



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Targeted interventions in mechanically ventilated patients

Wal, L.I. van der

### Citation

Wal, L. I. van der. (2025, April 4). *Targeted interventions in mechanically ventilated patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4210561>

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/1887/4210561>

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

# PART V

---

# APPENDICES







## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bij de behandeling van ernstig zieke patiënten worden verschillende interventies toegepast om de vitale functies te stabiliseren en de homeostatische balans te herstellen. Op de intensive care (IC) worden hierbij in sommige gevallen streefwaarden gebruikt om de therapie op de meest effectieve manier toe te passen. Het doel van die proefschrift was om het gebruik van streefwaarden te verbeteren in drie kerngebieden, namelijk, oxygenatie, antistolling en pijnbestrijding. Zuurstof therapie is een van de meest fundamentele behandelingen op de IC. Het nauwkeurig toedienen van zuurstof is van belang omdat zowel te veel als te weinig zuurstof schadelijk kan zijn voor de patiënt. Streefwaarden worden op de IC tevens gebruikt bij het geven van antistollingsmedicatie. Overmatige antistolling kan namelijk leiden tot bloedingscomplicaties, terwijl een te lage dosering kan resulteren in een suboptimale therapie, welke potentieel fatale gevolgen kan hebben. Tot slot kan het gebruik van streefwaarden bij een objectieve pijnmeting het overmatig gebruik van opioïden voorkomen. Dit is van belang omdat overmatig gebruik van opioïden de duur van de beademing kan verlengen, en te weinig pijnbestrijding een stress reactie kan veroorzaken en een negatieve invloed kan hebben op verschillende fysiologische processen en het herstel van de patiënt.

**Hoofdstuk 2** beschrijft een meta-analyse waarin de resultaten worden gecombineerd van de meest recente studies die hoge (liberale) en lage (conservatieve) zuurstof strategieën vergelijken bij beademde IC-patiënten. Hoewel eerdere onderzoeken en meta-analyses handvatten hebben geboden voor het toedienen van zuurstof in deze patiënten, waren de resultaten niet eenduidig en zijn sindsdien ook nieuwe studies gepubliceerd. In deze meta-analyse werden RCT's geïnccludeerd die hoge en lage zuurstof strategieën vergeleken bij beademde en volwassen patiënten op de IC. Onderzoeken die zich uitsluitend op een specifieke subgroep richtten (bijv. patiënten met myocard of cerebrale ischemie) werden uitgesloten, evenals dierstudies, studies gericht op extra corporale ondersteuning of studies in de perioperatieve setting. De primaire uitkomstmaat was de mortaliteit na 90 dagen. Secundaire uitkomstmaten waren serious adverse events (SAE), het aantal beademings- en vasopressie- vrije dagen, en opnameduur. In de analyse werden negen randomized controlled trials (RCT) geïnccludeerd met in totaal 5807 patiënten. Data aggregatie liet geen verschil zien in 90 dagen mortaliteit, beademings- en vasopressie- vrije dagen of opnameduur. Daarentegen werd er een significant verschil gevonden in het aantal SAE's, in het voordeel van de lage zuurstof groep, wat suggereert dat patiënten in de lage zuurstof groep een gunstiger resultaat hadden. Echter, het relatief kleine verschil dat werd gevonden tussen behaalde  $\text{PaO}_2$  targets (10-25 mm Hg) van de twee oxygenatie groepen, riep de vraag op of het contrast tussen de groepen groot genoeg is om klinisch relevante resultaten te krijgen. Bovendien kan de data aggregatie beïnvloed zijn door de verschillende meetwaarden die gebruikt zijn voor het monitoren

van zuurstof niveaus in het bloed ( $\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  of  $\text{SpO}_2$ ), de verschillende streefwaarden en de verschillende gebruikte primaire en secundaire uitkomstmaten. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het creëren van een adequaat verschil in  $\text{PaO}_2$  waarden tussen de twee verschillende interventiegroepen en de mogelijke impact van belangrijke bijwerkingen van zuurstof.

