

STAND VAN ZAKEN

Behandeling van bevriezingsletsels

Remco R. Berendsen, Nikki E. Kolschoten, Vincent M. de Jong, Herman Frima, Hein A.M. Daanen en Helen A. Anema

- In Nederland zijn bevriezingsletsels in de gezonde populatie zeldzaam. Door een groeiend aantal winter- en buitensporters en reizigers naar hooggelegen gebieden, neemt het risico op bevriezingsletsel wel toe.
- Bevriezing is een koudegeïnduceerd letsel veroorzaakt door 2 processen: bevriezing en microvasculaire occlusie.
- Een goede eerste opvang, bestaande uit voorkoming van opnieuw bevroren en van mechanisch letsel in combinatie met snel opwarmen en ibuprofen, is de belangrijkste factor die de uiteindelijke weefselschade kan beperken.
- Als een patiënt zich presenteert binnen 24 uur nadat het bevroren lichaamsdeel is ontdooid en de ernst van het letsel van dien aard is dat ernstige morbiditeit verwacht kan worden, is behandeling met iloprost en eventueel recombinant weefselplasminogeenactivator geïndiceerd.
- Als een patiënt zich later presenteert, is hyperbare-zuurstofbehandeling te overwegen; het bewijs hiervoor is echter beperkt.

In Nederland zijn bevriezingsletsels in de gezonde populatie zeldzaam. Bevriezingsletsels worden historisch geassocieerd met het leger, maar door een groeiende groep winter- en buitensporters en reizigers naar hooggelegen gebieden neemt het risico op bevriezingsletsel in deze groepen toe. Uiteraard neemt hierdoor ook de kans toe dat een dokter in de kliniek geconfronteerd wordt met patiënten met bevriezingsletsel, die verder veelal gezond en werkzaam zijn. Vanwege de kans op blijvende invaliditeit en de onzekerheid en onrust die patiënten ervaren bij dit soort ongewone aandoeningen, is het belangrijk op de hoogte te zijn van de behandelmogelijkheden.¹ Tot op heden is er in Nederland echter geen duidelijke behandelrichtlijn voorhanden. Het doel van dit artikel is om een overzicht te presenteren van de behandelmogelijkheden van bevriezingsletsels.

PATHOGENESE

Bevriezing ('frostbite') is een koudegeïnduceerd letsel veroorzaakt door 2 processen: het bevroren van weefsel, wat tot celdood leidt, en microvasculaire occlusie, die progressieve ischemische schade geeft.² De ernst van de schade is gerelateerd aan de temperatuurgradiënt tussen omgeving en huidoppervlak, aan de duur van de blootstelling en aan een aantal predisponerende factoren (tabel 1).

De door bevriezing veroorzaakte schade is onder te verdelen in 4 overlappende fasen: (a) pre-vries, (b) vries-dooi, (c) vasculaire stase en (d) late ischemie (voor figuur 1 kijk op www.ntvg.nl, zoeken op A4702).³ Tijdens de pre-vriesfase koelt het weefsel af en treedt vasoconstrictie op die aanleiding geeft tot ischemie. Tijdens deze fase treedt

LIUMC, Leiden.

*Afd. Anesthesiologie: drs. R.R. Berendsen,
anesthesioloog.*

*Afd. Heelkunde: drs. N.E. Kolschoten,
aios heelkunde.*

*Academisch Medisch Centrum,
afd. Traumatologie, Amsterdam.*

Drs. V.M. de Jong, traumachirurg.

*Universitair Medisch Centrum Utrecht,
afd. Heelkunde, Utrecht.*

*Drs. H. Frima, traumachirurg (thans:
Diakonessenhuis, Utrecht).*

*Vrije Universiteit Amsterdam, faculteit
Bewegingswetenschappen, Amsterdam.*

*Prof.dr. H.A.M. Daanen, thermofysioloog (tevens:
TNO, Soesterberg).*

*Universiteit van Amsterdam, afd. Sociale
geneeskunde, Amsterdam.*

Dr. H.A. Anema, onderzoeker.

