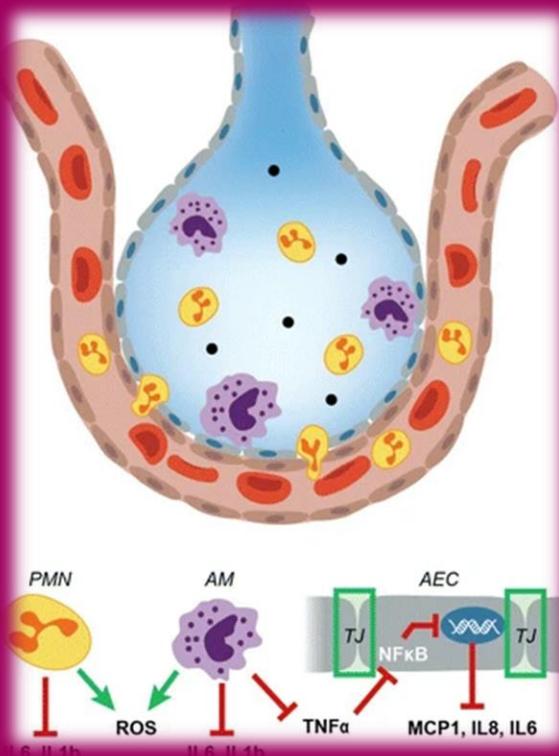


Dampanesthesia bij de COVID-19 patiënt



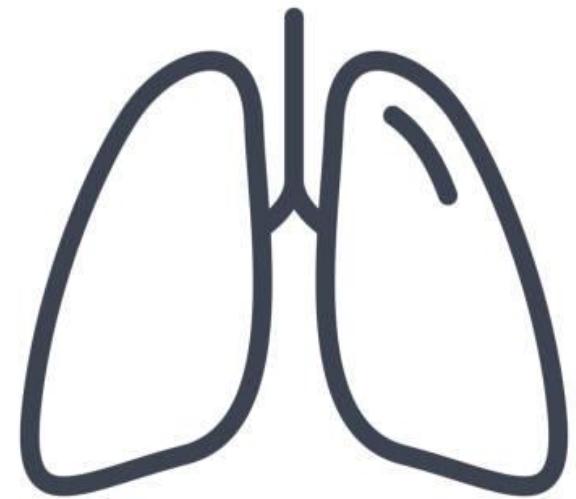
Danique van Nieuwenhuizen

Intensive Care Practitioner, uitstroomprofiel Ventilation Practitioner i.o.

09-02-2022

Inhoud

- Introductie setting
- Aanleiding
- Vraag-, doelstelling en hypothese
- Methode
- Resultaten
- Discussie + aanbevelingen
- Conclusie
- Rol als Intensive Care Practitioner



Introductie

Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ)

- Topklinisch opleidingsziekenhuis
- In 2002 ontstaan uit een fusie
- Bestaat uit 4 locaties
- Capaciteit van 640 bedden



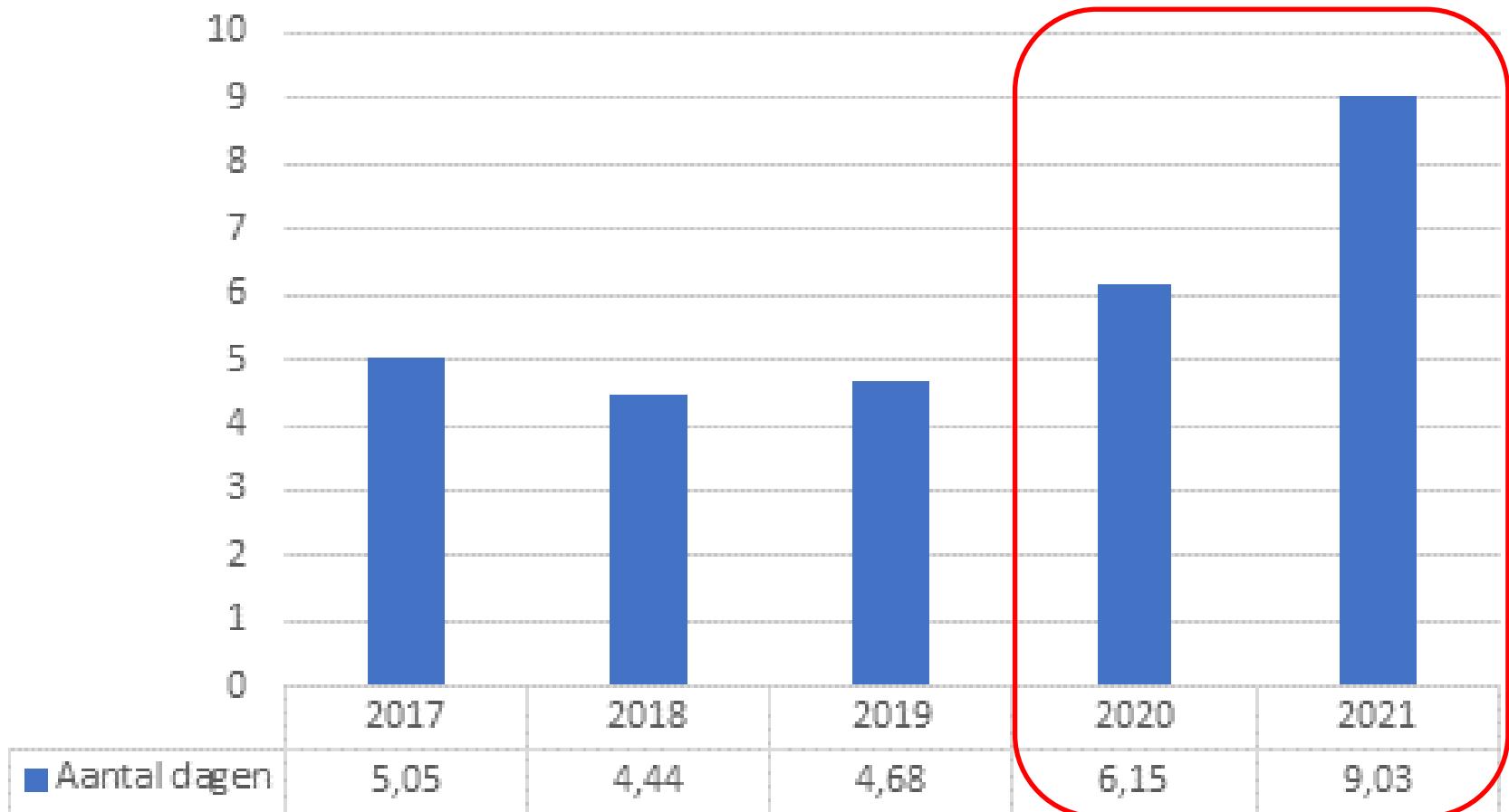
Intensive Care (IC)

