



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## The effects of oxygen in critical illness

Helmerhorst, H.J.F.

### Citation

Helmerhorst, H. J. F. (2017, October 4). *The effects of oxygen in critical illness*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/58768>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/58768>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/58768> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Helmerhorst, H.J.F.

**Title:** The effects of oxygen in critical illness

**Issue Date:** 2017-10-04

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bij een aanzienlijk deel van patiënten op de intensive care (IC) afdeling wordt het ademen ondersteund met een beademingsmachine. Zuurstoftoediening kan hierbij van levensreddend belang zijn om het lichaam van voldoende zuurstofrijk bloed te voorzien tijdens een kritieke ziekteperiode. Ondanks het grote belang van deze behandeling zijn er aanwijzingen dat beademing met hoge zuurstofconcentraties de kans op complicaties en zelfs overlijden op de IC vergroot. Er wordt dus vermoed dat overdaad schaadt. De mechanismes die leiden tot complicaties zijn echter nog onvoldoende opgehelderd maar zijn van essentieel belang in de behandeling en preventie van zuurstofschade bij beademde patiënten.

Dit proefschrift gaat in op de klinische uitdaging voor zorgverleners om de juiste hoeveelheid zuurstof toe te dienen aan kritisch zieke patiënten. In het eerste deel van dit proefschrift wordt de huidige stand van zaken beschreven op het gebied van de fysiologische, (dier)experimentele en klinische effecten van hoge concentraties zuurstof (*hyperoxie*) in de ingeademde lucht en in het slagaderlijke bloed.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we dat voldoende zuurstofvoorziening essentieel is voor het menselijk bestaan en dat de toediening van een hoge dosis zuurstof een krachtig en efficiënt middel is om een levensbedreigend zuurstoftekort bij kritisch zieke patiënten te voorkomen. Teveel zuurstof heeft echter ook nadelige gevolgen in een aantal ziekteprocessen. De effecten van zuurstoftoediening zijn divers en zuurstofradicalen spelen een belangrijke rol bij de weefselschade door celschade, celdood en ontstekingsreacties (de zogenaamde 'oxidatieve stress'). Op het moment dat onze longen continu blootgesteld worden aan hyperoxie, beginnen de symptomen van zuurstofvergiftiging vaak met een lokale ontstekingsreactie, het samenvallen van longblaasjes (atelectase), een toename van longvocht (longoedeem), en op den duur kan de ademhaling zelfs volledig falen. De symptomen kunnen zich verspreiden naar het centrale zenuwstelsel, waarbij er misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, visusklachten, gevoelsstoornissen en convulsies kunnen ontstaan. De effecten op de bloedvaten kunnen zich heel snel manifesteren, waarbij de bloedvaten vrijwel overal in het lichaam, met uitzondering van de longen, samenknijpen (vasoconstrictie). Hierdoor ontstaat een toename in de systemische vaatweerstand en bloeddruk. Dit kan gunstig zijn in het geval van een lage bloeddruk met vaatverwijding (vasodilatatie) bij shock of na het geven van narcosemiddelen (anesthetica), maar kan ook het hartminuutvolume en de weefseldoorbloeding verminderen. Op basis van deze bevindingen concluderen we dat zuurstof van levensreddend belang blijft in spoedeisende situaties en op de IC, maar dat zuurstof ook toxisch kan zijn in hogere doses en na langdurige blootstelling. Bovendien moeten we benadrukken dat het bewijs voor zuurstoftoxiciteit uit experimentele studies, die klinisch relevant zijn voor de IC setting, mager en onvoldoende is. Doordat er gelijktijdig een gebrek is aan goed uitgevoerde, klinische studies, behoeft het effect van hyperoxie bij kritisch zieke patiënten zonder twijfel meer onderzoek.

Om meer inzicht te krijgen in de effecten van langdurige hyperoxie in een preklinische context hebben wij in **hoofdstuk 3** gebruik gemaakt van een experimenteel beademingsmodel. Door muizen bloot te stellen aan oplopende hoeveelheden zuurstof met een beademingsmachine, hebben we laten zien dat hyperoxie een tijds- en dosis-afhankelijk effect heeft. We hebben aangetoond