**Hoofdstuk 3** bespreekt het ICONIC-protocol, een internationale, multicenter studie met als doel om meer inzicht te bieden in optimale zuurstoftargets op de IC. Volwassen patiënten met een verwachte beademingsduur van minstens 24 uur konden geïncubeerd worden in de studie. De belangrijkste exclusie criteria waren acuut respiratoir distressyndroom (ARDS,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg), acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte (COPD) en onderliggende ziekten met een indicatie voor hyperoxygenatie. Volgens het protocol werden geschikte patiënten binnen twee uur na intubatie gerandomiseerd voor ofwel de lage (conservatieve) zuurstoftarget ( $\text{PaO}_2$  55-80 mmHg) of de hoge (liberale) zuurstoftarget (110-150 mmHg). Zuurstoftargets werden ook na extubatie nagestreefd, namelijk, patiënten gerandomiseerd voor de lage zuurstoftarget kregen geen extra zuurstof tenzij een  $\text{PaO}_2$  onder de 55 mmHg werd gemeten, en patiënten gerandomiseerd voor de hoge zuurstoftarget kregen standaard een neusbril met 5L  $\text{O}_2$  na extubatie, tenzij een  $\text{PaO}_2$  boven de 150 mmHg werd gemeten. De interventie werd gecontinueerd tot 28-dagen na randomisatie of tot de patiënt van de IC werd ontslagen, afhankelijk van welk eindpunt eerst voorkwam. Vanwege de aard van de studie-interventie konden klinici niet geblindeerd worden voor de interventie, maar data-analisten bleven wel geblindeerd. De primaire uitkomstmaat was 28 dagen mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal beademingsvrije dagen op dag 28, IC- en ziekenhuis-opnameduur, IC-, ziekenhuis- en 90-dagen mortaliteit, en het aantal ischemische events. Om de kwaliteit van leven van de patiënten en hun mening over het gebruik van deferred consent te beoordelen, werden de EQ5D-vragenlijst (na 12 en 6 maanden) en een vragenlijst over deferred consent (na 6 maanden) afgenomen. Om een absoluut verschil tussen de twee groepen van 6% aan de tonen, met een tweezijdige  $\alpha$  van 0.05 en een power van 80%, was er een sample size van 1512 patiënten nodig. De statistische analyse zou worden uitgevoerd aan de hand van het intention-to-treat principe.

In **hoofdstuk 4** zijn de resultaten de ICONIC-studie beschreven, een studie waarin het effect van hoge- en lage zuurstoftargets op de 28-dagen mortaliteit van beademde IC-patiënten werd onderzocht. De oorspronkelijke sample size was vastgesteld op 1512 patiënten, maar de studie werd vroegtijdig gestopt vanwege een ernstige vertraging in de inclusie die werd veroorzaakt door de COVID-19-pandemie. In totaal werden in acht IC's in Nederland en één IC in Italië 882 patiënten gerandomiseerd voor de lage- ( $\text{PaO}_2$  55-80 mmHg) of de hoge zuurstoftarget (110-150 mmHg). Uiteindelijk werden

er in totaal 664 patiënten, waarvan een getekend informed consent formulier aanwezig was, meegenomen in de intention-to-treat analyse. De mediane  $\text{PaO}_2$  was 75 mmHg in de lage zuurstofgroep en 115 mmHg in de hoge zuurstofgroep, met een verschil in bereikte  $\text{PaO}_2$  waardes van 40mmHg tussen de twee groepen. In totaal stierven 129 (38.5%) patiënten binnen 28 dagen in de lage zuurstofgroep en 114 (34.7%) in de hoge zuurstofgroep (Risk Ratio 1.11, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.9-1.4,  $p=0.3$ ). De Kaplan-Meijer survival curve liet geen verschil in mortaliteit zien ( $p=0.4$ ). Er werden tevens geen verschillen waargenomen in IC-, ziekenhuis- en 90-dagen mortaliteit, IC en ziekenhuis opnameduur, aantal beademingsvrije dagen op dag 28, of ischemische events. Concluderend liet onze data geen lagere 28-dagen mortaliteit zien bij gebruik van een lage- of hoge zuurstoftarget.