- Kern IC
- Algemene Intensive Care afdeling
- Capaciteit van 16-18 bedden

- 8 Intensivisten
- 12 A(N)IOS
- 80 IC-verpleegkundigen (10 i.o.)
- 2 Research verpleegkundigen
- 1 PA (i.o.)
- 1 ICP, uitstroom Ventilation (i.o.)



Gemiddelde beademingsduur

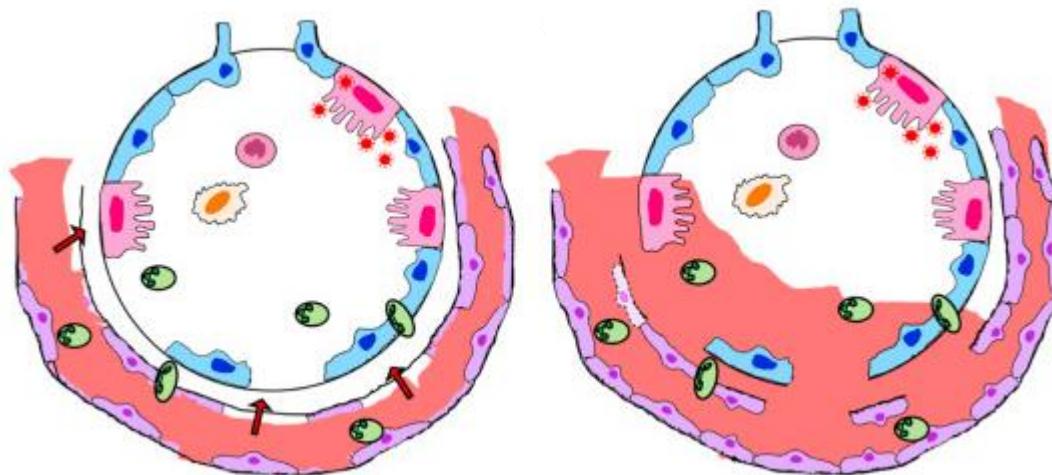


Mediscore IC, Jeroen Bosch Ziekenhuis

Aanleiding

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19)
- Wereldwijd meer dan 5,4 miljoen sterfgevallen (WHO, 2021)

Belangrijkste doodoxozaak: respiratoire insufficiëntie als gevolg van ARDS



Respir Med. 2021 Jan;176:106239

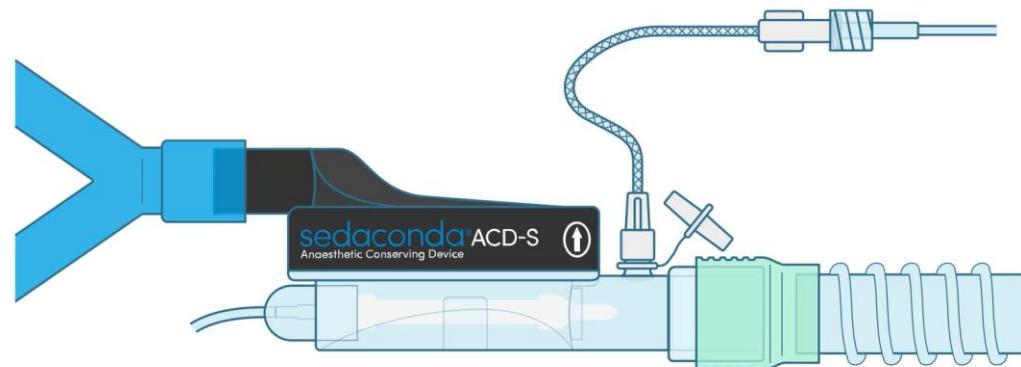
Gevolg: ernstige hypoxemie > IC-opname > langdurige beademing + sedatie

- **Traditioneel intraveneuze sedativa op de IC**

- ✓ Lange halfwaardetijd (restsedatie)
- ✓ Extra volumebelasting
- ✓ Dreigende tekorten in de voorraden