*Contactpersoon: drs. R.R. Berendsen
(r.r.berendsen@lumc.nl).*

TABEL 1 Predisponerende factoren voor weefselschade bij bevriezing³

factoren	omschrijving
algemeen	koude omstandigheden, langdurige blootstelling aan koude, inadequate kleding, dakloos zijn, roken, dehydratie, hogere leeftijd, etniciteit, verblijf op hoogte (> 5000 m)
medische aandoeningen	perifeer vaatlijden, diabetes mellitus, ziekte van Raynaud, sepsis, eerder koudeletsel, psychiatrische ziekte
medicatie trauma	bètablokkers, sedativa en neuroleptica elke immobiliserende verwonding (in het bijzonder hoofd- en ruggenmergletsel en extremitetstrauma met letsel van de vascularisatie)
intoxicatie	alcohol

een lokaal beschermingsmechanisme in werking, de zogenoemde hunting-respons. Dit is een koudegeïnduceerde, intermitterende vasodilatatie in voornamelijk de vingers. Deze respons zal uitdoven bij een verdere daling van de temperatuur van de vingers en wanneer er naast deze lokale koude ook sprake is van onderkoeling van het gehele lichaam.⁴

In de vries-dooifase vindt formatie van intra- en extracellulaire ijskristallenplaats. Deze fase gaat samen met de pre-vriesfase, de vasculaire-stasefase en trombose. Uiteindelijk wordt de huid necrotisch en ontstaat er gangreen. Dit is de fase van late ischemie.³ Wanneer de schade die veroorzaakt is door de vorming van ijskristallen in vries-dooifase wordt gevolgd door ontdooien en opnieuw bevriezen, neemt de ernst van het letsel toe.⁵⁻⁷

PREVENTIE

Het spreekt voor zich dat de kans op koudeletsels door bewustwording, bescherming en ervaring verkleind wordt; overmacht speelt echter nogal eens een rol. Desensibilisatie als voorbereiding op blootstelling aan koude is nooit effectief bewezen.⁸ Het is dan ook belangrijk om bij koude een aantal leefregels in acht te nemen (tabel 2).

DIAGNOSTIEK

Er worden meerdere vormen van aanvullende diagnostiek beschreven om de ernst van een bevriezingsletsel te schatten (tabel 3). Technetium-99m(99m Tc)-scintigrafie wordt gezien als de standaardmethode. Met deze techniek kan het amputatieniveau adequaat voorspeld worden en het effect van de behandeling worden gemonitord.^{9,10} Uit een retrospectieve studie bleek een positief voorspel-

lende waarde van 84% voor een amputatie wanneer het technetium niet werd opgenomen door het aangedane lichaamsdeel.¹¹ Niet-afwijkende of verhoogde opname was een goede voorspeller voor uiteindelijke genezing (negatief voorspellende waarde: 99%). Een andere beschreven techniek is de magnetische-resonantieangiografie (MRA).¹² Er zijn echter nog geen studies naar de diagnostische waarde van deze modaliteit beschikbaar.

THERAPIE

De behandeling van bevriezingsletsels kan worden onderverdeeld in 3 stappen: de pre-dooi, het opwarmen en de nazorg. De laatste stap kan enkele weken tot maanden duren.¹

PRE-DOOI

Deze stap speelt zich meestal af buiten een specialistisch centrum. Het is tijdens deze 1e stap vooral van belang dat het betrokken lichaamsdeel tegen mechanische schade en aanhoudende koude wordt beschermd. Dit wordt gedaan door het lichaamsdeel in te pakken en eventueel ter extra bescherming te spalken (niet vrijven). Men dient ervoor te zorgen dat eenmaal ontdooide ledematen niet opnieuw bevriezen.⁵⁻⁷ Bij voorkeur dient gestart te worden met ibuprofen 1200 mg per dag (maximaal 2400 mg) verdeeld over 3 giften.^{13,14} Ibuprofen werkt niet alleen als pijnstiller, maar ook als remmer van de inflammatoire respons die optreedt bij reperfusie.

