30 cm H₂O. 'Driving pressure' (plateau drukken (drukken aan het einde van een inademing) minus PEEP) was lager dan 15 cm H₂O bij 59% van de patiënten en was niet verschillend tussen patiënten met en zonder inhalatie trauma. Het mediane aantal beademingsvrije dagen op dag 28 was 17 [IQR 0 - 26], en verschilde niet tussen patiënten beademd met kleine teugen ($V_T \leq 8$ mL/kg) en grote teugen ($V_T > 8$ mL/kg). De resultaten suggereren dat long-beschermende beademingsstrategieën, zoals beademing met kleine V_T , zijn geïmplementeerd in de zorg voor brandwondpatiënten, ongeacht de aanwezigheid van inhalatie trauma. Of brandwondpatiënten hier ook baat bij hebben moet nog nader worden onderzocht.

Coagulopathie bij brandwondpatiënten

De algemene doelstelling van het **tweede deel** van dit proefschrift was om het effect van heparine verneveling als therapeutische optie voor beademde brandwondpatiënten met inhalatie trauma te onderzoeken. Onze hypothese was dat heparine verneveling veilig is en leidt tot meer beademingsvrije dagen op dag 28.

Hoofdstuk 4 bevat een narratieve review waarin de kennis over coagulopathie bij ernstige brandwonden wordt samengevat. In dit hoofdstuk worden verschillende anticoagulantia besproken die potentieel zouden kunnen bijdragen aan het verminderen van coagulopathie. Stollingsafwijkingen in het pulmonale compartiment zijn vergelijkbaar met systemische stollingsafwijkingen die worden gezien bij patiënten na ernstige brandwonden. Het wordt gekenmerkt door een gecombineerde procoagulante (toename van stollingsneiging) en antifibrinolytische (afname van afbraak van stolsels) shift. Deze kennis heeft geleid tot studies naar het effect van anticoagulantia en profibrinolytica als therapeutische optie. In diermodellen werd pulmonale coagulopathie verminderd door behandeling middels zowel systemische als lokale toediening van anticoagulantia. *Lokale* toediening middels verneveling zou kunnen leiden tot hogere concentraties anticoagulantia in het pulmonale compartiment. Klinische studies die het effect van lokale toediening van anticoagulantia onderzoeken laten echter tegenstrijdige resultaten zien (**hoofdstuk 4**).

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de resultaten van een meta-analyse naar het effect van vernevelde anticoagulantia op uitkomsten van beademde patiënten. De geteste hypothese was dat verneveling met anticoagulantia leidt tot betere klinische uitkomsten, met het aantal beademingsvrije dagen op dag 28 als primaire uitkomstmaat (kortere beademingsduur). Individuele patiënten data (IPD) van 5 studies (286 patiënten) werden geanalyseerd (één gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studie, één open label studie, drie retrospectieve studies met historische cohorten). In alle studies was ongefractioneerde heparine het anticoagulans dat werd verneveld. Heparine verneveling, alleen of in combinatie met andere middelen, leidde niet tot een toename in het aantal beademingsvrije dagen op dag 28. Deze IPD meta-analyse wordt beperkt door het kleine aantal patiënten en methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde studies. Dit benadrukt de dringende behoefte aan een robuuste gerandomiseerde studie.

Om de effectiviteit en veiligheid van heparine verneveling bij patiënten met inhalatie trauma te onderzoeken werd een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie geïnitieerd (**hoofdstukken 6 en 7**). Deze studie werd opgezet om de hypothese te testen dat heparine verneveling het aantal beademingsvrije dagen op dag 28 verhoogt. Het was ook bedoeld om de veiligheid en lokale effecten van heparine op pulmonale coagulopathie en inflammatie te onderzoeken. Het doel was om 116 patiënten te includeren. De studie werd echter vroegtijdig gestaakt na inclusie van 13 patiënten (zeven in de heparine groep en zes in de placebo groep). Redenen om de studie vroegtijdig te staken waren de trage inclusie en hoge kosten voor blinding van studiemedicatie. Daarnaast waren er ook belangrijke veiligheidsproblemen gerelateerd aan de vernevelingsprocedure. Er zijn hoge beademingsdrukken gemeld die werden veroorzaakt door een obstructie van het uitademingsfilter ten gevolge van het gecombineerde gebruik van actieve bevochtiging, verneveling en specifieke uitademingsfilters. Ten slotte kan de haalbaarheid van frequente heparine vernevelingen in twijfel worden getrokken aangezien een groot aantal vernevelingen niet werd toegediend. Vernevelingen werden met name onthouden bij patiënten waarbij een verhoogd bloedingsrisico werd verwacht, waarbij vernevelingen met andere middelen noodzakelijk werd geacht en waarbij langdurige chirurgische ingrepen noodzakelijk waren.