

Differential lung ventilation in the critical care setting

R.W.M. Zoethout¹, R.J. Bosman¹, D.F. Zandstra¹, P.H.J. van der Voort^{1,2}

¹OLVG, Department of Intensive Care, Amsterdam, the Netherlands

²TIAS School for Business & Society, Tilburg University, Tilburg, the Netherlands

Correspondence

R.W.M. Zoethout – rwmzoethout@gmail.com

Keywords - critical care, double lumen tube, differential lung ventilation

Abstract

Endotracheal double-lumen tubes (DLTs) are used for tracheal intubation to achieve separate ventilation of the lungs and are frequently used during thoracic surgery to allow single-lung ventilation. On the intensive care unit (ICU), DLTs are used when differential lung ventilation (DLV) is indicated. DLV in critical care is a rescue ventilation strategy in which both lungs can be ventilated separately in patients with critical unilateral lung disease. Indications for DLV in critical care medicine seem less well defined compared with their use in thoracic anaesthesia, but may include massive haemoptysis, unilateral parenchymal injury or bronchopleural fistula.^[1]

Except for several case reports and a study that shows that 17.4% of all critical lung contusions were treated with DLV,^[2] the current literature lacks studies on overall frequency, underlying disease or the incidence of complications during DLV in the critical care setting. Therefore, we tried to create a comprehensive overview of all cases of DLV use on our ICU throughout the last 17 years. We reviewed our local patient database and summarise baseline characteristics and clinical outcomes in this research letter. Based on these results we draw some cautious conclusions about the efficiency of DLV on the intensive care.

In a retrospective cohort analysis all consecutive patients who have been admitted to our ICU between 1997 and 2014 and who were ventilated with a DLT were included. Patient data were collected from the electronic patient data management system (MetaVision, iMDsoft, Tel Aviv, Israel). Before the year 2000 paper records were used. Data concerning baseline characteristics, oxygenation and clinical outcomes were manually extracted for each case and stored in an anonymous SPSS data worksheet (SPSS 20.0, Chicago, Illinois). Our study protocol was reviewed and approved by our local medical ethics committee. The same committee granted informed consent for

all included patients. Comparisons before and after DLV were analysed by the Wilcoxon paired-rank test.

Thirty-one patients (68% male) were ventilated with a DLT on our ICU for a total of 122 ventilation days. Four patients (13%) were intubated with a DLT to facilitate thoracic surgery; these patients were only briefly ventilated postoperatively on the ICU. This small group of patients was not of particular interest for this review and their data were excluded from any group analysis. Six patients (19%) received a DLT for anatomical lung separation (i.e. five cases of massive haemoptysis and one case of lung empyema). Furthermore, there were eight patients (26%) who suffered from serious bronchopleural fistula and consequently received a DLT. The remaining 13 patients (42%) were intubated with a DLT in order to improve hypoxia due to 'asymmetrical' ARDS (two cases) or due to unilateral pneumonia (11 cases). Three of 31 patients (10%) were not only ventilated with a DLT, but also received concomitant extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy for life-threatening gas exchange disorders. All patients were sedated to a level that they accepted mandatory ventilation. Tube position was verified by capnography, fibre-optic bronchoscopy and chest X-ray.

Baseline and oxygenation characteristics of the patients are provided in *table 1*. Normally distributed data are shown as means (SD); skewed data as medians [IQR]. The median length of stay on the ICU was 12 days [3-23 days]. DLT ventilation was performed for a median period of 2.3 days. The ICU mortality rate within our patient group was 52% without additional hospital mortality post-ICU discharge. This was somewhat higher than reported earlier.^[2] PaO₂ and PaO₂/FiO₂ ratio did not significantly improve after initiation of DLV, neither for the complete cohort nor for the 13 patients with hypoxia as indication for DLV (*table 1*). In four out of six patients the anatomical lung separation was

successful. In four out of eight patients the bronchopleural air leak was successfully controlled during DLV.

While placement of DLTs is safe in experienced hands, it is not without risk.^[3] Complications may include obstruction and/or dislocation of the DLT. Furthermore, introduction of a DLT may lead to damage to the trachea and high bronchial cuff pressures may result in bronchial ischaemia and stenosis.^[3] The risk of bronchial rupture is approximately 0.5 to 2 per 1000 cases.^[4] In our cohort three DLT dislocations were reported in 122 ventilation days (2.5 dislocations per 100 DLT ventilation days). None of these dislocations resulted in serious clinical consequences. No other complications could be revealed from the records.