De follow-up studie van de ICONIC-studie onderzocht hoe patiënten terugkijken op deelname aan een studie waarbij informed consent werd verkregen door deferred consent, en of deze mening beïnvloed werd door hun kwaliteit van leven (QoL). De resultaten van de follow-up studie worden geschreven in **hoofdstuk 5**. De studie includeerde patiënten die de Nederlandse taal beheersten en in een van de Nederlandse IC's waren geïncubeerd met behulp van deferred consent (met uitzondering van degenen die toestemming gaven vóór randomisatie). Nadat werd geverifieerd of patiënten na 6 maanden nog in leven waren, ontvingen zij een vragenlijst over deferred consent en kwaliteit van leven. De enquête bevatte 12 gesloten vragen over of patiënten wisten van hun deelname, over het proces van deferred consent en over welke persoon zij prefereerden om toestemming voor hen te geven als zij daar zelf niet toe in staat waren. Om de kwaliteit van leven te evalueren werd de EQ-5D-5L vragenlijst gebruikt. Om de verschillende gezondheidsniveaus van de EQ-5D-5L vragenlijst samen te vatten werd de EQ-5D index berekend, variërend van 0 (slechtste gezondheid) tot 1 (volledige gezondheid). Een ordinale regressie analyse werd gebruikt om de relatie tussen deferred consent en kwaliteit van leven te onderzoeken, waarbij rekening werd gehouden met de EQ-5D-index, leeftijd en geslacht. Van de 664 ICONIC-patiënten kwamen er 362 in aanmerking om deel te nemen aan de studie. In totaal vulden 197 van de 362 patiënten de vragenlijsten in (54%). De resultaten toonden aan dat hoewel de meeste patiënten zich niet bewust waren van hun deelname aan de studie (59%), ze over het algemeen positief waren over het gebruik van deferred consent. Patiënten met een hogere kwaliteit van leven hadden een hogere mate van tevredenheid ( $p=0.02$ ). Onze data liet zien dat deferred consent een geschikte optie is voor het verkrijgen van toestemming van patiënten op de IC als ze daar zelf niet toe in staat zijn.

Naast de standaard meetmethoden die worden gebruikt voor het monitoren van het zuurstofniveau bij IC-patiënten, zoals  $\text{PaO}_2$  en  $\text{SpO}_2$ , onderzoekt **hoofdstuk 6** of het volume van toegediende zuurstof tijdens mechanische beademing kan worden

gebruikt als een directe parameter om de hoeveelheid zuurstof waaraan patiënten worden blootgesteld te meten. De studie stelt de hypothese dat deze parameter een zorgvuldigere en directere parameter is van de totale zuurstofblootstelling in tegenstelling tot eerdere gebruikte parameters. Het volume van toegediende zuurstof tijdens mechanische beatmings (MV) werd berekend door een inschatting te maken van de area under the curve van  $\text{FiO}_2$  vermenigvuldigt met het ademminuutvolume gedurende de beatmings (minutes)). In totaal werden er retrospectief 5017 patiënten geïncordeerd. Onze data liet een onafhankelijke associatie zien van MV met ziekenhuissterfte. Opvallend was dat in onze gegevens het zuurstofvolume een robuustere voorspeller van ziekenhuissterfte leek te zijn vergeleken met bestaande parameters zoals  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  en de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio. Echter, de resultaten zijn uitsluitend gebaseerd op observationele gegevens. Daarom zijn toekomstige studies nodig om te bepalen of het volume van toegediende zuurstof tijdens mechanische beatmings klinisch relevant is voor patiënten.