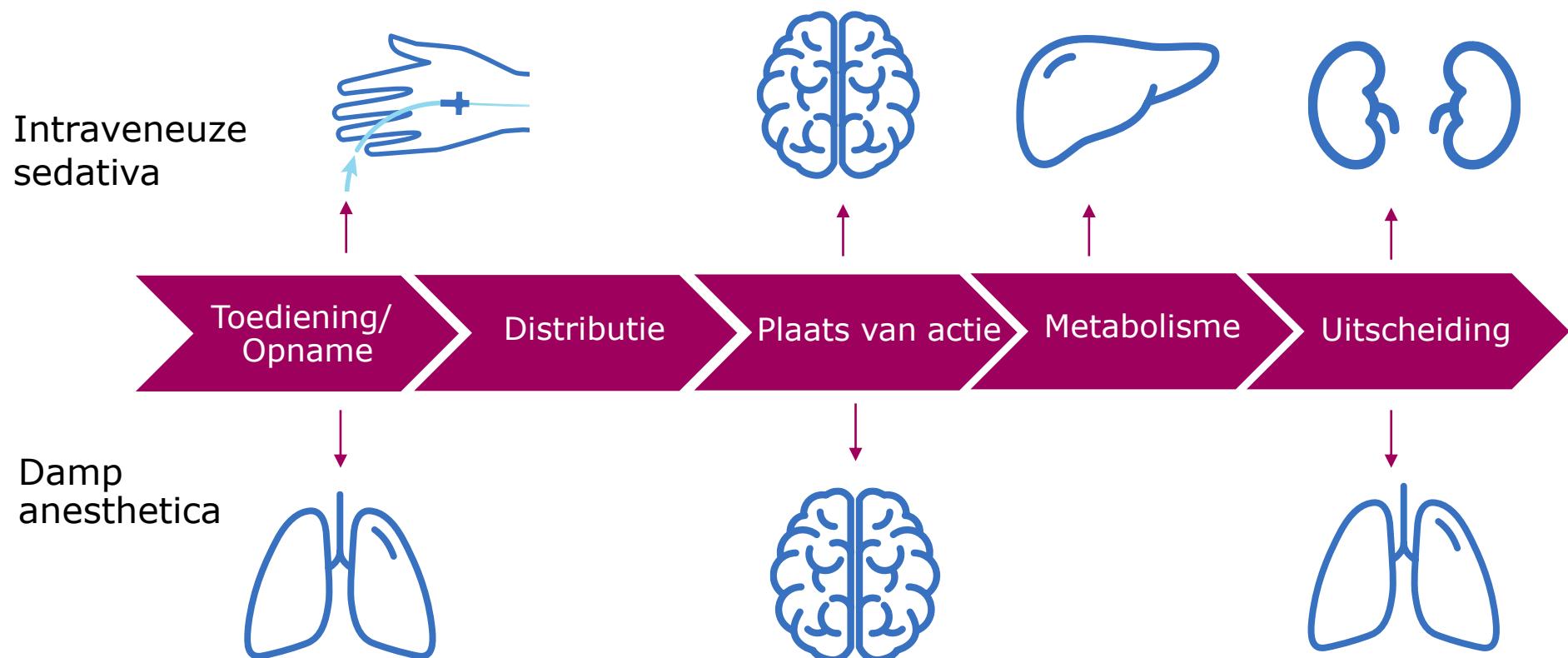
- **Tegenwoordig ook dampanesthesie op de IC**

- ✓ Snelle onset en offset
- ✓ Marginale weefselaccumulatie
- ✓ Orgaanprotectieve effecten



Sedaconda® SmPC – August 2021

Eliminatie van intraveneuze sedativa is afhankelijk van een adequate lever- en nierfunctie¹



Eliminatie van dampanesthetica is onafhankelijk
van de lever- en nierfunctie²

1. Jerath A. 2017 2. Sedaconda® SmPC – August 2021

AnaConDa



Sedaconda® SmPC – August 2021

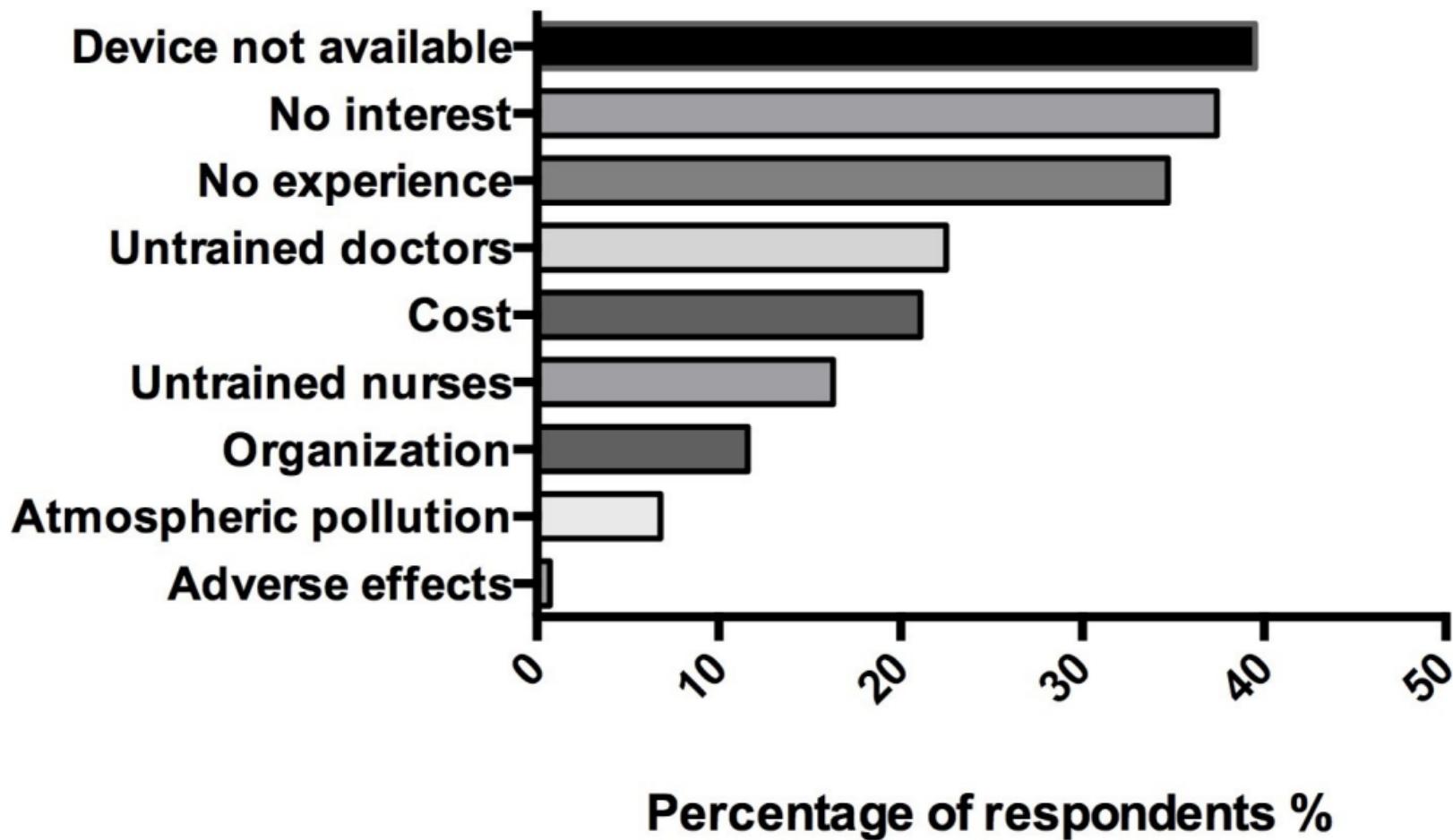


Fig 2. Reasons reported for not using inhaled sedation in surveyed intensive care units. (n = 147) Data are represented in %.