dat door de beademing de longvaten kunnen gaan lekken en dat er een ontstekingsreactie in de longen van muizen ontstaat. De beademingsduur en de mate van hyperoxie zijn hierbij belangrijke determinanten voor de longschade en -ontsteking. Langdurige beademing met hoge concentraties zuurstof veroorzaakte een tijdsafhankelijke reactie die gepaard gaat met verhoogde waarden van witte bloedcellen en andere ontstekingsmediatoren in longvocht. Dit komt overeen met resultaten uit voorgaande studies maar er zijn ook opvallende verschillen in de concentratie van de ontstekingswaarden. Bovendien zijn de scores voor longschade vergelijkbaar in de verschillende zuurstof-studiegroepen. Dit kan verklaard worden door de complexiteit van de immunoreactie waarbij het ingewikkeld is om de verschillende waarden specifiek toe te schrijven aan de verschillende onderdelen van de gelijktijdige blootstelling aan narcose, mechanische beademing en hyperoxie. Daarnaast blijft het complex om de experimentele resultaten eenduidig naar de klinische praktijk te vertalen. Ondanks dat gezonde muizen niet identiek zijn aan kritisch zieke mensen, kan ons experiment een bruikbaar model zijn voor de intensive care setting. Het kan bijdragen aan de zoektocht naar optimale beademingsstrategieën, maar het model behoeft validatie en verdere aanpassingen om nieuwe hypothesen te testen, meer inzicht te geven in veilige omgang met zuurstof en nieuwe aanknopingspunten te genereren voor de klinische toepasbaarheid.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift ligt de focus op de klinische gevolgen van hyperoxie en de gerelateerde uitkomsten in kritieke fases van ziekte. In **hoofdstuk 4** hebben we ons geconcentreerd op de effecten van hyperoxie op de bloedvaten. Daartoe hebben we beademde patiënten een korte periode blootgesteld aan hoge fracties zuurstof in de inademingslucht, terwijl zij op de intensive care waren opgenomen nadat ze een bypass van de kransslagaders van het hart hadden ondergaan. Tijdens deze periode hebben we de veranderingen in de hemodynamiek (circulatie en drukken van het hart- en vaatsysteem) van de patiënten geëvalueerd. Daarbij zijn ook de veranderingen in de hersendoorbloeding en doorbloeding van de kleine haarvaten (microcirculatie) in acht genomen. Tijdens een 15-minuten-durende blootstelling aan hyperoxie hebben we waargenomen dat er significante veranderingen optraden in de bloedcirculatie. Deze veranderingen worden voornamelijk veroorzaakt door het samenknijpen van de bloedvaten in zowel het slagaderlijke (arteriële) als aderlijke (veneuze) systeem. We hebben hierbij opgemerkt dat de bloeddruk stijgt ten gevolge van de blootstelling aan hoge fracties zuurstof. Ook de druk die overblijft tijdens een hypothetische stilstand van de bloedsomloop (bijvoorbeeld tijdens een hartstilstand) kon worden nagebootst in een model en liet een belangrijke toename zien tijdens hyperoxie. De effecten op de output van het hart, de hersendoorbloeding en de microcirculatie zijn relatief klein en kunnen van ondergeschikt belang zijn in stabiele gezonde patiënten. De toename in de vaatweerstand door hyperoxie blijkt daarentegen goed overeen te komen met eerder aangetoonde effecten van het vaak toegediende hormoon noradrenaline als medicament. De daarmee gepaard gaande veranderingen in de hemodynamiek kunnen klinisch van groot belang zijn bij kritisch zieke IC patiënten. Deze bevindingen benadrukken het potentiële nut dat hyperoxie kan hebben als een patiënt zich in een kritieke fase van shock bevindt met een bijkomende lage bloeddruk. Het laat echter ook zien hoe patiënten met een acute vernauwing of verstopping van de kransslagaders een groter hartinfarct kunnen krijgen als er zuurstof toegediend is in

de ambulance of tijdens de hartkatheterisatie. De resultaten kunnen ook een recent aangetoond verband verklaren tussen hyperoxie en ziekenhuissterfte bij patiënten die na een hartstilstand en reanimatie op de intensive care worden opgenomen.

Om dit verband nader in kaart te brengen onderzochten we de onafhankelijke en gecombineerde effecten die de waarden van zuurstof ( $\text{PaO}_2$ ) en koolstofdioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) in het slagaderlijke bloed hebben in patiënten die na een hartstilstand opgenomen zijn geweest op Nederlandse intensive care units (**hoofdstuk 5**). Daarbij hebben we laten zien dat zowel lage als hoge opnamewaarden van  $\text{PaCO}_2$  en  $\text{PaO}_2$  de overlevingskans negatief beïnvloeden (U-vormige curve). Hypocapnie (verlaagd  $\text{PaCO}_2$ ) en hypoxie (verlaagd  $\text{PaO}_2$ ) zijn voor deze patiënten onafhankelijke voorspellers van toegenomen sterfte. We zien hierbij geen versterkt (synergistisch) effect van gelijktijdige afwijkingen in zowel  $\text{PaCO}_2$  als  $\text{PaO}_2$ , maar de nauwe verwantschap tussen zuurstof en koolstofdioxide rechtvaardigt een gelijktijdige beoordeling van de effecten. We concluderen dat nauwkeurige evaluatie van deze streefwaarden derhalve essentieel is.

