



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Diagnostic, prognostic and therapeutic strategies in critically ill COVID–19 patients

Valk, C.M.A.

**Publication date**  
2022

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Valk, C. M. A. (2022). *Diagnostic, prognostic and therapeutic strategies in critically ill COVID–19 patients*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# CHAPTER

Nederlandse samenvatting

12

Dit proefschrift is een verzameling onderzoeken gericht op de classificatie, prognose verbetering en zuurstof behandeling bij patiënten met acuut hypoxemisch respiratoir falen als gevolg van het coronavirus 2019 (COVID-19).

De overkoepelende doelstellingen van dit proefschrift waren:

1. Om te bepalen hoe acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) kan worden gediagnosticeerd bij patiënten met acuut hypoxemisch respiratoir falen als gevolg van COVID-19 die geen beademingsondersteuning krijgen met een minimum van 5 cm/H<sub>2</sub>O positieve eind-expiratoire druk (PEEP);
2. Om de prognostische prestaties te bestuderen van de 'Radiographic Assessment of Lung Edema' (RALE) score van de thoraxfoto (CXR) en de 'computer tomographie (CT) severity score' bij patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19;
3. Om onderzoek te doen naar de associatie tussen vroege PEEP-instellingen en uitkomst bij patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19;
4. Om onderzoek te doen naar de associatie tussen vroege buikligging en de uitkomst bij patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19; en
5. Om onderzoek te doen naar de associatie tussen wakkere buikligging en de uitkomst bij niet-geïntubeerde patiënten met acuut hypoxemisch respiratoir falen als gevolg van COVID-19.

De overkoepelende hypothesen van dit proefschrift waren:

1. Dat ARDS kan worden gediagnostiseerd in patiënten die geen invasieve beademing met 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP ontvangen voor acuut hypoxemisch respiratoir falen als gevolg van COVID-19;
2. Het gebruik van de Berlin criteria voor ARDS resulteert in vergelijkbare patiëntengroepen met betrekking tot de demografie, baseline kenmerken en uitkomsten vergeleken tussen patiënten die met high-flow neuzuurstof (HFNO) worden ondersteund versus patiënten die invasieve beademing krijgen;
3. Dat de RALE-score een prognostische capaciteit heeft bij patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19, en dat de prognostische capaciteit vergelijkbaar is met die van de CT-severity score;
4. Dat de PEEP-instellingen gedurende de eerste dagen van de beademing een verband heeft met de uitkomst bij patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19;

5. Dat het toepassen van vroege buikligging samenhangt met de uitkomst bij patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19; en
6. Dat het toepassen van wakkere buikligging samenhangt met de uitkomst bij niet-geïntubeerde patiënten met acute hypoxemische respiratoire insufficiëntie als gevolg van COVID-19.

De eerste hypothese werd getest in een nationaal observationeel onderzoek dat wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 2**. De tweede hypothese werd getest in een internationale en in een nationale observationele studie en respectievelijk gepresenteerd in **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 4**. De derde hypothese werd getest in zowel één academisch centrum als in een nationaal observationeel onderzoek dat in de **hoofdstukken 5** en **6** wordt besproken. De vierde en vijfde hypothesen zijn getest in twee nationale observationele onderzoeken die worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 7**, **Hoofdstuk 8** en **Hoofdstuk 9**.