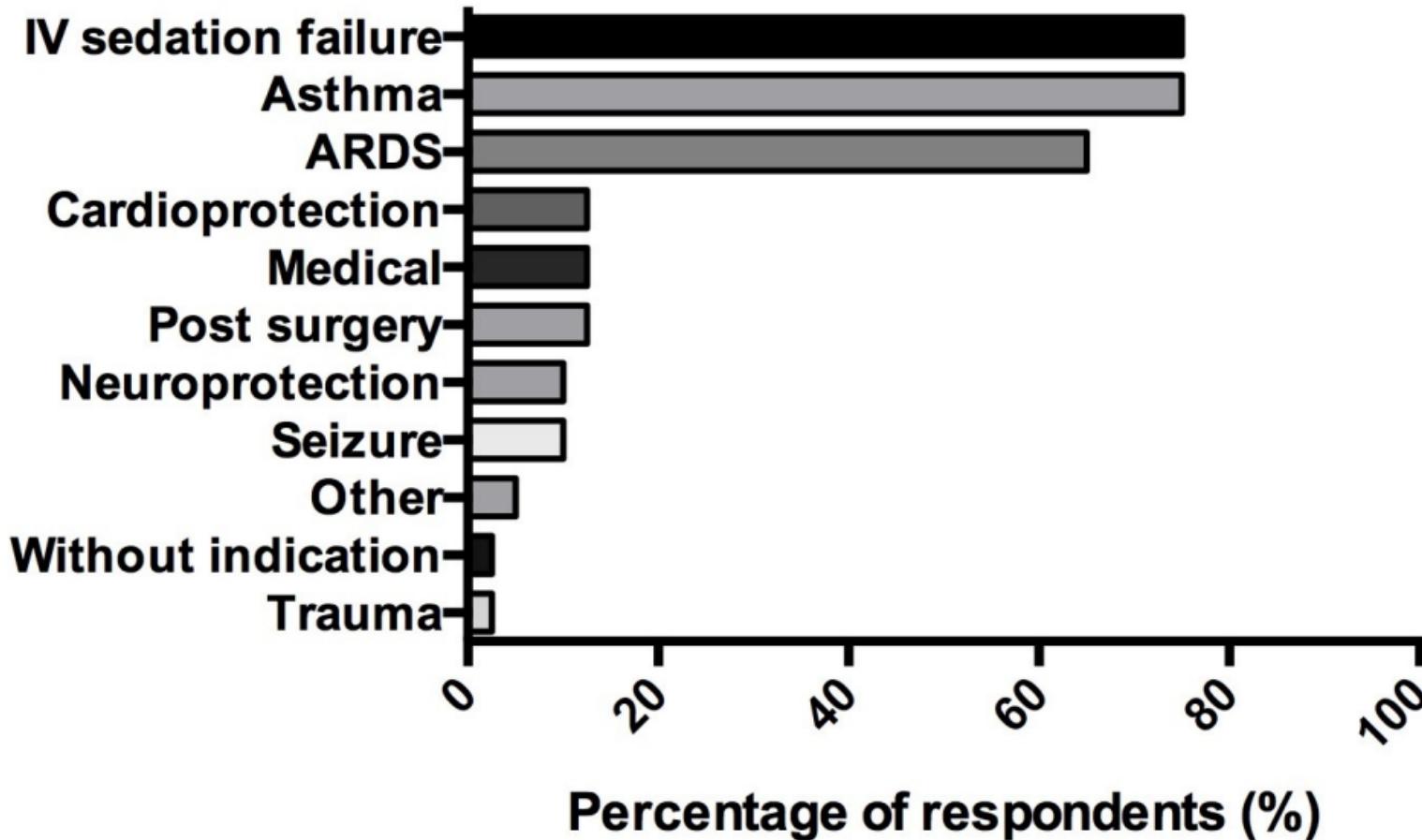


Fig 3. Indications of volatile anesthetics for intensive care sedation, as reported by users. (n = 40) Data are represented in %. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; IV: Intravenous.

Long protectieve effecten

Preklinische gegevens

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Lung protective properties of the volatile anesthetics

Brian O'Gara* and Daniel Talmor



ORIGINAL ARTICLE

Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung
inflammatory response and improves oxygenation in an
acute respiratory distress syndrome model

A randomised laboratory study

Carlos Ferrando, Gerardo Aguilar, Laura Piqueras, Marina Soro, Joaquin Moreno and
Francisco J. Belda

Society for Critical Care Anesthesiologists
Section Editor: Avery Tung

Inhaled Anesthetics Exert Different Protective Properties in a Mouse Model of Ventilator-Induced Lung Injury

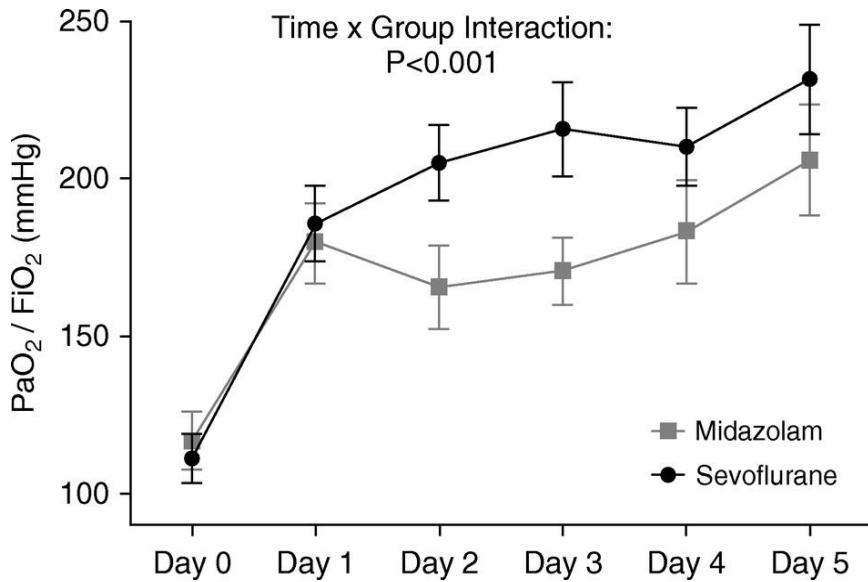
Karl Michael Strosing, MD, DESA, Simone Faller, PhD, Veronica Gyllenram, Helen Engelstaedter, MD,
Hartmut Buerkle, MD, Sashko Spassov, PhD, and Alexander Hoetzel, MD, MA

