



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Outcomes after automated oxygen control for preterm infants

Salverda, H.H.

Citation

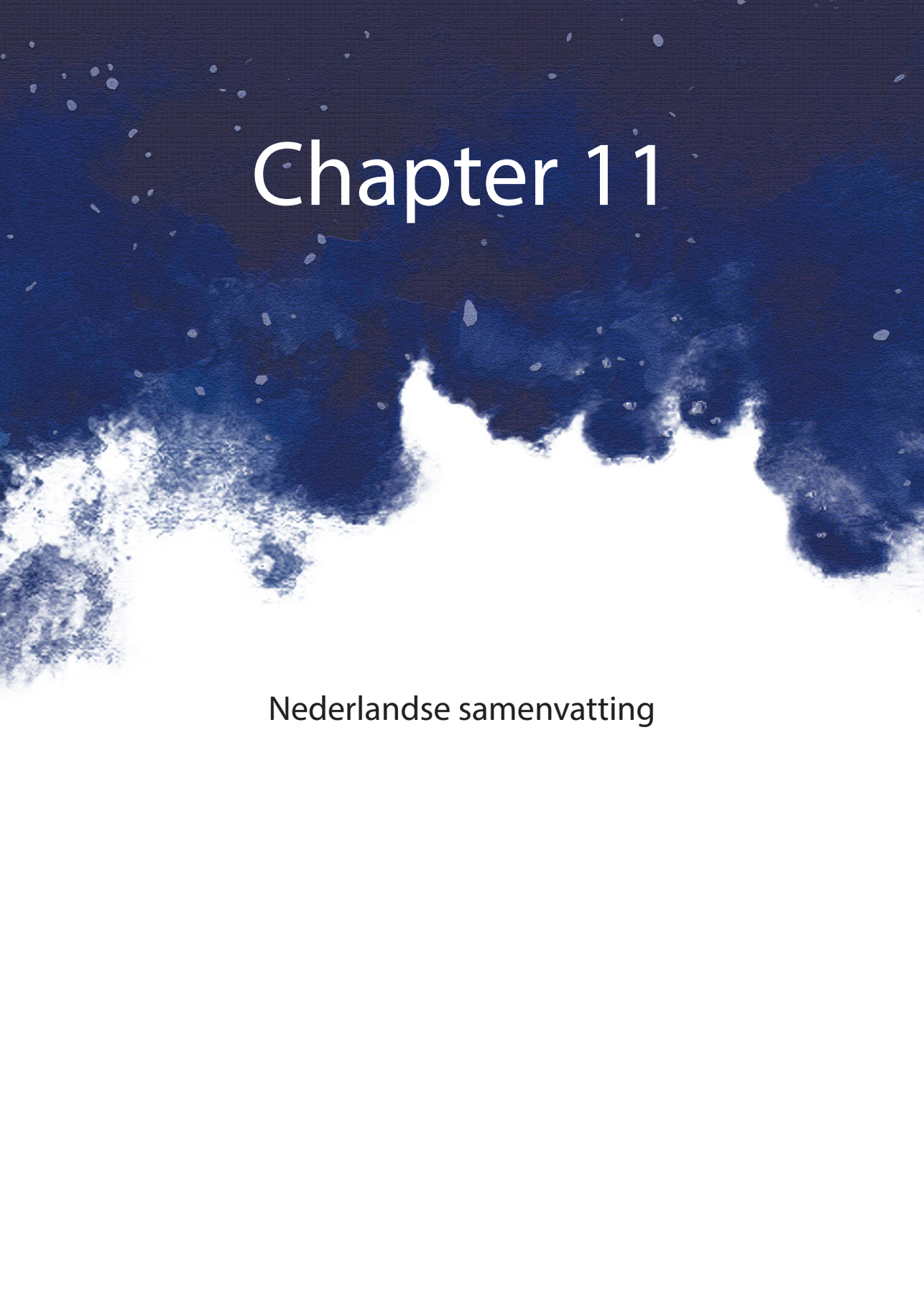
Salverda, H. H. (2022, November 3). *Outcomes after automated oxygen control for preterm infants*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3485350>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3485350>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Chapter 11