In **hoofdstuk 7 en 8** worden studies over antistolling bij COVID-19 patiënten op de IC besproken. COVID-19 patiënten op de IC hadden, ondanks dat adequate tromboprofylaxe, vaak een verhoogde stollingsneiging met bijbehorende veneuze en arteriële trombotische complicaties. In tegenstelling tot diffuus intravasale stolling (DIS), toonden COVID-19 patiënten hoge D-dimeerwaarden (tot 20.000 ng/mL of hoger), maar geen trombocytopenie of afwijkende stollingstesten. Omdat er sprake was van een andere pathofysiologie, vroeg men zich af of de behandeling met conventionele anticoagulantia wel effectief was in deze patiënten groep. **Hoofdstuk 7** bespreekt de resultaten van een studie die de behandeling van longembolieën met ongefractioneerde heparine (UFH) in COVID-19 patiënten evalueert aan de hand van klinische, radiologische, en bloeduitslagen. Deze studie includeerde beatemde volwassen IC-patiënten met COVID-19, waarbij longembolieën waren vastgesteld middels een CT-scan en die behandeld werden met UFH. De mate van obstructie van de trombus werd berekend door middel van de Qanadli index. Uitkomstmaten werden opgedeeld in drie categorieën: klinische uitkomsten, gedefinieerd als de afwezigheid van longembolieën op de follow-up CT-scans of een patiënt die levend werd ontslagen van de IC; radiologische uitkomsten, gedefinieerd als het verschil van de Qanadli-index tussen baseline en follow-up CT-scan; en aan de hand van bloeduitslagen, gedefinieerd als de verandering in D-dimeerwaarden op dag 0 en dag 2. De studie includeerde 19 patiënten, waarvan de Qanadli-index significant daalde ( $p=0.03$ ), de behandeling succesvol was in 74% van de gevallen, en de D-dimeerwaarden daalden met 17.9% en 14.6% in de eerste twee dagen. Onze resultaten laten zien dat behandeling van longembolieën van COVID-19 patiënten op de IC met standaard anticoagulantia effectief zijn.

COVID-19 patiënten hadden uitzonderlijke hoge doses UFH nodig, vaak meer dan 35.000 internationale eenheden (IE), om een therapeutische APTT te bereiken. **Hoofdstuk 8** onderzoekt of UFH-doseringen op de IC hoger waren bij COVID-19 patiënten vergeleken met reguliere IC patiënten. Bij een eventuele hogere dosering werd er ook gekeken naar factoren die hierbij mogelijk een rol speelden. De studie includeerde COVID-19-patienten die behandeld werden met UFH voor een veneuze trombo-embolie en werden opgenomen tussen 15 maart 2020 en 1 januari 2022. In het historische cohort werden patiënten geïnccludeerd die opgenomen waren tussen 1 januari 2014 en 1 januari 2020. UFH werd toegediend volgens een standaardprotocol, met een oplaaddosis van 70 IE/kg (maximaal 5000 IE) en een startdosis van 300 IE/kg/24 uur (maximaal 30.000 IE/24 uur), waarbij een APTT tussen de 60 en 80 seconden werd nagestreefd. Bij COVID-19 patiënten werd ook dagelijks een anti-Xa spiegel gemeten. Onze data liet een hogere dosis UFH zien voor COVID-19 patiënten (383 internationale eenheden per kilogram per dag (IE/kg/dag)) vergeleken met de patiënten in het historische cohort (308 IE/kg/dag). Ook werden lagere mediane APTT-waarden gezien bij COVID-19 patiënten, welke niet verklaard konden worden door BMI, CRP of AT. Andere patiënt gerelateerde factoren spelen mogelijk een rol bij de hogere UFH dosering in COVID-19 patiënten.

In **hoofdstuk 9 en 10** worden studies over de Nociception level (NOL) monitor besproken. **Hoofdstuk 9** laat de resultaten zien van een gepoolde analyse van twee RCT's die hebben gekeken naar de invloed van het gebruik van de NOL-monitor voor het sturen van de pijnstilling op de postoperatieve pijnscores op de verkoever. De NOL-monitor is een apparaat die intra-operatieve nociceptieve events kan herkennen. Er wordt een inschatting gemaakt van de pijn door hartslag, hartslagvariabiliteit, perifere vasoconstrictie en geleiding van de huid te combineren en te vertalen naar een index tussen de 0 de 100. NOL-waarden tussen de 10-25 suggereren adequate analgesie, waarden <10 geven aan dat er mogelijk teveel pijnstilling is gegeven, en waarden >25 geven aan dat er mogelijk te weinig pijnstilling wordt gegeven. Deze studie richtte zich voornamelijk op de invloed van NOL-gestuurde analgesie op de pijnscores van patiënten na een grote buikchirurgie. In deze studie werden 125 volwassen patiënten geïnccludeerd, waarvan 61 patiënten pijnstilling kregen op basis van NOL-waarden, en 64 patiënten de standaard behandeling kregen (fentanyl gedoseerd op basis van hemodynamische parameters). Het primaire eindpunt was de mediane pijn score in de eerste 90 minuten op de PACU, die werd gescoord op basis van een 11-punts Likert schaal tussen 0 en 10. De resultaten lieten een significant lagere pijnscore (1.5 punten lager) zien en een reductie van 70% in het aantal patiënten met ernstige postoperatieve pijn in de NOL-groep vergeleken met de standaard behandeling. Concluderend zorgde het gebruik van de NOL-monitor ervoor dat patiënten lagere pijnscores hadden en een lagere incidentie van ernstige postoperatieve pijn. Mogelijk kan het gebruik van de