ORIGINAL ARTICLE

Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome

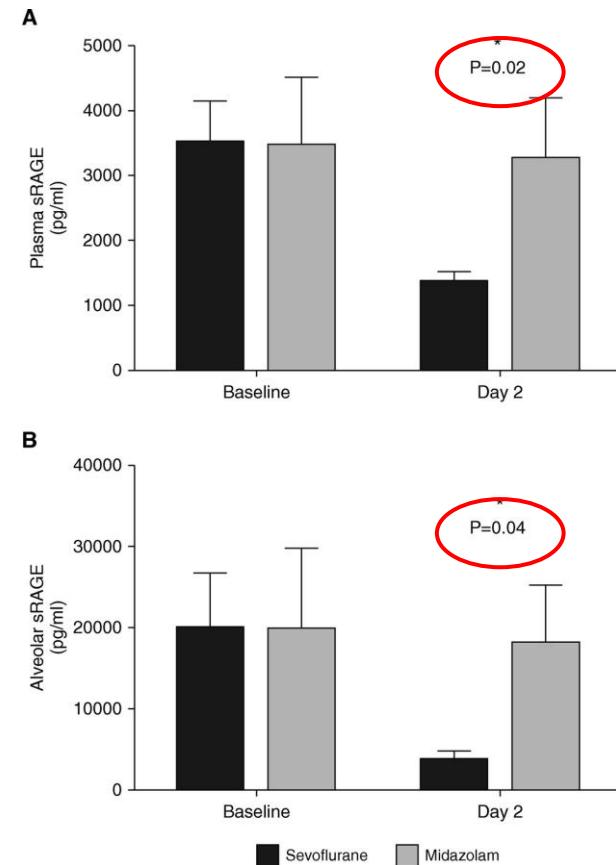
A Randomized Controlled Pilot Study

Matthieu Jabaudon^{1,2}, Pierre Boucher¹, Etienne Imhoff¹, Russell Chabanne¹, Jean-Sébastien Faure¹, Laurence Roszyk^{2,3}, Sandrine Thibault⁴, Raiko Blondonnet^{1,2}, Gael Clairefond², Renaud Guérin¹, Sébastien Perbet^{1,2}, Sophie Cayot¹, Thomas Godet¹, Bruno Pereira⁴, Vincent Sapin^{2,3}, Jean-Etienne Bazin¹, Emmanuel Futier^{1,2}, and Jean-Michel Constantin^{1,2}



Day 2, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio sevoflurane group; mean \pm SD, 205 ± 56 vs. midazolam group (166 ± 59) ($P = 0.04$)

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Mar 15;195(6):792-800.



Kortom:

- Dampanesthetica worden al >150 jaar ingezet op de OK
- Sinds 1999 ook beschikbaar voor IC-patiënten
- Veilig alternatief
- 2018 in JBZ gestart met sevofluraan via Sedaconda® ACD
- Theoretisch long protectieve effecten
 - ✓ Bronchodilaterende effecten
 - ✓ Anti-inflammatoire effecten
- Overeenkomsten ernstige COVID-19 infectie - ARDS

Vraag- & doelstelling

■ Vraagstelling

Leidt sedatie middels geïnhaleerd sevofluraan tot een verbetering van de oxygenatie (toename P/F-ratio) ten opzichte van de gebruikelijke intraveneuze sedatie middels propofol, midazolam bij de beademde COVID-19 patiënt?

■ Doelstelling

Effect evalueren van sevofluraan op de oxygenatie bij de beademde COVID-19 patiënt

■ Hypothese

Sedatie middels geïnhaleerd sevofluraan leidt tot een verbetering van de oxygenatie (toename P/F-ratio) ten opzichte van de gebruikelijke intraveneuze sedatie middels propofol, midazolam bij de beademde COVID-19 patiënt

Studieontwerp

- Prospectief observationeel cohortonderzoek
- In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Leeftijd > 18 jaar	Allergie voor gehalogeneerde anesthetica
Positieve test SARS-CoV2	Gevoeligheid voor maligne hyperthermie
>24 uur mechanische beademing	Intracraniële hypertensie
<24 uur na intubatie start sevofluraan	Ernstige leverfunctiestoornissen
	Neutropenie (<0.5x10 ⁹ neutrofielen per liter)
	Chemotherapie in de voorgaande maand
	Overplaatsingen uit andere centra >24 uur na intubatie / overplaatsingen naar andere centra <48u

Behandeling

- Toewijzingen o.b.v. beschikbaarheid
- Sedaconda® ACD (Sedana Medical, Danderyd, Zweden)

Uitkomst

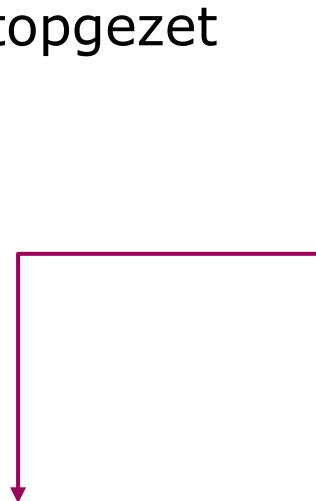
- Eindpunten
 - Primair:
 - ✓ P/F-ratio op dag 2
 - Secundair:
 - ✓ P/F-ratio over de tijd van 5 dagen
 - ✓ ICU-LOS
 - ✓ 28-VFD
 - ✓ 28-DFD
 - ✓ 28-DM



