

# Hydrocortison en brain natriuretic peptide bij patiënten met ernstige brandwonden

W.M.T. Janssen\*

**Een brandwond gaat altijd gepaard met een ontstekingsreactie (1). Bij patiënten met ernstige brandwonden van meer dan 25% van het totale lichaamsoppervlak is de ontstekingsreactie zo heftig, dat een effect op alle organen optreedt, ook op organen die zelf geen brandwond hebben opgelopen. Zo functioneert het hart minder krachtig en neemt de urineproductie af, de patiënt krijgt koorts, de bloeddruk daalt en de stollingsactiviteit van het bloed neemt toe.**

Een belangrijk onderdeel van deze systemische reactie is ook dat de bloedvaten wijder worden en de vaatwand open gaat staan (lekken). Dit verschijnsel waarbij vocht uit de bloedvaten lekt heet capillary leakage. Met het brain natriuretic peptide (BNP) valt goed een inschatting te maken van de hoeveelheid vocht in de bloedvaten: een laag BNP betekent dat er veel vocht is weggelekt en het BNP stijgt wanneer dit lek dichtgaat en het toegediende vocht in de bloedbaan blijft. Behalve vocht lekken ook eiwitten naar het weefsel. In de nier wordt dit zichtbaar door eiwitten in de urine: proteïnurie. Wanneer bij een ernstig zieke brandwondenpatiënt sprake is van ernstige capillary leakage kun je dit dus terugzien aan een laag BNP en proteïnurie. Eerder hebben wij laten zien dat juist de waarden van de twee parameters gepaard gaan met een langere duur van ziek-zijn en een hogere behoefte aan vochttoediening (2). Vochttoediening is bij de opvang van een ernstige brandwondenpatiënt heel belangrijk. Wanneer echter te veel vocht wordt toegediend, kan dit negatieve gevolgen hebben voor de wondgenezing en kunnen ernstiger complicaties optreden, zoals een compartiment-syndroom. Het is dus belangrijk om te kunnen bepalen dat de juiste hoeveelheid vocht toegediend wordt: niet te weinig, maar ook niet te veel.

## Corticosteroiden

Corticosteroiden (bijnierschors hormoon), waaronder hydrocortison en prednisolon, zijn sterke ontstekingsremmende hormonen. Ze worden dan ook veel gebruikt in de medische praktijk. Van oudsher worden ze vooral gebruikt bij auto-immuunziekten waarbij het ontstekingsapparaat te actief is tegen bepaalde organen. Bekende auto-immuunziekten waarbij corticosteroiden gebruikt worden zijn de ziekte van Crohn, granulomateuze polyangiitis in de longen en de nieren, reumatoïde artritis en eczeem. Ook bij ontstekingen door jicht, bij astma-opvlammingen en bij het voorkómen van afstotingsreacties bij transplantaties

worden deze medicijnen veel gebruikt. Zoals alle medicijnen hebben ook corticosteroiden bijwerkingen. Een logische bijwerking is dat door de onderdrukkende werking op het immuunsysteem, infecties kunnen optreden. Daarnaast kan de bloeddruk te hoog worden, kan suikerziekte ontstaan en kan op lange duur botontkalking optreden. Opmerkelijk is daarom dat sommige studies bij patiënten met een septische shock (een lage bloeddruk ten gevolge van een infectieziekte) hebben laten zien dat corticosteroiden van nut kunnen zijn om de bloeddrukdaaling in combinatie met specifiek bloeddrukverhogende medicijnen eerder weer onder controle te krijgen. Dit effect wordt echter niet altijd gevonden en er is daarom nog veel discussie over het gebruik van corticosteroiden bij septische shock. Het werkingsmechanisme is ook niet eenduidig bekend. Een verondersteld mechanisme is dat corticosteroiden werken door capillaire lekkage tegen te gaan. Daarmee is het dus wellicht een middel dat bij de brandwondenpatiënt ook zonder sepsis gebruikt kan worden, om zo minder vocht te hoeven toe te dienen. Omdat een brandwondenpatiënt extra kwetsbaar is om infecties op te lopen, moet dit nauwkeurig worden geanalyseerd.