In **Hoofdstuk 2** rapporteren we de resultaten van een observationele studie met 109 patiënten met acuut hypoxemisch respiratoir falen als gevolg van COVID-19; van hen kregen 33 patiënten zuurstofondersteuning in de vorm van HFNO, en 76 kregen invasieve beademing. Voor de diagnose van ARDS gebruikten we een aangepaste definitie bij patiënten behandeld met HFNO en de originele Berlin-definitie bij patiënten die invasief beademd werden met PEEP. In de HFNO-groep werd de eis van 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP vervangen door een minimum niveau van 30L/min zuurstof. Voor het sterfte risico hebben we patiënten in tertielen ingedeeld op basis van de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio onder HFNO. Daarnaast hebben we de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio afkapwaarden gebruikt zoals voorgesteld in de Berlin-definitie bij patiënten onder invasieve beademing, om groepen patiënten te creëren met milde, matige of ernstige ARDS. Klinische eindpunten voor deze studie waren mortaliteit na 28 dagen, epidemiologische kenmerken, IC- en ziekenhuissterfte. Onze hypothese was dat het gebruik van de Berlin-definitie voor ARDS resulteert in vergelijkbare patiëntengroepen met betrekking tot demografie, baselinekenmerken en uitkomsten. De P/F-ratio van de HFNO-groep was significant lager vanaf het begin van de IC-opname tussen de HFNO-groep en de invasieve beademing groep, wat resulteert in ernstigere ARDS volgens de criteria van Berlijn. Onze bevindingen suggereren dat de aangepaste definitie voor ARDS, waarbij een minimum niveau van PEEP wordt vervangen door een minimum niveau van luchtstroom bij patiënten onder HFNO, resulteert in vergelijkbare groepen en mortaliteit in patiënten met COVID-19-pneumonie. Classificatie van de ernst met behulp van PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> is echter niet mogelijk bij patiënten onder HFNO, waarschijnlijk

vanwege de veel lagere en scheve verdeling van de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio bij deze patiënten. Bij HFNO patiënten was mediane  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  veel lager dan bij patiënten die met PEEP beademd werden.

**Hoofdstuk 3** bevat de resultaten van een internationaal multicenter observationeel onderzoek. In deze studie hebben we bij 139 COVID-19 ARDS patiënten in totaal 350 thoraxfoto's gescoord door middel van de RALE score. Eerst bepaalden we de prognostische capaciteit van de RALE-score van de eerste thoraxfoto's binnen 48 uur na start van invasieve beademing. Vervolgens hebben we de prognostische capaciteit van veranderingen in de RALE-score bepaald met behulp van alle thoraxfoto's die zijn verkregen binnen de eerste 14 dagen van invasieve beademing. Het primaire eindpunt was de mortaliteit na 90 dagen; een secundair eindpunt was een succesvolle extubatie. We veronderstelden dat de RALE-score een prognostische capaciteit heeft bij COVID-19 ARDS-patiënten. De RALE-score van de baseline thoraxfoto was hoog maar niet verschillend tussen overlevenden en overledenen. De RALE-score van de eerste thoraxfoto na start van invasieve beademing was niet geassocieerd met de 90-dagen mortaliteit, noch met de kans op een succesvolle extubatie. Een toename van de RALE-score gedurende de eerste 14 dagen van invasieve beademingsdagen ging echter wel gepaard met een hogere mortaliteit. We concludeerden dat de eerste thoraxfoto na start van invasieve beademing geen prognostische waarde heeft, maar dat een toename van de RALE-score gedurende de eerste 14 dagen van invasieve beademing een verband heeft met een hogere mortaliteit.

In **Hoofdstuk 4** rapporteren we de resultaten van een multicenter observationeel onderzoek. In deze studie, uitgevoerd in de UMC's van Amsterdam, locatie AMC en VUMC, te Amsterdam in Nederland, vergeleken we de scores voor thoraxfoto's (RALE - score) met die van de thorax CT-scan afwijkingen (CT severity score) binnen de eerste 14 dagen na start van invasieve beademing bij COVID-19 ARDS-patiënten. Het primaire eindpunt was IC mortaliteit. Secundaire eindpunten waren de duur van de beademing bij de overlevenden, de duur van het verblijf op de IC, en de ziekenhuis-, 28- en 90-daagse mortaliteit. Onze hypothese was dat de RALE-score en de CT severity score een vergelijkbare prognostische waarde hebben voor IC-mortaliteit. We stelden vast in dit cohort van invasief beademde patiënten met acuut hypoxemisch respiratoir falen en ARDS als gevolg van COVID-19, de CT severity score van de eerste beschikbare CT-scan van de borstkas geassocieerd is met de sterfte op korte en middellange termijn, zij het met een slechte prognostische capaciteit.