OPWARMEN

Het bevroren lichaamsdeel moet worden opgewarmd in een waterbad van 40-42°C gedurende 15 tot 30 minuten,

TABEL 2 Leefregels om het risico op bevriezingsletsels te beperken²⁹

leefregel

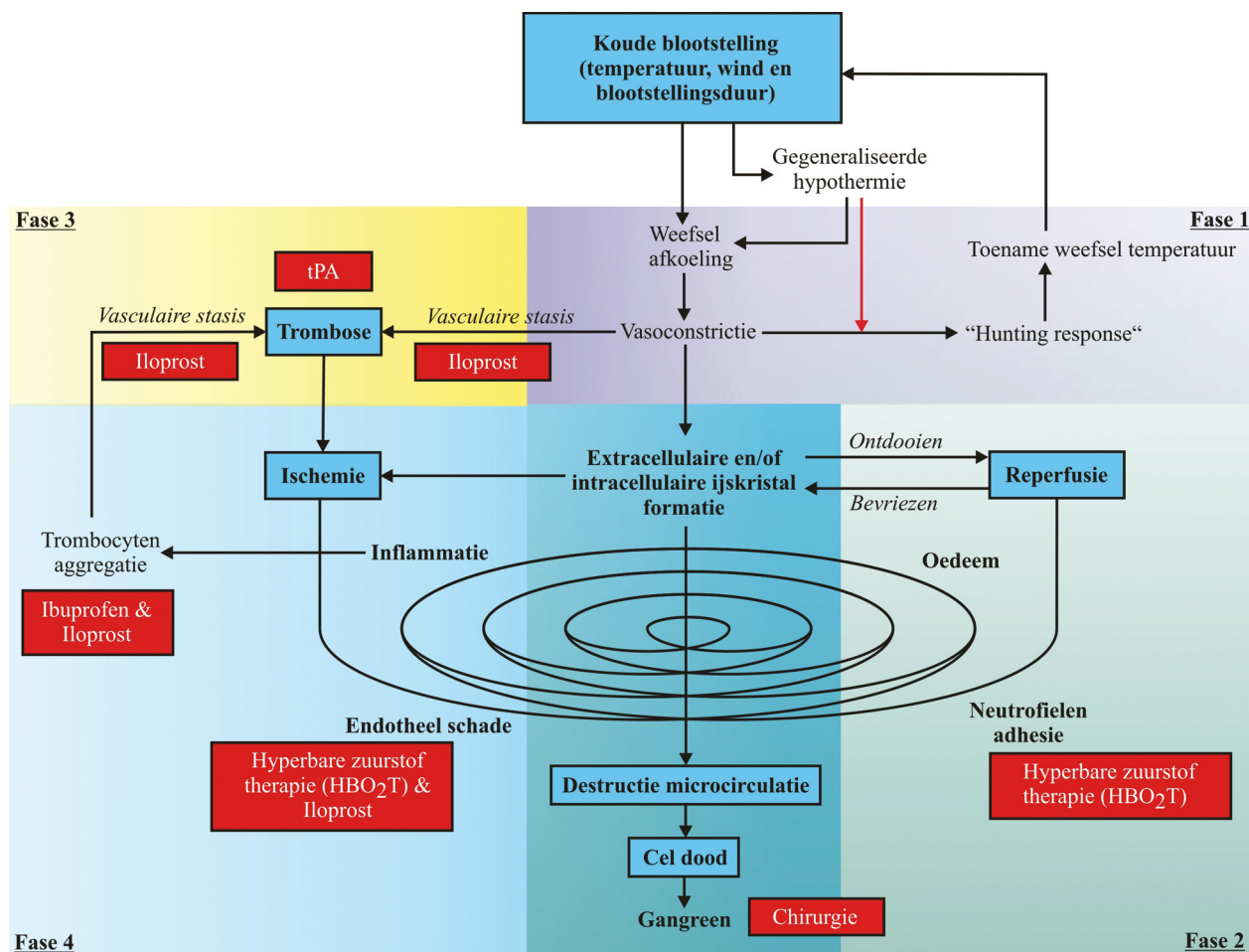
behoud een normale kerntemperatuur en hydratiestatus; voorkom zweten
beperk het gebruik van medicatie en middelen die de doorbloeding van extremiteiten beperken
bescherm alle huid (inclusief hoofdhuid) tegen vasoconstrictie en houd de huid droog
voorkom onvoldoende doorbloeding van ledematen door verstikkende kleding of strak zittende schoenen
eet voldoende
maak onder hypoxische omstandigheden gebruik van zuurstof (> 7500 m)
gebruik chemische hand- en voetwarmers
controleer het lichaam regelmatig op niet opgemerkte koudeletsels
vermijd temperaturen onder de -15°C of beperk de duur van de blootstelling aan deze temperaturen