Nederlandse samenvatting

Introductie

Dit proefschrift bestaat uit studies die betrekking hebben op uitkomsten na het gebruik van automatische zuurstof titratie (AZT) bij prematuur geboren kinderen, ofwel prematuren. Het geven van extra zuurstof is een belangrijk middel om prematuriteits-gerelateerde hypoxie te bestrijden, maar extra zuurstof kan ook schadelijk zijn. Hyperoxie bij het geven van te veel zuurstof kan leiden tot ziektes als bronchopulmonaire dysplasie, prematurenretinopathie en een neurologische ontwikkelingsstoornis. Daarom moet extra zuurstof precies getitreerd worden binnen het therapeutische bereik. Het is bewezen dat een automatische zuurstof controller dit beter kan dan handmatige afstelling. In dit proefschrift geven we een overzicht van welke algoritmes er beschikbaar zijn die automatische zuurstof controle mogelijk maken en hoe ze werken. Daarna rapporteren we over de effectiviteit van twee automatische zuurstof controllers die gebruikt werden in de Neonatale Intensive Care Unit (NICU), gevolgd door de klinische en lange termijn uitkomsten na het gebruik van AZT. We eindigen met een algemene discussie van dit proefschrift.

Momenteel beschikbare automatische zuurstof controllers

In hoofdstuk 2 beschreven we zes automatische zuurstof controllers die momenteel commercieel verkrijgbaar zijn voor het gebruik in de NICU. Alle systemen worden beschreven vanuit het perspectief van hun algoritme, strategie en, als bekend, uitkomsten bij gebruik in de NICU. Ons doel was om handvaten te bieden voor klinici die AZT willen begrijpen en voor klinici die de technologie mogelijk willen implementeren in hun praktijk. We bespraken de basisprincipes die toegepast worden in de algoritmen, namelijk de *rule-based*, *proportional-integral-derivative* en *adaptive* principes. We gaven een overzicht van hoe ieder van de zes algoritmen werkte, en waar beschikbaar, gaven we een overzicht van het klinische effect. Al deze commercieel verkrijgbare systemen hebben een voordeel laten zien ten opzichte van manuele titratie op de tijd dat de zuurstofsaturatie (SpO_2) van prematuren binnen het ingestelde doelgebied is, en ze hebben allemaal een afname laten zien van hyperoxie en diepe hypoxie. AZT geeft mogelijk ook minder werkdruk voor zorgpersoneel. Onder sommige wetenschappers bestaat een bezorgdheid over het maskeren van klinische achteruitgang bij het gebruik van deze technologie, hoewel dit nergens in de tot op het moment van schrijven beschikbare medische literatuur beschreven wordt. Ten slotte kon geconcludeerd worden dat de beschikbare studies waarin de verschillende algoritmes gebruikt worden verschillend in ontwerp zijn en er zijn geen directe vergelijkende studies tussen algoritmes gedaan. Dit maakt het moeilijk om te bepalen welk algoritme het meest effectief is en wat klinici kunnen verwachten van deze systemen onder verschillende condities.

Effectiviteit van automatische zuurstof controller algoritmes op oxygenatie van prematuren in de NICU

In **hoofdstuk 3** vergeleken we het effect van twee verschillende automatische zuurstof controllers op de tijd binnen het zuurstofsaturatie doelgebied en het optreden van hypoxische en hyperoxische episodes in een gerandomiseerde cross-over studie in het Leids Universitair Medische Centrum. We includeerden vijftien premature kinderen geboren tussen de 24 weken en 29 weken en 6 dagen zwangerschapsduur. Allen kregen ofwel invasieve ofwel niet-invasieve respiratoire ondersteuning. De concentratie zuurstof werd zowel getitreerd door de OxyGenie controller (SLE6000-beademingsmachine) als de CLiO₂ controller (AVEA-beademingsmachine) in willekeurige volgorde voor 24 uur per controller, waarbij de respiratoire ondersteuning zo ver mogelijk constant werd gehouden. De primaire uitkomst was de tijd binnen het ingestelde zuurstofsaturatie doelgebied (DG; 91%-