Ten aanzien van de slagaderlijke zuurstofwaarden, hebben we in de literatuur gezocht naar cohortstudies die hyperoxie vergelijken met normoxie (zuurstof binnen de normaalwaarden) bij kritisch zieke patiënten. Deze studies hebben we systematisch beoordeeld en opgenomen in een meta-analyse (**hoofdstuk 6**). We hebben negentien studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. Door de resultaten van deze studies te combineren hebben we aangetoond dat hyperoxie in het slagaderlijke bloed gedurende de IC-opname sterk geassocieerd is met een verhoogde kans op ziekenhuissterfte. Voor functionele uitkomstmaten zijn de resultaten van de verschillende studies divers, maar over het algemeen laten dezen een gunstigere uitkomst zien voor patiënten met zuurstof binnen de normaalwaarden. De geïncludeerde studies zijn sterk uiteenlopend en met het oog op het gebrek aan een duidelijke klinische definitie van hyperoxie hebben we geconstateerd dat er meer bewijs nodig is om optimale zuurstofstreefwaarden vast te stellen.

Deze conclusie hebben we vervolgens getest door de klinische uitkomsten, gebaseerd op nieuwe en bestaande definities van hyperoxie, in verschillende IC patiëntengroepen te onderzoeken (**hoofdstuk 7**). Ernstige hyperoxie blijkt geassocieerd met een hoger sterfterisico en minder beademingsvrije dagen op de IC in vergelijking met zowel milde hyperoxie als normoxie (licht verhoogde of normale zuurstofwaarden). Deze associatie gaat op voor de meest gebruikte definities van hyperoxie bij verschillende grote subgroepen en blijft bovendien bestaan als we corrigeren voor mogelijk versturende factoren. De hoogste risicocijfers worden gevonden voor de definities van hyperoxie gebaseerd op gemiddelde of mediane zuurstofwaarden berekend over de opnameduur. Daarnaast hebben we aangetoond dat de kans op ziekenhuissterfte lineair toeneemt met de tijdsduur waarbij er sprake is van hyperoxie bij een IC patiënt. Dit brengt ons tot de conclusie dat zorgverleners de zuurstofwaarden van kritisch zieke patiënten binnen veilige marges moeten houden, zoals we dat ook al voor veel andere variabelen nastreven.

In het derde en laatste deel van dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de huidige omgangsvormen met zuurstoftherapie en naar strategieën om de naleving van richtlijnen te bevorderen. Daartoe hebben we zelf-gerapporteerde ideeën en standpunten van IC artsen en verpleegkundigen ten aanzien van zuurstoftherapie en -streefwaarden in kaart gebracht en vergeleken met hun daadwerkelijke gedrag en behandelingsstrategieën in drie grote intensive

care units in Nederland (**hoofdstuk 8**). De meeste IC zorgverleners erkennen het potentiële gevaar van langdurige blootstelling aan hyperoxie en rapporteren een lage tolerantie voor hoge zuurstofwaarden. In de klinische praktijk blijkt echter dat een groot gedeelte van de door hen behandelde patiënten bloot gesteld wordt aan hogere zuurstofwaarden in het slagaderlijke bloed dan de streefwaarden die de zorgverleners zelf hebben benoemd.

Als vervolg op deze observaties, hebben we de haalbaarheid, effectiviteit en klinische uitkomsten bestudeerd van implementatie van nieuwe zuurstofstreefwaarden (**hoofdstuk 9**). Op de drie betrokken Nederlandse IC afdelingen werd hiervoor een richtlijn geïmplementeerd waarbij conservatieve oxygenatie werd nagestreefd met een streefwaarde van 55-86 mmHg (7.3-11.5 kPa) voor arteriële zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$ ) en 92-95% voor de zuurstofsaturatie van het bloed. In het eerste jaar bestond de implementatie uit het geven van onderwijs en verspreiden van zakkaartjes en posters. In de tweede fase werd een geautomatiseerd behandeladvies gegeven wanneer de zuurstofwaarde van de patiënt buiten de streefwaarden viel. Beide fases werden vergeleken met de periode voorafgaand aan de implementatie. Het blijkt goed haalbaar om dit beleid te implementeren en te handhaven op de afdelingen. Er wordt snel effect gezien van het onderwijs en de trainingen op de behaalde zuurstofwaarden in het bloed van de patiënten in de deelnemende centra. Een conservatief zuurstofbeleid voor IC patiënten blijkt op basis van deze studie haalbaar en veilig, maar voor het aantonen van effect op klinische uitkomsten is de opzet van deze studie niet afdoende en zullen nieuwe gerandomiseerde studies nodig zijn. De behandelparadigma's 'treat first what kills first' en 'the more, the merrier' leiden vaak tot ruimhartige zuurstoftoediening om een tekort aan zuurstof (hypoxie) te vermijden, maar er zal bij de kritisch zieke patiënt ook aandacht moeten worden besteed aan het vermijden van hyperoxie en zuurstofvergiftiging.