eventueel met een toegevoegd antisepticum (chloorhexidine of povidonjodium).^{15,16} Wanneer nog niet begonnen is met ibuprofen, dient dit alsnog te gebeuren. Aanvullend kunnen morfinomimetica gegeven worden als pijnbestrijding tijdens opwarming. Het bevroren lichaamsdeel zal door het opheffen van de vasoconstrictie meestal paars-rood verkleuren en weer soepel worden (figuur 2). Dit is een teken dat het weefsel ontdooid is. Het opwarmen dient dan gestopt te worden en het lichaamsdeel kan aan de lucht drogen of drooggelept worden.¹⁵ Heldere blaren moeten niet routinematig worden doorgeprikt. Als blaren strak gespannen staan of naar alle waarschijnlijkheid kapot zullen gaan bij mobiliseren, kan de inhoud worden geaspireerd, eventueel in combinatie met een débridement.⁶ De wonden moeten verbonden worden om het infectierisico te minimaliseren.

NAZORG

Snel opwarmen herstelt de effecten van de ijskristalformatie, maar voorkomt niet de progressieve ischemie die vaak gezien wordt tijdens de nazorgfase. De behandeling die dan gegeven wordt, is een voortzetting van de eerder ingezette behandeling op locatie. Er zijn verschillende behandelingen die een verbetering kunnen geven van de uitkomst (mate van amputatie).

Trombolyse Het doel van trombolyse is om de microvasculaire trombose te behandelen. In 3 recente studies werd aangetoond dat infusie van recombinant weefselplasminogeenactivator (rtPA) de kans op amputatie significant vermindert ten opzichte van een conservatieve behandeling bij ernstige bevriezingen.^{10,17,18} Geadviseerd wordt om binnen 24 uur te starten met deze therapie. Voor veel buitensporters in afgelegen gebieden is dit interval te kort, waardoor ze niet voor deze behandeling



FIGUUR 1 Schematische weergave van de pathologie van bevriezingsletsel. De 4 overlappende fasen zijn in verschillende kleuren weergegeven en de plaats is aangegeven waar de verschillende behandelingen hun veronderstelde werking uitoefenen. De rode pijl geeft een remmend effect aan.¹³

TABEL 3 Gradaties en stadia van bevroeringsletsels^{1,29,31}

letsel	kenmerken	kans op amputatie; % (95%-betrouwbaarheidsinterval)	
		hand	voet
aantasting van de huid (gradatie)			
1	centrale witte plaque omgeven met erytheem en minimaal oedeem	nb	nb
2	blaren gevuld met helder of melkachtig vocht, omgeven met oedeem en erytheem	nb	nb
3	blaar gevuld met hemorragisch vocht, die zich binnen 2 weken tot een eschar ontwikkelt; schade zit dieper dan de dermale plexus	nb	nb
4	evidente diepe necrose door de dermis heen, met aantasting van spieren en bot	nb	nb
uitbreiding van de laesie (stadium)			
1	geen laesie	1 (0-3)	0
2	ten minste 1 digitus (vinger of teen) bevroren met een laesie beperkt tot de distale falanx, of de proximale falanx van de duim of de grote teen	39 (25-52)	23 (10-35)
3	ten minste 1 digitus bevroren met een laesie op de proximale falanx, behalve van de duim of de grote teen	83 (66-100)	60 (45-74)
4	ten minste 1 digitus bevroren met een laesie uitbreidend tot de metacarpalia of de metatarsalia	100	98 (93-100)
5	ten minste 1 digitus bevroren met een laesie uitbreidend tot de carpalia of de tarsalia en verder	100	100

nb = niet bekend.