95% wanneer extra zuurstof gegeven werd, 91%-100% zonder extra zuurstof). De kinderen in de studie hadden een mediane gestatieduur bij geboorte van 26 weken en 5 dagen (interkwartielbereik (IQR) 25 weken 3 dagen – 27 weken en 6 dagen) en een postnatale leeftijd van 19 dagen (IQR 17-24 dagen). De tijd doorgebracht in het DG was hoger tijdens OxyGenie controle (80,2 (IQR 72,6–82,4) % vs. 68,5 (IQR 56,7–79,3) %, $p < 0,005$). Minder tijd werd doorgebracht boven het DG terwijl extra zuurstof gegeven werd (6,3 (IQR 5,1-9,9) % vs. 15,9 (IQR 11,5-30,7) %, $p < 0,005$), maar meer tijd werd doorgebracht onder het DG tijdens OxyGenie controle (14,7 (IQR 11,8-17,2) % vs. 9,3 (IQR 8,2-12,6) %, $p < 0,05$). Er was geen significant verschil in tijd met een $\text{SpO}_2 < 80\%$ (0,5 (IQR 0,1-1,0) % vs. 0,2 (IQR 0,1-0,4) %, $p = 0,061$). Lange periodes buiten het DG kwamen minder vaak voor tijdens OxyGenie controle. Het OxyGenie algoritme was effectiever in het houden van de zuurstofsaturatie binnen het DG en het voorkomen van hyperoxie. OxyGenie was net zo effectief in het voorkomen van diepe hypoxie ($\text{SpO}_2 < 80\%$), tegen de prijs van een kleine toename van milde hypoxie.

Hoofdstuk 4 is een voortzetting van het vergelijken van de doorgebrachte tijd in verschillende SpO_2 gebieden bij het gebruik van deze twee AZT-systemen bij prematuren. In tegenstelling tot **hoofdstuk 3** werd bij deze studie het hele verblijf op de NICU onderzocht in een retrospectieve cohortstudie. Prematuren (OxyGenie 75 kinderen, CLiO₂ 111 kinderen) tussen oktober 2015 en november 2020 met een gestatieduur bij geboorte onder de 30 weeks werden geïnccludeerd indien ze tenminste 72 uur extra zuurstof toegediend kregen tijdens respiratoire ondersteuning. Toegediende zuurstof werd getitreerd door de OxyGenie controller tussen februari 2019 en november 2020, de CLiO₂ controller werd gebruikt voor standaard zorg tussen oktober 2015 en december 2018. De tijd in het SpO_2 doelgebied was hoger tijdens OxyGenie controle (mediaan 71,5 [IQR 64,6–77,0] % vs. 51,3 [47,3–58,5] %, $p < 0,001$). De zuurstofsaturatie van kinderen in het OxyGenie cohort was minder vaak in hypoxische en hyperoxische gebieden ($\text{SpO}_2 < 80\%$: 0,7 [0,4–1,4] % vs. 1,2 [0,7–2,3] %, $p < 0,001$; $\text{SpO}_2 > 98\%$: 1,0 [0,5-2,4] % vs. 4,0 [2,0-7,9] %, $p < 0,001$). Beide groepen kregen een vergelijkbare concentratie zuurstof 29,5 [28,0 – 33,2] % vs. 29,6 [27,7-32,1] %, $p = \text{non-significant}$). Opnieuw was de SpO_2 beter gereguleerd bij kinderen in het OxyGenie cohort, wat gepaard ging met minder hypoxie en hyperoxie.

In het laatste hoofdstuk van dit deel (**hoofdstuk 5**), rapporteren we wat het effect is van het gebruik van één-per-seconde of één-per-minuut data. In de NICUs worden continue grote hoeveelheden data verzameld welke gebruikt zouden kunnen worden voor onderzoek. Het is onduidelijk of deze data, vaak verzameld met een frequentie

van 1 waarde per minuut, voldoende is om retrospectieve studies op te baseren. We onderzochten wat men kan verwachten als één-per-minuut data gebruikt wordt voor beschrijvende statistiek. Verzamelde één-per-seconde toegediende zuurstofconcentratie en SpO_2 waarden werden verwekt tot één-per-seconde waarden. Hierna vergeleken we deze data op gemiddelde, standaarddeviatie, DG-tijd, hypoxie, aantal dagen extra toegediende zuurstof, en het optreden van missend signaal. Uitkomsten werden berekend van data-opnames (één-per-minuut=92, één-per-seconde=92) en toonden weinig tot geen verschil. Ook sub-analyses van data-opnames met een duur van minder dan 100 en 200 uur toonden weinig tot geen verschil. In deze studie bleek omschrijvende statistiek van één-per-minuut data vergelijkbaar met die van één-per-seconde data en zou gebruikt kunnen worden voor retrospectieve analyses. Vergelijkbare, routinematig verzamelde één-per-minuut data zou gebruikt kunnen worden om nieuwe algoritmes te ontwikkelen of om associaties retrospectief te onderzoeken.

Klinische en lange termijn uitkomsten na het gebruik van automatische zuurstof titratie voor prematuren in de NICU.