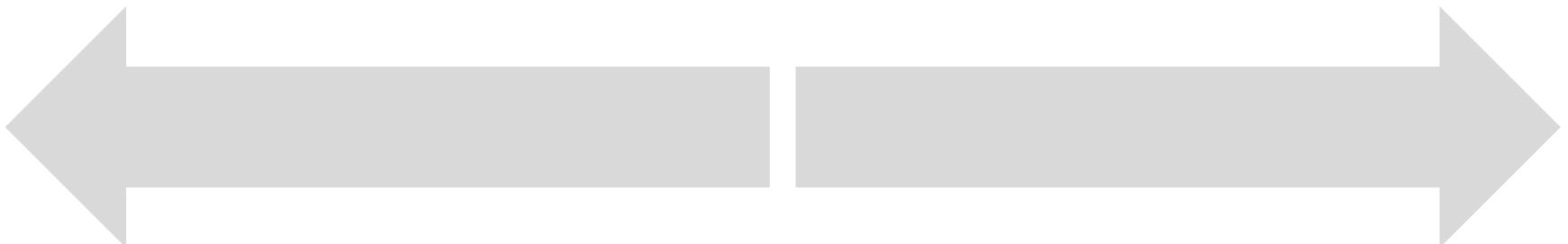
Onderzoeksduur 5 dagen, follow-up 28 dagen

Studieperiode

- Per 1 januari 2021 studie gestart
- Per 27 januari 2021 studie stopgezet



- Prospectief + retrospectief patiënten geïncludeerd
>vanaf 1 oktober 2020



Resultaten

64 patiënten voldeden aan de inclusiecriteria



15 patiënten werden geëxcludeerd:
- 1 patiënt: respiratoire falen niet op de voorgrond
- 14 patiënten: overnames >24u na intubatie uit andere centra

49 patiënten werden gealloceerd naar een van de onderzoeksgroepen

19 patiënten zijn gestart met sedatie middels het dampanestheticum sevofluraan

30 patiënten zijn gestart met sedatie middels intraveneuze sedativa propofol, midazolam

'Loss to follow-up' (n=1)
1 patiënt werd uitgeplaatst naar andere centrum voor eindpunt 1 (studiedag 2)

'Loss to follow-up' (n=1)
1 patiënt werd uitgeplaatst naar andere centrum voor eindpunt 1 (studiedag 2)
'Discontinued intervention' (n=5)
5 patiënten waarbij binnen de onderzoeksduur van 5 dagen van sedativum is gewisseld

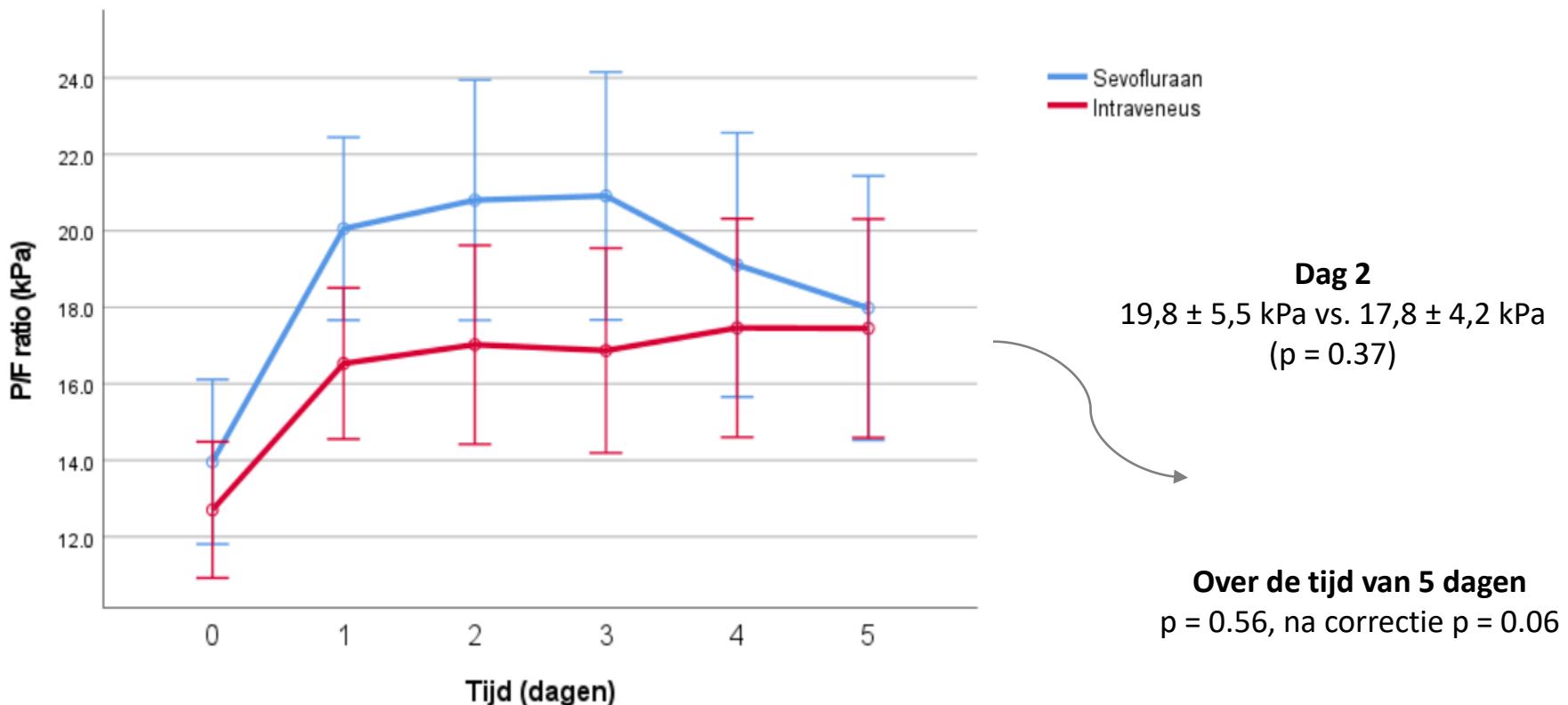
18 patiënten geanalyseerd in de sevofluraangroep
(missing data 28 dagen follow-up bij n=2)

24 patiënten geanalyseerd in de IV-groep
(missing data 28 dagen follow-up bij n=2)