FIGUUR 2 Voorbeeld van derde- tot vierdegraads bevroeringsletsel van linker en rechter voet van een klimmer die langdurig boven 8000 meter heeft verkeerd zonder zuurstof. (a) Beide voorvoeten tonen een livide verkleuring na opwarmen. (b) Na 2 dagen zijn hemorragische blaren zichtbaar. Er is hier sprake van een derde- tot vierdegraads bevroeringsletsel van stadium 4. Met een conventionele behandeling ligt de kans op een amputatie rond de 98%.³¹ Deze klimmer heeft een conventionele behandeling gehad. (c) Na 6 weken waren de tenen gedemarqueerd en gemummificeerd. (d) Er is een necrectomie verricht van digitus IV en V rechts en een partiële amputatie van digitus I, II en III. Links werden alle tenen en de metatarsale kopjes geamputeerd.

in aanmerking komen. De risico's van trombolyse dienen in ogenschouw genomen te worden, mede gezien het feit dat bevrozingsletsels kunnen vóórkomen in combinatie met een trauma.

In de eerder genoemde studies werden verschillende rtPA-doseringen en manieren van toediening (veneus en arterieel) gebruikt. De uitkomsten van de studies kwamen overeen en de complicaties waren in beide studies minimaal.^{10,17} Er was geen verschil in uitkomst wat betreft de toedieningswijze (arterieel versus veneus) van rtPA.¹⁰ Het veneuze doseringsschema van rtPA zou er als volgt uit kunnen zien: beginnen met een bolus van 0,15 mg/kg, waarna een continue intraveneuze infusie van 0,15 mg/kg per h voor de duur van 6 uur gestart wordt. Aansluitend wordt tromboseprofyaxe geadviseerd met coumarinederivaten of laagmoleculair-gewichtheparine tot 4 weken na de behandeling met rtPA of zolang de patiënt nog niet mobiel is.¹⁰

Iloprost Iloprost is een prostacycline-analoog, dat intraveneus wordt toegediend. Het volledige werkingsmechanisme is niet bekend, maar iloprost remt onder andere de trombocytenuitstrooming, geeft dilatatie van arteriolen en venulen, activeert de fibrinolyse en vermindert de vaatpermeabiliteit. Dit zijn allemaal mechanismen die bij bevrozingen een belangrijke rol spelen.¹⁹⁻²¹

In een gecontroleerde studie werden 47 patiënten behandeld met in totaal 407 aangedane vingers en tenen volgens 3 verschillende regimes gedurende 8 dagen, na een eenmalige gift van acetylsalicylzuur en buflomedil. Deze regimes bestonden uit een combinatie van acetylsalicylzuur en buflomedil, een combinatie van acetyl-

salicylzuur en iloprost, of een combinatie van acetylsalicylzuur, iloprost en alleen op de 1e dag trombolyse middels rtPA.¹⁸ De behandeling met iloprost bestond uit iloprost 2 ng/kg per h intraveneus gedurende 6 uur per dag, gedurende 8 dagen. De groepen die behandeld werden met iloprost, hadden significant minder kans op een amputatie (figuur 3). Het aantal patiënten dat met iloprost behandeld diende te worden ('number needed to treat'; NNT) om een amputatie te voorkomen, was 2,6 volgens deze studie. Iloprost wordt daarom aangeraden als aanvullende therapie bij matig tot ernstige bevrozingsverschijnselen (\geq graad 2 en \geq stadium 3; zie tabel 3) mede gezien de zeer beperkte bijwerkingen.^{18,22}

Op dit moment is onduidelijk wat de maximale duur van het interval van bevrozing tot het begin van behandeling mag zijn. Vooral nog lijkt het zinvol te overwegen de behandeling te starten binnen 24 uur na het ont-dooien van de acra. Er werd geen meerwaarde gevonden van het gebruik van iloprost in combinatie met rtPA.¹⁸ Een belangrijke kanttekening bij deze studie is dat de groepen niet overeenkwamen wat betreft de ernst van het bevrozingsletsel en het aantal patiënten met een bepaald bevrozingsletsel. In de groep die rtPA kreeg, waren meer digit met \geq stadium 4 aangedaan (25 digit versus 3). Hierom en gezien de positieve resultaten van rtPA uit eerdere studies adviseren de onderzoekers toch rtPA te overwegen voor de behandeling van zeer ernstige bevrozingen (\geq stadium 4).¹⁸ De complicaties in de eerder beschreven studies wegen niet op tegen de voordelen.^{10,17,18} Complicaties bestaan voornamelijk uit bloedingen bij de insteekopening van de canule.