This small, retrospective cohort analysis shows that DLV is not often performed in the critical care setting. The increasing use of ECMO in the past ten years may have had a small effect on this observation. Complications of DLV were rare and no major complications occurred. Clinical outcome of DLV treatment

was poor: oxygenation parameters did not improve after start of DLV in patients with hypoxia, and closure of bronchopleural fistula and anatomical lung separation were only successful in around half the cases. We also show that patients treated with DLV had a high mortality. A prospective study investigating the clinical effects of DLV might be indicated.

Disclosures

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

References

- [1] Anantham D, Jagadesan R, Eng Cher Tiew P. Clinical review: Independent lung ventilation in critical care. Crit Care. 2005;9:594-600.
- [2] Zandstra DF, Stoutenbeek CP, van Saene HK, Bams JL. Selective decontamination of the digestive tract improves survival in patients receiving differential lung ventilation. Intensive Care Med. 1988;15:15-8.
- [3] Hartman WR, Brown M, Hannon J. Iatrogenic left main bronchus injury following atraumatic double lumen endotracheal tube placement. Case Rep Anesthesiol. 2013;5:24348.
- [4] Hannallah M, Gomes M. Bronchial rupture associated with the use of double-lumen tube in a small adult. Anesthesiology 1989;71:457-

Table 1. Baseline and oxygenation characteristics. Data are shown as means with standard deviations (SD) or as medians with interquartile ranges [IQR].

	All patients	p-value	Hypoxic patients	p-value
Age	56.4 (13.9)			
APACHE II	22.7 (8.8)			
APACHE II PM	0.42 [0.20-0.66]			
SAPS II PM	0.37 [0.18-0.66]			
Duration of DLV	2.3 [0.8-6.3]			
PaO ₂ before*	92.7 (40.4)	0.74	94.3 (42.9)	0.53
PaO ₂ after	83.6 (29.2)		82.7 (30.1)	
PaO ₂ /FiO ₂ ratio before#	130 [96-189]	0.16	124 [94-217]	0.39
PaO ₂ /FiO ₂ ratio after	127 [97-151]		125 [87-232]	