## Onderzoek

Vanaf 2002 gebruiken we in het brandwondencentrum in Groningen hydrocortison bij ernstige brandwonden. Om het gebruik te rechtvaardigen en om de juiste indicatie te kunnen stellen, hebben we de gegevens van de patiënten met ernstige brandwonden (20% of meer van het totale lichaamsoppervlak of 15% of meer en bijkomend inhalatielletsel) geanalyseerd (3). De patiënten hebben we in drie groepen onderscheiden: een controlegroep die geen hydrocortison kreeg en die we vergeleken met de gegevens van een tweede groep die binnen twee dagen na opname met hydrocortison begon. Een derde groep patiënten kreeg pas later hydrocortison en in deze groep is gekeken wat het beloop was voor en na het starten van hydrocortison. We

keken wat het effect van hydrocortison was op de mate van ziek zijn, gemeten als SOFA en als Denver-MOF-score, en we keken of hydrocortison mogelijk de capillaire lekkage verminderde. We verwachtten dan dat eerst de proteïnurie zou afnemen, daarna het BNP zou toenemen en de vochttoediening beperkt zou kunnen worden. Dit is inderdaad wat uit onze gegevens bleek: we namen waar dat de proteïnurie afnam door het gebruik van hydrocortison en dat de BNP-waarden stegen. De vochttoediening kon door het gebruik van hydrocortison worden beperkt. Tenslotte deed hydrocortison de SOFA en Denver-MOF-score eerder dalen in de groep die snel hydrocortison kreeg in vergelijking met de controlegroep en in de groep die later hydrocortison kreeg liepen deze parameters op tot de start van hydrocortison, waarna ze direct begonnen te dalen. Uiteraard keken we ook naar eventuele bijwerkingen, zoals longontstekingen, bacteriëmieën, sterfte en mogelijk

verminderde ingroei van huidtransplantaten. Deze bijwerkingen waren niet verschillend tussen de groepen.

### BNP-waarde

Deze waarnemingen openen ook de mogelijkheid voor het gebruik van BNP als snelle en eenvoudige parameter voor beoogde veranderingen in de vullingsstatus. De vullingsstatus is namelijk de belangrijkste, zo niet enige, parameter die bij een brandwondenpatiënt zorgt voor snelle veranderingen in de BNP-waarden.

*De BNP-waarden van brandwondenpatiënten stijgen bij de huidige protocollen voor het toedienen van vocht na ongeveer drie dagen*

**Tabel 1. Factoren en ziekten die serumwaarden van brain natriuretische peptide (BNP) verhogen**

#### Algemeen:

- leeftijd,
- gewicht,
- vullingsstatus,
- sepsis,
- nierinsufficiëntie,
- anemie,
- brandwonden.

#### Cardiaal:

- atriumfibrilleren,
- ventrikelfibrilleren,
- supraventriculaire tachycardia,
- bradycardie,
- verminderde linker ventrikel ejection fractie,
- congenitale hartziekten,
- myocarditis,
- acuut coronair syndroom,
- hypertrofische cardiomyopathie,
- takotsubo cardiomyopathie,
- aorta- / mitraalklepstenose,
- aorta- / mitraalklepinsufficiëntie,
- pericarditis.

#### Pulmonaal:

- pneumonie / bronchitis,
- acuut respiratoir distress syndroom,
- COPD /astma,
- longcarcinoom,
- longembolie,
- pulmonale arteriële hypertensie,
- slaapapnoe-syndroom.