In 1 studie werd een reductie in amputatie-incidentie



FIGUUR 3 Rechter hand van een klimmer die tijdens een klimtocht in de Franse Alpen ten val kwam en niet meer in staat was zichzelf uit de wand te redden. Bij de benodigde handelingen om zichzelf aan de rots vast te zetten, verloor hij beide handschoenen. De volgende dag werd hij gered door een helikopter. Er was sprake van derdegraads bevrozingen aan alle vingers, maximaal reikend tot de proximale falanx. Dit komt overeen met bevrozingsletsel stadium 3, met een grote kans op amputatie. Alle vingers waren 2 jaar na het ongeluk intact; wel bestond er nog een lichte dysesthesie en hypo-esthesie van de vingers en een hyperemische reactie op koude.

LEERPUNTEN

- **Schade door bevroering is onder te verdelen in 4 overlappende fasen: (a) pre-vries, (b) vries-dooi, (c) vasculaire stase en (d) late ischemie.**
- **Met technetium-99m-scintigrafie kan het risico op amputatie bij bevroeringsrisico goed ingeschat worden.**
- **Goede eerste opvang bestaat uit het voorkómen van opnieuw bevroeren en van mechanisch letsel, in combinatie met snel opwarmen en ibuprofen.**
- **Goede eerste opvang kan de mate van weefselschade beperken.**
- **Behandeling binnen 24 uur na het ontstaan van het bevroeringsletsel bestaat uit behandeling met iloprost en eventueel trombolysie.**
- **Patiënten die zich na 24 uur na het ontstaan van het bevroeringsletsel presenteren, komen alleen in aanmerking voor hyperbare-zuurstofbehandeling en chirurgie.**

van 41 naar 10% gevonden bij de toediening van rtPA.¹⁷ In een andere studie werd op basis van de ernst van het letsel van 174 lichaamsdelen verondersteld dat ze geamputeerd zouden moeten worden. Na behandeling met rtPA werden er slechts 33 geamputeerd.¹⁰

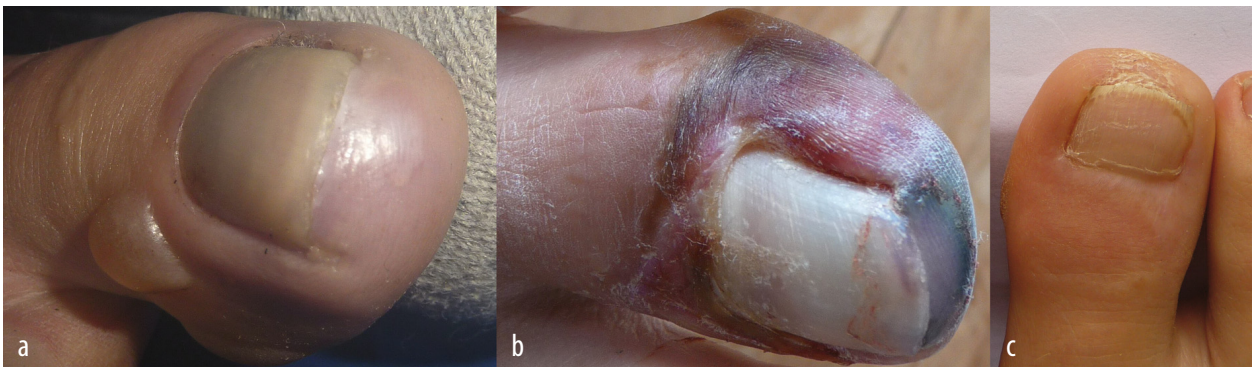
Hyperbare-zuurstofbehandeling Onder hyperbare-zuurstofbehandeling ('HBO₂-T') verstaat men de behandeling van patiënten met 100% zuurstof bij een druk hoger dan 1,013 bar.²³ De mogelijke mechanismen achter weefselherstel door hyperoxie zijn de volgende: verbetering van het zuurstofaanbod waardoor cellen behouden blijven in ischemische gebieden,²⁴ vasoconstrictie met als gevolg vermindering van lokaal oedeem met behoud van oxyge-

natie,^{25,26} preventie van reperfusieschade²⁷ en een verbetering van de wondgenezing door angiogenese.²⁸ De literatuur over het effect van hyperbare-zuurstofbehandeling is helaas beperkt tot enkele patiëntenseries.^{29,30} Deze studies rapporteerden zonder uitzondering positieve resultaten van hyperbare-zuurstofbehandeling, ook wanneer de behandeling pas enkele weken na ontstaan van het letsel werd ingezet (figuur 4).