Verschillende studies hebben laten zien dat de tijd binnen het SpO_2 DG toeneemt wanneer AZT gebruikt wordt in plaats van manuele titratie, maar de effecten op klinische uitkomsten waren nog niet onderzocht. In **hoofdstuk 6** vergeleken we klinische uitkomsten van prematuren die geboren werden voor (2012-2015) met prematuren geboren na implementatie van AZT in de standaard zorg (2015-2018). Data over mortaliteit, complicaties van prematuriteit, aantal dagen invasieve beademing en duur van verblijf in de NICU werden verzameld voor alle prematuren geboren tussen de 24 tot en met 29 weken en 6 dagen zwangerschapsduur voor een retrospectieve pre-post implementatie studie. In totaal werden 588 prematuren geïnccludeerd (293 pre- vs. 295 in het post-implementatie cohort), die vergelijkbare zwangerschapsduren hadden bij geboorte (27,8 weken pre- vs. 27,6 weken post-implementatie), vergelijkbare geboortegewichten (1033 gram vs. 1035 gram) en ook andere onderzochte baseline karakteristieken waren vergelijkbaar. Mortaliteit en het optreden van complicaties gerelateerd aan prematuriteit waren niet verschillend tussen de twee cohorten. De duur van opname in de NICU was niet verschillend, maar de duur van invasieve beademing was korter in het cohort waarin kinderen AZT kregen (gemiddeld 6,4 standaard deviatie (SD) $\pm 10,1$ vs. gemiddeld 4,7 SD $\pm 8,3$, $p=0,029$). In deze pre-post vergelijking leidde de implementatie van AZT niet tot een verandering in mortaliteit of morbiditeit tijdens opname.

Het sneller oplossen van hypoxische of hyperoxische episodes bij prematuren zou mogelijk lange termijn neurologische ontwikkelingsstoornissen kunnen verminderen. Automatische titratie van zuurstof verhoogd de tijd binnen het SpO₂ DG en kan een snellere reactie geven op hypoxische en hyperoxische episodes dan wanneer manueel getitreerd wordt. Prematuur geboren kinderen krijgen routinematig follow-up onderzoek op een leeftijd van 2 jaar, waarbij ook neurologische ontwikkeling getest wordt. In **hoofdstuk 7** vergeleken we dit routinematig deze follow-up van prematuren geboren voor implementatie (2012-2015) met prematuren geboren na implementatie (2015-2018) van AZT in de standaard zorg. Neurologische uitkomsten op een (gecorrigeerde) leeftijd van twee jaar werden vergeleken voor prematuren geboren tussen de 24 tot en met 29 weken en 6 dagen zwangerschapsduur. De primaire uitkomst was samengesteld uit mortaliteit en ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand; andere uitkomsten waren milde-matige neurologische ontwikkelingsachterstand, Bayley-III composite scores, cerebral palsy, en probleemgedrag scores. 289 kinderen kwamen in aanmerkingen voor inclusie in het pre-AZT-cohort en 292 kinderen in het post-AZT-cohort. Baseline karakteristieken waren niet significant verschillend tussen de twee cohorten. Er was een lost-to-follow-up van 51 kinderen (pre-AZT-cohort 6,9% (20/289), post-AZT-cohort 10,6% (31/292)). De samengestelde uitkomst van mortaliteit en ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand werd gevonden in 17,9% pre-AZT-cohort (41/229) vs. 24,0% (47/196) post-AZT-cohort ($p=0,12$). We vonden geen significante verschillende voor de secundaire uitkomsten als milde-matige neurologische ontwikkelingsachterstand, cerebral palsy, en probleemgedrag scores, met uitzondering van het aantal heropnames gerapporteerd door ouders wat minder frequent was in het post-AZT-cohort. In deze cohortstudie leidde implementatie van AZT in de standaard zorg in onze NICU niet tot een statistisch significant verschil in neurologische uitkomsten op tweejarige leeftijd