Daarentegen was de RALE-score niet geassocieerd met enige mortaliteitsuitkomst en had de RALE-score ook geen prognostische capaciteit. Er werd geen correlatie gevonden tussen de thoraxfoto gebaseerde score- en CT-gebaseerde score, en beide scores konden de duur van de beademing of de verblijfsduur op de IC niet voorspellen.

In **Hoofdstuk 5** presenteren we de bevindingen van een singlecenter observationeel onderzoek bij ernstig zieke invasief beademde COVID-19 ARDS-patiënten. We gebruikten de gegevens van 28 patiënten met ARDS als gevolg van COVID-19 die een thorax CT-scan kregen bij lage PEEP, dat wil zeggen het PEEP-niveau dat werd gebruikt vóór de CT-scan, en bij PEEP van 20 cm H<sub>2</sub>O na een rekruteringsmanoeuvre. Het primaire eindpunt van deze studie was het percentage open longweefsel na rekruteringsmanoeuvres en ventilatie bij hoge PEEP ten opzichte van de CT scan bij lage PEEP. De hypothese van deze studie was dat invasief beademde COVID-19 ARDS-patiënten vaak longconsolidaties hebben die kunnen worden geopend. De belangrijkste bevinding van onze studie was dat de meerderheid van de ernstig zieke, invasief beademde COVID-19 ARDS patiënten een substantiële regeneratie van longconsolidaties vertoonden na rekruteringsmanoeuvre en ventilatie bij hoge PEEP. We concludeerden dat invasief beademde COVID-19 ARDS patiënten vaak ingeklapt longweefsel hebben dat na een rekruteringsmanoeuvre met hoge PEEP kan worden hersteld. Dit betekent dat een hoge PEEP na een rekruteringsmanoeuvre kan worden overwogen als patiënten refractaire hypoxemie hebben.

**Hoofdstuk 6** toont de resultaten van een analyse van een multicenter, observationele cohortstudie uitgevoerd op 22 IC's in de eerste golf van de nationale COVID-19-uitbraak in Nederland, genaamd de 'Practice of Ventilation in patiënten met COVID-19' (PROVENT-COVID) onderzoek. In een gematchte analyse vergeleken we 933 invasief beademde COVID-19 ARDS patiënten die werden gecategoriseerd als invasieve beademing met een hogere of een lagere PEEP strategie. Het doel van deze studie was om patiënten die beademd werden met een hogere PEEP strategie te vergelijken met patiënten die beademd werden met een lagere PEEP strategie met betrekking tot belangrijke klinische uitkomsten. Het primaire eindpunt was het aantal dagen zonder beademing en in leven op dag 28 (VFD-28). Secundaire uitkomsten waren de incidentie van acuut nierfalen (AKI), gebruik van nierfunctie vervangende therapie (RRT) en IC-, ziekenhuis- en 28- en 90-dagen mortaliteit. Onze hypothese was dat een hogere PEEP-strategie beter is dan een lagere PEEP strategie. In de niet

gematchte analyse had de hogere PEEP strategie geen verband met het aantal VFD's. Patiënten in de hogere PEEP groep hadden echter vaker RRT nodig dan patiënten in de lagere PEEP groep. In de gematchte analyse had de hogere PEEP groep minder VFD-28. Bovendien ontwikkelden patiënten in de hogere PEEP groep AKI en kregen ze vaker RRT dan patiënten in de lagere PEEP groep. Echter, de sterftcijfers tussen de groepen zijn niet verschillend. We concludeerden dat een hogere PEEP strategie geen klinisch voordeel oplevert bij invasief beademde COVID-19 ARDS patiënten.