Chirurgie De rol van chirurgisch débridement en amputatie bij bevroeringsletsel is in principe beperkt tot de late fase. Slechts sporadisch is een escharotomie (chirurgisch insnijden van necrotisch weefsel) geïndiceerd om een compartimentsyndroom te bestrijden. Débridement in de vroege fase kan vaak voorkomen worden door therapieën zoals eerder beschreven. Zolang het necrotisch weefsel niet geïnfecteerd raakt, kan demarcatie en mummificatie afgewacht worden. Hierna kan worden overgegaan tot amputatie met eventuele reconstructie, of er kan worden afgewacht tot auto-amputatie plaatsvindt. Wanneer een nattend gangreen ontstaat, is amputatie vanzelfsprekend eerder geïndiceerd. Bij zeer uitgebreide weefselschade is het advies om een multidisciplinair team bij de revalidatie te betrekken.³¹ Het is belangrijk om onnodige of premature chirurgische interventie te voorkomen en eventueel hulp te vragen van ervaren collegae op dit gebied.

CONCLUSIE

Met inachtneming van de soms beperkte bewijsvoering voor de effectiviteit van de besproken therapieën geeft bovenstaand overzicht een aantal duidelijke aanknopingspunten om de behandeling van bevroeringsletsel te



FIGUUR 4 Voorbeeld van een tweedegraads bevroeringsletsel van de rechter hallux van een klimmer na terugkeer van de beklimming van een berg van meer dan 6000 m. (a) Rechter hallux met een wasachtig uiterlijk en een wrijvingsblaar ter hoogte van het proximale interfalangeale (PIP) gewricht. (b) Rechter hallux 2 dagen na het opwarmen. Er is hier sprake van een tweedegraads bevroeringsletsel van stadium 2. Met een conventionele behandeling ligt de kans op een amputatie rond de 23%.³¹ Na terugkeer in Nederland, 19 dagen na het ontstaan van het letsel kreeg deze patiënt hyperbare-zuurstoftherapie. (c) Na 163 dagen en een minimale necrotectomie is de hallux nagenoeg restloos genezen.

standaardiseren. Goede eerste opvang, bestaande uit het voorkómen van opnieuw bevriezen en van mechanisch letsel in combinatie met snel opwarmen en ibuprofen, is de belangrijkste maatregel die de uiteindelijke weefsel schade kan beperken. Dit is de basis van de behandeling van bevroeringsletsels. Daarnaast bestaan er, voor patiënten met ernstig bevroeringsletsel, aanvullende mogelijkheden als behandeling met iloprost en recombinant weefselplasminogeenactivator. Voorwaarde is wel dat de patiënt zich presenteert binnen 24 uur nadat het bevroren lichaamsdeel is ontdooid en de ernst van dien aard is dat ernstige morbiditeit verwacht kan worden. Indien patiën-

ten met ernstig bevroeringsletsel zich later presenteren, is hyperbare-zuurstofbehandeling de enige aanvullende therapie die de morbiditeit zou kunnen beperken.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 mei 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4702