*PaO₂ before and after was available for 24 (of 31) patients and for 12 (of 13) patients in the hypoxic group. #PaO₂/FiO₂ ratio before and after was available for 27 (of 31) patients and for 10 (of 13) patients in the hypoxic group. APACHE II PM: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Predicted Mortality. SAPS II PM: Simplified Acute Physiology Score II Predicted Mortality.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE PRADAXA®
Samenstelling: 75 mg, 110 mg of 150 mg dabigatran etexilaat (als mesilaat) per capsule. Farmacotherapeutische categorie: directe trombinremmers. **Farmacologische vorm:** harde capsules. **Therapeutische indicaties:** 1. Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risico factoren zoals: CVA of TIA in de anamnese, symptomatiche hartfalen (≥ NYHA 2), ≥75 jaar, diabetes mellitus, hypertensie. 2. Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen. 3. Primaire preventie van veneuze trombo-embolische (VTE) aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie (THO) of een totale knievervangende operatie (TKO) hebben ondergaan. **Doosering en wijze van toediening:** Capsules niet openen, innemen met een glas water, met of zonder voedsel. **Preventie van CVA of systemische embolie, behandeling van DVT/PE, preventie van recidiverende DVT/PE:** 300 mg per dag, ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags. Patiënten van 80 jaar en ouder: 220 mg ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags. **Preventie VTE na electieve THO, éénmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. Behandeling binnen 1-4 uur na de operatie starten, daarna 10 dagen voortzetten met 2 capsules éénmaal daags. Preventie VTE na electieve THO, éénmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. Behandeling binnen 1-4 uur na de operatie starten met 1 capsule, daarna 28-35 dagen voortzetten met 2 capsules éénmaal daags. Na TKO of THO is bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) en ouderen (> 75 jaar) de aanbevolen dosis 150 mg per dag, ingenomen als 2 capsules van 75 mg. Zolang geen hemostase is vastgesteld moet het begin van de behandeling bij TKO en THO worden uitgesteld. Begint de behandeling niet op de dag van de operatie, dan moet worden gestart met éénmaal daags 2 capsules. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), actieve, klinisch significante bloedingen, laatste of aandoening die als een significante risico factor voor majeure bloedingen wordt beschouwd, gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia, verminderde werking van de lever, leveraandoeningen die naar verwachting invloed hebben op de overleving, gelijktijdige behandeling met systemische ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, en dronedronerone, kunsthartklep waarvoor anti-stollingsbehandeling vereist is. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik:** Voor de start van de behandeling met dabigatran dient de nierfunctie bepaald te worden op berekening van de creatinineklaring (m.b.v. de Cockcroft-Gaultmethode). Tijdens de behandeling dient de nierfunctie bepaald te worden in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren en tenminste eens per jaar bij patiënten >75 jaar of met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen dient een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal ULN, wordt dabigatran niet aanbevolen. Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten. Anesthetica via een postoperatorie inwendige epidurale katheter wordt niet aanbevolen. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste twee uur gewacht worden met de eerste toediening van dabigatran. Niet gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding. **Interacties met andere geneesmiddelen:** Er is geen of weinig ervaring met de volgende behandelingen die de kans op bloedingen, in combinatie met het gebruik van dabigatran, kunnen verhogen: anticoagulantia zoals UFH, LMWH en heparinderivaten, trombolitische middelen, vitamine K-antagonisten, rivaroxaban of andere orale anticoagulantia en plaatjesaggregatiemremmers zoals GpIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticagrelor, prasugrel, dextran en sulfurylazone. Zowel het gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel, SSR's, SNR's, als chronisch gebruik van NSAID's verhoogden de RE-LY-studie het risico op bloedingen bij zowel dabigatran als warfarine. Dabigatran wordt niet gemetaboliseerd door het cytochrom P450-systeem en heeft geen effect *in vitro* op menselijke cytochrom-P450-enzymen. De pro-drug dabigatran etexilaat is een substraat voor de efluxtransporter P-glycoproteïne. Proteaseremmers beïnvloeden Polyglycoproteïne en gelijktijdige behandeling met dabigatran en deze middelen wordt daarom niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (zoals ritonavir, sint-janskruid (Hypericum Perforatum), carbamazepine of fenytoïne) dient vermeden te worden. **Preventie van CVA en systemische embolie, behandeling van DVT/PE, preventie van recidiverende DVT/PE:** Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van dabigatran en licht tot matig sterke Polyglycoproteïne-remmers (bv. amiodaron, kinidine, verapamil en ticagrelor), in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten die tegelijk dabigatran en verapamil krijgen, dient de dosis dabigatran te worden verlaagd naar 220 mg ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag. Gelijktijdige behandeling met tacrolimus wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige behandeling met protonpompremmers (PPI) leek de werkzaamheid van dabigatran niet te verminderen. De toediening van ranitidine samen met dabigatran had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran wordt geabsorbeerd. **Preventie van VTE:** Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran en amiodaron, kinidine of verapamil gebruiken dient de dosering verlaagd te worden tot 150 mg dabigatran éénmaal daags.**