**Hoofdstuk 7** bevat de resultaten van een andere analyse van het bovengenoemde PRoVENT-COVID-onderzoek. Voor deze analyse gebruikten we de gegevens van de 734 beademde IC-patiënten van wie er 438 vroege buikligging kregen. Het doel van deze studie was om de incidentie en praktijk van vroege buikligging in de eerste golf van de nationale uitbraak in Nederland te onderzoeken. Het primaire eindpunt was de mortaliteit na 28 dagen. Onze hypothese was dat vroege buikligging in beademde patiënten met COVID-19 vaak wordt gebruikt bij deze patiënten en dat het gebruik ervan verband houdt met de uitkomst. Patiënten werden ingedeeld in 4 groepen op basis van de aan- of afwezigheid van een indicatie voor buikligging en het daadwerkelijk toepassen van buikligging. De incidentie van vroege buikligging was hoger bij patiënten met een indicatie voor deze interventie, maar interessante genoeg werd het ook vaak gebruikt bij patiënten die geen indicatie hadden. De duur van buikligging sessies waren langer bij patiënten met een indicatie dan bij patiënten zonder indicatie voor buikligging. We concludeerden dat er geen verschil was in sterfte op dag 28 is, maar er was wel een verschil in mortaliteit op dag 90. Verder was buikligging vaak gebruikt bij invasief geventileerde COVID-19 ARDS patiënten, zelfs bij patiënten die helemaal geen indicatie voor deze interventie hadden.

In **Hoofdstuk 8** beschrijven we een ander multicenter, observationeel cohortonderzoek, op 16 IC's in de tweede golf van de nationale uitbraak van COVID-19 in Nederland, genaamd de 'Practice of Adjunctive Treatments in Intensive Care Unit Patients with Coronavirus Disease 2019' (PRoAcT-COVID) onderzoek. Het doel was om de gegevens te verzamelen van tenminste 1.000 ICU-patiënten met COVID-19 pneumonie, om de praktijk van aanvullende en ondersteunende behandelingen en hun associaties met de uitkomst te onderzoeken bij ernstig zieke COVID-19 patiënten. In **Hoofdstuk 9** rapporteren we de resultaten van de eerste bevindingen van deze studie. In deze analyse onderzochten we de incidentie, timing, frequentie en duur van de wakkere buikligging bij niet-geïntubeerde patiënten, en de associaties van deze interventie met de incidentie

van intubatie en mortaliteit. Het primaire eindpunt was een combinatie van de incidentie, timing, frequentie en duur van wakkere buikligging. Het secundaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van mortaliteit op dag 28 en escalatie van zuurstofondersteuning naar invasieve beademing. Onze hypothese was dat er een aanzienlijke variatie is in het gebruik en de praktijk van wakkere buikligging met een associatie met escalatie naar invasieve beademing en mortaliteit. Bij 88/546 (16,1%) patiënten werd een wakkere buikligging toegepast. High-flow zuurstoftherapie (HFNO) was de meest gebruikte zuurstofondersteuning. Patiënten werden gedurende 1 (0 tot 2) dagen na opname op de IC en 12,0 (8,4-14,5) uur per dag in wakkere buikligging geplaatst. In de primaire analyse kwam het falen van de behandeling vaker voor bij patiënten die wakker in de buikligging werden geplaatst. In de gematchte analyse was dit verschil echter niet langer statistisch significant. De opnameduur op de IC en de opnameduur in het ziekenhuis was significant langer in de wakkere groep dan in de groep met standaardzorg. We concludeerden dat bij één op de zes patiënten wakkere buikligging werd toegepast. Wakkere buikligging had een associatie met falen van de behandeling, een associatie die voornamelijk werd veroorzaakt door een hogere intubatiegraad.

In het **hoofdstuk 11** zullen de bevindingen van de studies gepresenteerd in de **hoofdstukken 2 tot en met 9** in een bredere context worden geplaatst.