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Murphy JV, Banwell PE, Roberts AH, McGrouther DA. Frostbite: pathogenesis and treatment. *J Trauma*. 2000;48:171-8.
- Jurkovich GJ. Environmental cold-induced injury. *Surg Clin North Am*. 2007;87:247-67, viii.
- Hallam MJ, Cubison T, Dheansa B, Imray C. Managing frostbite. *BMJ*. 2010;341:c5864.
- Daanen HA. Finger cold-induced vasodilation: a review. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:411-26.
- Mills WJ Jr, Whaley R, Fish W. Frostbite: experience with rapid rewarming and ultrasonic therapy. Part III. 1961. *Alaska Med*. 1993;35:19-27.
- Heggens JP, Robson MC, Manavalan K, et al. Experimental and clinical observations on frostbite. *Ann Emerg Med*. 1987;16:1056-62.
- Mills WJ Jr. Frostbite. A discussion of the problem and a review of an Alaskan experience. *Alaska Med*. 1973;15:27-47.
- Daanen HA, Raymann RJ, Stoop M. Trainability of cold induced vasodilatation. In: Mekjavic IB, Kounalakis SN, Taylor NAS, editors. *Proceedings of the 12th International Conference on Environmental Ergonomics*. Piran: Biomed; 2007. p. 317-9.
- Mehta RC, Wilson MA. Frostbite injury: prediction of tissue viability with triple-phase bone scanning. *Radiology*. 1989;170:511-4.
- Twomey JA, Peltier GL, Zera RT. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of tissue plasminogen activator in treatment of severe frostbite. *J Trauma*. 2005;59:1350-5.
- Cauchy E, Chetaille E, Lefevre M, et al. The role of bone scanning in severe frostbite of the extremities: a retrospective study of 88 cases. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:497-502.
- Barker JR, Haws MJ, Brown RE, Kucan JO, Moore WD. Magnetic resonance imaging of severe frostbite injuries. *Ann Plast Surg*. 1997;38:275-9.
- Robson MC, DelBeccaro EJ, Heggens JP, Loy GL. Increasing dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. *J Trauma*. 1980;20:722-5.
- Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17:275-342.
- Britt LD, Dascombe WH, Rodriguez A. New horizons in management of hypothermia and frostbite injury. *Surg Clin North Am*. 1991;71:345-70.
- Purdue GF, Hunt JL. Cold injury: a collective review. *J Burn Care Rehabil*. 1986;7:331-42.
- Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE, et al. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch Surg*. 2007;142:546-53.
- Cauchy E, Cheguillaume B, Chetaille E. A controlled trial of a prostacyclin and rt-PA in the treatment of severe frostbite. *N Engl J Med*. 2011;364:189-90.
- Ehrman ML, Jaffe EA. Prostacyclin (PGI₂) inhibits the development in human platelets of ADP and arachidonic acid-induced shape change and procoagulant activity. *Prostaglandins*. 1980;20:1103-16.
- Musial J, Wilczynska M, Sladek K, et al. A. Fibrinolytic activity of prostacyclin and iloprost in patients with peripheral arterial disease. *Prostaglandins*. 1986;31:61-70.
- Türker RK, Demirel E. Iloprost maintains acetylcholine relaxations of isolated rabbit aortic strips submitted to hypoxia. *Pharmacology*. 1988;36:151-5.
- Groechenig E. Treatment of frostbite with iloprost. *Lancet*. 1994;344:1152-3.
- Bakker DJ. Hyperbare geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1986;130:436-41.
- Nylander G, Nordstrom H, Lewis D, Larsson J. Metabolic effects of hyperbaric oxygen in posts ischemic muscle. *Plast Reconstr Surg*. 1987;79:91-7.
- Nylander G, Lewis D, Nordstrom H, Larsson J. Reduction of posts ischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1985;76:596-603.
- Strauss MB, Hargens AR, Gershuni DH, et al. Reduction of skeletal muscle necrosis using intermittent hyperbaric oxygen in a model compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65:656-662.
- Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1999;43:860-78.
- Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, et al. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91:1110-23.
- Ward MP, Garnham JR, Simpson BR, et al. Frostbite: general observations and report of cases treated by hyperbaric oxygen. *Proc R Soc Med*. 1968;61:787-9.
- Mekjavic IB, Gorjanc J, Mekjavic PJ, et al. Hyperbaric oxygen as an adjunct therapy for freezing cold injury. In: *Prevention of cold injuries*. Neuilly-sur-Seine: NATO Research and Technology Organisation; 2005.
- McIntosh SE, Hamonko M, Freer L, et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite. *Wilderness Environ Med*. 2011;22:156-66.
- Cauchy E, Chetaille E, Marchand V, Marsigny B. Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: a proposed new classification scheme. *Wilderness Environ Med*. 2001;12:248-55.