Basiskarakteristieken van de patiënten

	Sevofluraan Groep (n = 18)	IV Groep (n = 24)	P waarde
Leeftijd in jaren	66 ± 6	66 ± 7	0.83
Man, n (%)	14 (78)	21 (88)	0.43
Body mass index, kg/m ²	33.5 ± 5.5	26.8 ± 2.6	<0.01
APACHE IV score	79	69	0.12
Comorbiditeit, n (%)			
Vaatlijden	8 (44)	11 (46)	1.00
Levercirrose	0 (0)	0 (0)	
Hypertensie	9 (50)	5 (21)	0.10
Diabetes	6 (33)	2 (8)	0.06
Dyslipidemie (of behandeling met statine)	3 (17)	1 (3)	0.30
Chronische respiratoire aandoening	2 (11)	2 (8)	1.00
Chronisch nierfalen	1 (6)	2 (8)	1.00
Cognitieve stoornissen	2 (11)	0 (0)	0.18
Immunologische ziekte	0 (0)	3 (13)	0.25
Overig	10 (56)	14 (58)	1.00
Respiratoire parameters op T0			
Geëxpireerd Vt, ml	466 ± 56	534 ± 113	0.02
PEEP, mbar	12 [10-13]	10 [10-12]	0.34
Pinsp, mbar	27 [25-30]	26 [24-28]	0.30
Cdyn, ml/cm H ₂ O	31 [30-42]	42 [32-53]	0.03
Raw, mbar · L ⁻¹ · s ⁻¹	13.8 ± 3.2	10.6 ± 2.3	0.003
FiO ₂ , %	79 ± 16	78 ± 13	0.49
Arteriële pH	7.29 ± 0.08	7.37 ± 0.07	0.003
Ademhalingsfrequentie, min ⁻¹	19 ± 2.2	19 ± 2.4	0.32
PaCO ₂ , kPa	6.9 ± 1.5	5.6 ± 1.1	0.004
PaO ₂ /FiO ₂ -ratio, kPa	13.2 ± 0.8	13.3 ± 0.8	0.94
Gemiddelde arteriële druk (MAP), mmHg	79 [66-93]	78 [72-92]	0.47

Effect op de oxygenatie



Beloop P/F-ratio over de dagen met 95% CI, geanalyseerd door middel van repeated measures analyses of variance (RM-ANOVA), gecorrigeerd voor covariaten

Effect op overige respiratoire parameters

	Sevofluraan Groep (n = 18)	IV Groep (n = 24)	P waarde
PaCO ₂ , kPa			
Dag 0	6.9 ± 1.5	5.7 ± 1.1	0.004
Dag 1	6.6 ± 1.2	5.6 ± 0.9	0.008
Dag 2	6.9 ± 1.2	5.8 ± 0.8	0.007
Arteriële pH			
Dag 0	7.29 ± 0.08	7.37 ± 0.07	0.003
Dag 1	7.30 ± 0.08	7.39 ± 0.05	<0.001
Dag 2	7.33 ± 0.08	7.41 ± 0.06	<0.001
Cdyn, ml/cmH ₂ O			
Dag 0	31 [30-42]	43 [32-53]	0.03
Dag 1	38 [34-51]	40 [37-50]	0.49
Dag 2	45 [33-55]	52 [41-77]	0.09
Raw, mbar · L ⁻¹ · s ⁻¹			
Dag 0	13.8 ± 3.2	10.4 ± 2.5	0.003
Dag 1	14.8 ± 4.2	10.6 ± 2.1	<0.001
Dag 2	15.2 ± 5.7	10.4 ± 2.2	<0.001
PEEP, mbar			
Dag 0	12 ± 2	11 ± 2	0.34
Dag 1	12 ± 1	11 ± 2	0.10
Dag 2	12 ± 1	11 ± 2	0.04
Pinsp, mbar			
Dag 0	27 [25-30]	26 [24-28]	0.30
Dag 1	28 [28-30]	24 [24-26]	<0.001
Dag 2	28 [27-30]	24 [23-25]	<0.001
Vt, ml			
Dag 0	460 [430-500]	505 [468-569]	0.02
Dag 1	488 [439-544]	539 [471-593]	0.29
Dag 2	512 [415-572]	557 [502-668]	0.06
Ademhalingsfrequentie, min ⁻¹			
Dag 0	19 ± 2	19 ± 3	0.32
Dag 1	22 ± 3	19 ± 3	0.004
Dag 2	23 ± 3	20 ± 5	0.03

Effect op lange termijnuitkomsten

- ICU-LOS = aantal opnamedagen op de IC
- 28-VFD = aantal beademingsvrije dagen in 28 dagen sinds opname
- 28-DFD = aantal deliervrije dagen in 28 dagen sinds opname
- 28-DM = aantal patiënten dat overlijdt in 28 dagen sinds opname

Lange termijn eindpunten

	Sevofluraan Groep (n= 16)	IV Groep (n= 22)	P waarde
ICU-LOS	22 [10-29]	14 [12-18]	0.36
28-VFD	0,5 [0-3,5]	3 [1-19]	0.01
28-DFD	1,5 [0,25-3,5]	7 [3,5-20,5]	0.004
28-DM	10 (62,5%)	10 (45%)	0.34

Discussie

- Effecten op oxygenatie
- Effecten op overige respiratoire parameters
- Effecten op lange termijn eindpunten



- Single-center onderzoek, geen randomisatie
- Baseline verschillen
- Onderzoeksduur kort en onderzoekspopulatie klein

Aanbevelingen

- Verdere analyse dataset
- Basismechanismen van sevofluraan in humane studies doorgronden
- Toekomstige multicenter gerandomiseerde onderzoeken



SAVE-ICU trial

[Sedating With Volatile Anesthetics Critically Ill COVID-19 Patients in ICU: Effects On Ventilatory Parameters And Survival](#)

- Covid19
- Hypoxic Respiratory Failure
- Drug: Isoflurane Inhalant Product
- Drug: Sevoflurane inhalant product
- University of Alberta Hospital
Edmonton, Alberta, Canada
- London Health Sciences Centre
- University Hospital
London, Ontario, Canada
- London Health Sciences Centre
- Victoria Hospital
London, Ontario, Canada
- (and 9 more...)

N=752

SESAR trial

[SEvoflurane for Sedation in ARds](#)

- Acute Respiratory Distress Syndrome
- Drug: Inhaled sedation with sevoflurane
- Drug: intravenous sedation with propofol
- University Hospital
Amiens, France
- University Hospital
Angers, France
- Hospital
Belfort, France
- (and 32 more...)