Zoals uit tabel 1 blijkt, zijn er verschillende algemene, cardiale en pulmonale factoren die het BNP kunnen verhogen. Bij nadere beschouwing blijkt dat bijna alle factoren en ziekten die het BNP verhogen niet of niet snel veranderen (4). Deze factoren en ziekten bepalen daarmee de ideale hoogte van de BNP-waarde bij een bepaalde patiënt, maar niet de snelle veranderingen in de BNP-waarde. Bij een optimale vullingsstoestand van een patiënt hoort dus een bepaalde hoogte van het BNP die afhangt van deze factoren; een patiënt met een bekende nierinsufficiëntie of een voorgeschiedenis met hartfalen hoort dus een hogere BNP-waarde te hebben. Echter, de veranderingen in BNP-waarden van dag tot dag of zelfs binnen enkele uren geven een goede indruk van de al dan niet beoogde veranderingen in de vullingsstatus. De BNP-waarden van brandwondenpatiënten stijgen bij de huidige protocollen voor het toedienen van vocht na ongeveer drie dagen en hangen samen met de hoeveelheid toegediend vocht (2). Wij hebben ook laten zien dat bij een patiënt met een lage BNP-waarde na zes dagen geen sprake bleek van overvulling, maar juist van een acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) (5). Bij een patiënt met een onverwacht lage BNP-waarde zou dan op geleide van de BNP-waarden initieel meer vocht toegediend kunnen worden en daarna minder. Mogelijk kan daarbij de totale hoeveelheid uiteindelijk toegediend vocht verminderd worden. In onze studie was de vermindering van de vochttoediening na het starten van hydrocortison wel significant, maar de verschillen waren gering.

Dit hebben wij geduid als het gevolg van het blijven volgen van de huidige protocollen voor het toedienen van vocht. Omdat echter de patiënten gemeten aan het BNP al voldoende vocht toegediend hadden gekregen, had in die fase mogelijk sneller minder vocht toegediend kunnen worden. Dit wordt op dit moment als een belangrijk en wenselijk doel gezien.

## Overwegingen

Een nadeel van onze studie is dat dit een retrospectieve studie is en dat het aantal patiënten klein is. In Frankrijk en in China zijn echter inmiddels twee studies gedaan die onze resultaten bevestigen (6,7). Onzekerheden die nog bestaan zijn bijvoorbeeld de optimale dosis hydrocortison en de setting waarin het gevonden gunstige effect optreedt. In Groningen hanteren we een benadering van 'damage control' met gebruik van cerium; het is dus onduidelijk of deze effecten ook gevonden kunnen worden in centra die geen cerium gebruiken of die een vroege totale excisie nastreven.

## Conclusie

Onze studie laat een positief effect zien van het gebruik van hydrocortison op de genezing van patiënten met ernstige brandwonden in een setting van damage control met gebruik van cerium. Ook vonden we ondersteuning voor de hypothese dat hydrocortison onder andere werkt door de bij brandwonden zo belangrijke capillaire lekkage te verminderen. In de toekomst kan gekeken worden of hiermee het toedienen van de totale hoeveelheid vocht verder verminderd kan worden met een hogere vochttoediening in het begin indien nodig, en of BNP hiervoor een in de praktijk goed toe te passen parameter is.

## Literatuur

1. Scholten-Jaegers SMHJ, Nieuwenhuis MK, van Baar ME, et al. **Epidemiology and Outcome of patients with burns treated with Cerium Nitrate Silversulfadiazine.** J Burns Care Res, 2017;38:432-42.
2. De Leeuw K, Nieuwenhuis MK, Niemeijer AS, et al. **Increased B-type natriuretic peptide and decreased proteinuria might reflect decreased capillary leakage and is associated with a better outcome in patients with severe burns.** Critical Care, 2011;15:R161.
3. De Leeuw K, Niemeijer AS, Eshuis J, et al. **Effect and mechanism of hydrocortisone on organ function in patients with severe burns.** J Crit Care, 2016;36:200-6.
4. Henein MY. **Heart Failure in Clinical Practice.** Chapter 17: Lindmark K, Boman K, Natriuretic Peptides, 309-18.
5. Lansink-Hartgring AO, Eshuis J, Nieuwenhuis MK, et al. **Adult respiratory distress syndrome or congestive heart failure in severe burn: a role for brain natriuretic peptide.** Burns, 2010;36:87-90.
6. Venet F, Plassais J, Textoris J, et al. **Low-dose hydrocortisone reduces norepinephrine duration in severe burn patients: a randomized clinical trial.** Crit Care, 2015;19:21.
7. Huang G, Liang B, Liu G, et al. **Low dose of glucocorticoid decreases the incidence of complications in severely burned patients by attenuating systemic inflammation.** J Crit Care, 2015;30:436e.7-11.

\* *W.M.T. Janssen, internist - nefroloog, acute geneeskunde, Martini Ziekenhuis, Groningen*