In **hoofdstuk 8** vergeleken we korte-termijn klinische uitkomsten na het gebruiken van de OxyGenie controller en de CLiO₂ controller in een *propensity-score-matched* retrospectieve studie. Prematuren (OxyGenie $n=121$, CLiO₂ $n=121$) geboren bij een zwangerschapsduur tussen de 24 tot en met 29 weken en 6 dagen werden geïnccludeerd. De mediane [IQR] gestatieduur in het OxyGenie cohort was 28 weken en 3 dagen [26 weken 3,5 dag – 29 weken] vs. 27 weken en 5 dagen [26 weken en 5 dagen – 28 weken en 3 dagen] in het CLiO₂ cohort, respectievelijk was 42% en 46% van het mannelijk geslacht en het gemiddelde (SD) geboortegewicht was 1034 (± 266) vs. 1022 (± 242) gram. Opnieuw werd zuurstof getitreerd door ofwel de OxyGenie controller ofwel de CLiO₂ controller tijdens respiratoire ondersteuning. We vergeleken mortaliteit, prematurenretinopathie, bronchopulmonaire dysplasia, en necrotische enterocolitis en vonden dat minder prematuren in het OxyGenie cohort

lasertherapie nodig hadden voor prematurenretinopathie (1 kind vs. 10; risk ratio 0,1 (95%-CI 0 – 0,7); $p=0,008$), en kinderen hadden een kortere opnameduur op de NICU (28 [15-42] vs. 40 [25-61] dagen; mediaan verschil 13,5 dagen (95%-CI 8,5 – 19,5); $p<0,001$). Prematuren in de OxyGenie groep lagen minder dagen aan de respiratoire ondersteuningsmodus ‘continuous positive airway pressure’ (8,4 [4,8-19,8] dagen vs. 16,7 [6,3-31,1]; $p<0,001$) en een significant aantal dagen minder aan de invasieve beademing (0 [0-4,2] dagen vs. 2,1 [0-8,4]; $p=0,012$). Geen van de andere morbiditeiten toonde significante verschillen. In deze retrospectieve studie was het OxyGenie tijdperk geassocieerd met minder morbiditeit wanneer vergeleken met het CLiO₂ tijdperk. Er waren significant minder kinderen die behandeling nodig hadden voor prematurenretinopathie, ze kregen minder invasieve respiratoire ondersteuning en, hoewel er meer dagen zuurstof gegeven werd, was de duur van opname in de NICU korter. Een grotere studie is nodig om deze bevinden te repliceren.

Ten slotte concludeert dit proefschrift met het bespreken van de resultaten van onze studies. Automatische zuurstof titratie is aan het opkomen en verbetert titratie van zuurstof met het voorkomen van hypoxie, hyperoxie en werkdruk. Dit proefschrift geeft het eerste bewijs dat de keuze van welke AZT-controller gebruikt wordt beïnvloed hoe succesvol zuurstoftitratie zal zijn. De OxyGenie controller was effectiever dan de CLiO₂ controller, zowel in een gerandomiseerde cross-over studie als tijdens een gehele opname met standaard zorg.

Uiteindelijk laten onze resultaten zien dat de OxyGenie controller een betere keuze is dan de CLiO₂ controller voor zuurstof titratie. Het effect op klinische uitkomsten van deze apparaten is nog niet duidelijk. OxyGenie was geassocieerd met een betere klinische uitkomst dan CLiO₂, maar vanwege het retrospectieve karakter van de uitgevoerde studies kunnen we geen causaliteit afleiden. Desalniettemin wijst alle data in dit proefschrift in dezelfde richting.

In de toekomst zal onderzoek over dit onderwerp zich richten op een directe vergelijking van alle beademingsapparaten met AZT-controller, bij voorkeur onder de exact zelfde omstandigheden. Dit kan bereikt worden door alle beschikbare algoritmes te testen met een gecomputeriseerd model van een prematuur. Dit zal ons in staat stellen om klinici te informeren over wat ze kunnen verwachten wanneer ze een bepaald combinatie van algoritme/beademingsapparaat gebruiken. Meteen volgend op mijn promotietraject ben ik dit project begonnen aan de University of Tasmania in Australië onder supervisie van professor Peter Dargaville met een team van klinici en ingenieurs. Verder zou AZT ons kunnen helpen te verhelderen wat het minst schadelijke SpO₂ doelgebied is. Eerdere studies zijn er niet volledig in geslaagd

dit bewijs te geven aangezien er in de praktijk significante overlap was tussen de vergeleken doelgebieden. AZT biedt strikte titratie en voorkomt zulke overlap. We vergelijken momenteel een SpO_2 DG van 91%-95% met een van 92%-96% in een gerandomiseerde cross-over studie. Ten slotte zal toekomstig onderzoek gedaan moeten worden om sterk bewijs te verzamelen over de effecten van AZT op klinische uitkomsten, bij voorkeur met de meeste effectieve automatische zuurstof controller.