N=700

Conclusie

- Gebruik van sevofluraan leidt **niet** tot verbetering van de P/F-ratio bij patiënten die invasief beademd worden in verband met COVID-19, ten opzichte van intraveneuze sedatie
- Tevens was er sprake van een langere beademings- en delierduur bij patiënten die sevofluraan ontvingen
- Meer onderzoek is nodig om de precieze rol van sevofluraan bij beademde COVID-19 patiënten te onderzoeken

Rol van de Intensive Care Practitioner



- Microniveau
- Mesoniveau
- Macroniveau

<https://www.venvn.nl/registers/kwaliteitsregister/leren/canmeds/>



Dankwoord

Jo van Bussel - leidinggevende
Koen Simons & Anne Paling - praktijkbegeleiders

Emma van der Heijden & Mark van den Boogaard

Hans Sloot & Rianne de Clerck - CTG

IC-team!

Vrienden en familie ☺

Literatuur

ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307(23), 2526–2533.

Bain, W., Yang, H., Shah, F. A., Suber, T., Drohan, C., Al-Yousif, N., DeSensi, R. S., Bensen, N., Schaefer, C., Rosborough, B. R., Somasundaram, A., Workman, C. J., Lampenfeld, C., Cillo, A. R., Cardello, C., Shan, F., Bruno, T. C., Vignali, D., Ray, P., Ray, A., Kitsios, G. D. (2021). COVID-19 versus Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison of Demographics, Physiologic Parameters, Inflammatory Biomarkers, and Clinical Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(7), 1202–1210.

Banks, W. A., Kastin, A. J., & Gutierrez, E. G. (1994). Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neuroscience letters*, 179(1-2), 53–56.

Batah, S. S., & Fabro, A. T. (2021). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory medicine*, 176, 106239.

Bisbal, M., Arnal, J. M., Passelac, A., Sallée, M., Demory, D., Donati, S. Y., Granier, I., Corno, G., & Durand-Gasselin, J. (2011). Efficacy, safety and cost of sedation with sevoflurane in intensive care unit. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 30(4), 335–341.

Blondonnet, R., Quinson, A., Lambert, C., Audard, J., Godet, T., Zhai, R., Pereira, B., Futier, E., Bazin, J. E., Constantin, J. M., & Jabaudon, M. (2021). Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. *PloS one*, 16(4), e0249889.

- Burki T. (2020). The origin of SARS-CoV-2. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(9), 1018–1019.
- Ferrando, C., Aguilar, G., Piqueras, L., Soro, M., Moreno, J., & Belda, F. J. (2013). Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *European journal of anaesthesiology*, 30(8), 455–463.
- Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., & Camporota, L. (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive care medicine*, 46(6), 1099–1102.
- Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., Rossi, S., & Chiumello, D. (2020). COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(10), 1299–1300.
- Gibson, P. G., Qin, L., & Puah, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *The Medical journal of Australia*, 213(2), 54–56.e1.
- Grifoni, E., Valoriani, A., Cei, F., Lamanna, R., Gelli, A., Ciambotti, B., Vannucchi, V., Moroni, F., Pelagatti, L., Tarquini, R., Landini, G., Vanni, S., & Masotti, L. (2020). Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *The Journal of infection*, 81(3), 452–482.
- Hanidziar, D., & Bittner, E. A. (2020). Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. *Anesthesia and analgesia*, 131(1), e40–e41.
- Jabaudon, M., Boucher, P., Imhoff, E., Chabanne, R., Faure, J. S., Roszyk, L., Thibault, S., Blondonnet, R., Clairefond, G., Guérin, R., Perbet, S., Cayot, S., Godet, T., Pereira, B., Sapin, V., Bazin, J. E., Futier, E., & Constantin, J. M. (2017). Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(6), 792–800.

Jerath, A., Ferguson, N. D., & Cuthbertson, B. (2020). Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive care medicine*, 46(8), 1563–1566.

Jerath, A., Parotto, M., Wasowicz, M., & Ferguson, N. D. (2016). Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(11), 1202–1212.

Kellner, P., Müller, M., Piegeler, T., Eugster, P., Booy, C., Schläpfer, M., & Beck-Schimmer, B. (2017). Sevoflurane Abolishes Oxygenation Impairment in a Long-Term Rat Model of Acute Lung Injury. *Anesthesia and analgesia*, 124(1), 194–203.

Mesnil, M., Capdevila, X., Binguier, S., Trine, P. O., Falquet, Y., Charbit, J., Roustan, J. P., Chanques, G., & Jaber, S. (2011). Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive care medicine*, 37(6), 933–941.

O'Gara, B., & Talmor, D. (2016). Lung protective properties of the volatile anesthetics. *Intensive care medicine*, 42(9), 1487–1489.

Perbet, S., Bourdeaux, D., Sautou, V., Pereira, B., Chabanne, R., Constantin, J. M., Chopineau, J., & Bazin, J. E. (2014). A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva anestesiologica*, 80(6), 655–665.

Richtlijn NVIC (2013). Analgesie en sedatie voor volwassenen patiënten op de IC.

<https://nvic.nl/richtlijnen/analgesie-en-sedatie-voor-volwassen-pati%C3%ABnten-op-de-ic-2013>

Situatierapport van de WHO Coronavirus 2019 (COVID-19) -93.

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2

Soukup, J., Selle, A., Wienke, A., Steighardt, J., Wagner, N. M., & Kellner, P. (2012). Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13, 135.

Strosing, K. M., Faller, S., Gyllenram, V., Engelstaedter, H., Buerkle, H., Spassov, S., & Hoetzel, A. (2016). Inhaled Anesthetics Exert Different Protective Properties in a Mouse Model of Ventilator-Induced Lung Injury. *Anesthesia and analgesia*, 123(1), 143–151.

Suleiman, A., Quaswal, A. B., Alnouti, M., Yousef, M., Suleiman, B., Jarbeh, M., Alshawebkeh, G., Bsisu, I., Santarisi, A., Ababneh, M. (2021). Sedating Mechanically Ventilated COVID-19 Patients with Volatile Anesthetics: Insights on the Last-Minute Potential Weapons. *Scientia Pharmaceutica*. 89.6

Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E. E., McIntyre, R. C., Moore, P. K., Veress, L. A., Yaffe, M. B., Moore, H. B., & Barrett, C. D. (2020). Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1752–1755.

Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2001). Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(6), 1376–1383.

Bedankt voor uw aandacht!

.....