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die gelijktijdig dabigatran en verapamil gebruiken dient een dosis van 75 mg dabigatran overwogen te worden. Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran en claritromycine gebruiken dient nauwgezet klinisch toezicht te worden gehouden. In het bijzonder wat betreft het optreden van bloedingen, speciaal bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. **Bijwerkingen:** De meest gemelde bijwerkingen zijn bloedingen. Ernstige bloedingen kunnen ongemacht waar ze in het lichaam optreden, leiden tot invaliditeit, levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop tot gevolg hebben. Indien ernstige bloedingen optreden moet de behandeling worden gestopt en de bron van de bloeding worden onderzocht. Er is geen antidoot voor dabigatran. Andere vaak voorkomende klachten zijn buikpijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid en abnormale leverfunctie/leverfunctiestoet (minder dan 10%). **Preventie van CVA en systemische embolie:** Bloedingen kwamen in totaal bij ongeveer 16,6% van de patiënten voor; ernstige bloedingen werden zelden gerapporteerd in het klinisch onderzoek (minder dan 3,5%). Dabigatran werd in de RELY studie gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen. De toediening van een protonpompremmers kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen. **Behandeling van DVT/PE, preventie van recidiverende DVT/PE:** Bloedingen kwamen in totaal bij ongeveer 19,4% van de patiënten voor; ernstige bloedingen werden zelden gerapporteerd in het klinisch onderzoek (minder dan 1,0%). **Preventie van VTE:** Bloedingen kwamen in totaal bij ongeveer 14% van de patiënten voor; ernstige bloedingen (inclusief wondbloedingen) werden zelden gerapporteerd (minder dan 2%). **Verpakking:** Pradaxa 75 mg, 110 en 150 mg worden geleverd in aluminium blisterverpakkingen van 60 stuks. **Afleverstatus:** J. **Registratie:** EU/1/08/442/003, EU/1/09/442/007, EU/1/09/442/011. Registratiedatum 18 mrt 2008 (VTE preventie na THO/TKO), 04 aug 2011 (CVA), 03 juni 2014 (acute DVT/LE, preventie recidiverende DVT/LE). **Vergoeding en prijzen:** Pradaxa wordt volledig vergoed binnen het GVS, mits gecombineerd door een specialist. Voor prijzen, zie KNMP-taxe. Voor volledige productinformatie is de 18 tekst op aanvraag beschikbaar. Boehringer Ingelheim Bv, Comeniusstraat 6, 1817 MS Akkrar. Tel. 0800-2255899. **Datum herziening van de tekst:** 6 augustus 2015.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE PRAXBIND®
▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroadelvoeraren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Samenstelling: Elke injectieflacon bevat 2,5 g idarucizumab, 2 g sorbitol en 25 mg natrium in 50 ml. Farmacotherapeutische categorie: specifiek antidoot voor dabigatran. **Farmacologische vorm:** Oplossing voor injectie/infusie. **Therapeutische indicaties:** Volwassen Pradaxa (dabigatran etexilaat) gebruikers wanneer het anticoagulerend effect van dit middel snel moet worden geresolueerd of 'dringend' ingrepen of bij een levensbedreigende/oncontroleerbare bloeding. **Doosering en wijze van toediening:** Uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis. De aanbevolen dosis is 5 g (x 2,5 g/50 ml), intraveneus toegediend als twee achteropvolgende infusies van elk 5 tot 10 minuten of als bolusinjectie. **Contra-indicaties:** Geen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik:** Idarucizumab heeft alleen het anticoagulerend effect van dabigatran, niet van andere anticoagulantia. Idarucizumab kan worden gebruikt in combinatie met standaard ondersteunende maatregelen, die vanuit medisch oogpunt in aanmerking dienen te komen. Het risico van het gebruik van Praxbind bij patiënten met een bekende overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie) voor idarucizumab of voor een van de hulpstoffen (bijv. bij erfelijke fructose intolerantie) moet zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel. Indien een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van Praxbind onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart. Door neutralisatie van de dabigatrantherapie worden patiënten blootgesteld aan het verhoogde trombotische risico van hun onderliggende aandoening en moet worden overwogen om de anticoagulantia-behandeling te hervatten zodra dat medisch verantwoord is. Praxbind veroorzaakt een voorbijgaande proteinurie die niet wijst op nier schade, waarmee bij urineonderzoek rekening dient te worden gehouden. Praxbind bevat 2,2 mmol (of 50 mg) natrium per dosis waarmee bij patiënten met een natriumbepaald dieet rekening te worden gehouden. **Interacties met andere geneesmiddelen:** Klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen worden onwaarschijnlijk geacht. In preklinische onderzoeken zijn er geen interacties aangetoond met infusievoelstoffen voor volume expansie, concentraten van stollingsfactor VII (geactiveerd) prothrombincomplex concentraten, recombinant factor VIIa) en andere anticoagulantia (bijv. andere trombinremmers dan dabigatran, factor Xa remmers, inclusief laagmoleculairgewichtheparine, vitamine K antagonisten, heparine). **Bijwerkingen:** De veiligheid van Praxbind is onderzocht bij 224 gezonde deelnemers in en een lopend fase II onderzoek bij 123 patiënten. Er zijn daarbij geen bijwerkingen vastgesteld. **Verpakking:** Oplossing van 50 ml in glazen injectieflacon (type glas), met butylrubber stop, aluminium dop en etiket met geleiterende ophanging. **Afleverstatus:** J. **Registratie:** EU/1/15/1056/001. **Vergoeding en prijzen:** Voor prijzen, zie KNMP-taxe. Voor volledige productinformatie is de 18 tekst op aanvraag beschikbaar. Boehringer Ingelheim Bv., Comeniusstraat 6, 1817 MS Akkrar. Tel. 0800-2255899.**