NOL op grotere schaal postoperatieve pijn verminderen.

**Hoofdstuk 10** onderzoekt het gebruik van opioïden op de IC tijdens de COVID-19 pandemie. De studie vergelijkt pijnmanagement bij COVID-19 patiënten en niet-COVID-19 patiënten met behulp van de Nociception Level (NOL) monitor en de Behavioral Pain Score (BPS). In totaal werden 40 gesedeerde en beademde IC-patiënten geïnccludeerd, waarvan 20 een bewezen COVID-19 infectie hadden. Van bovengenoemde patiëntengroepen werd data verzameld over de NOL-waarden, BPS, Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Bispectral Index (BIS) en een vragenlijst over de inschatting van pijn bij gesedeerde patiënten die werd afgenomen onder verpleegkundigen. Primaire uitkomstmaten waren BIS- en NOL-waarden gedurende 8 uur. Secundaire uitkomstmaten waren de dosering van propofol en sufentanil, RASS en BPS waarden, en er werd gekeken of het gebruik van de NOL monitor een toegevoegde waarde heeft op de IC. De resultaten lieten een hogere opioïd-dosering bij COVID-19 patiënten zien vergeleken met de controle groep ( $18 \pm 9 \mu\text{g/h}$  versus  $9 \pm 6 \mu\text{g/h}$ ,  $p < 0.001$ ). Beide groepen hadden lage NOL- en BPS-waarden, met lagere BIS- en RASS-waarden in de COVID-19 groep, wat wijst op hoge analgesie in beiden groepen en diepere sedatie in de COVID-19 groep. Aangezien alle patiënten lage BPS- en NOL-waarden hadden, kon niet worden vastgesteld of COVID-19 patiënten meer opioïden nodig hadden dan niet-COVID-19 patiënten.

### Toekomstperspectieven

De kleine verschillen tussen de twee oxygenatiegroepen die gevonden zijn in eerdere onderzoeken, variërend tussen de 10-25 mmHg, riepen vragen op of de verschillen tussen de twee oxygenatiegroepen groot genoeg waren om uitkomsten te geven die klinisch relevant zijn voor patiënten. In de ICONIC-studie werd een groter verschil van 40 mmHg gevonden tussen de hoge en de lage zuurstof targets, maar ook hier werd geen verschil in 28 dagen mortaliteit gevonden. Echter, in de ICONIC studie werd, net als in andere eerdere studies naar dit onderwerp, een klein niet-significant verschil gevonden van 4% in het voordeel van de hoge zuurstof target gezien, wat in tegenspraak is met de gangbare opvatting dat lagere zuurstoftargets gunstiger zouden zijn. Men kan zich afvragen of, als de studie niet voortijdig gestopt was, er een significant verschil tussen de twee groepen gevonden zou zijn. De kleine niet-significante verschillen die werden gevonden lijken niet belangrijk, maar aangezien zuurstof dagelijks gegeven wordt aan honderden acuut zieke patiënten zijn ook kleine verschillen in mortaliteit van groot belang. In toekomstige studies naar hoge en lage zuurstoftargets zijn grotere aantallen patiënten nodig om kleine verschillen in mortaliteit aan te kunnen tonen. Mogelijk kunnen twee lopende studies, namelijk de UK-ROX en de MEGA-ROX, met respectievelijk 16.500 en 40.000 patiënten, ons een definitief antwoord geven over welke zuurstof target het beste is bij acuut zieke en beademde patiënten.

Naast het vaststellen of een zuurstof target veilig is, is het van cruciaal belang om te bepalen of we moeten blijven zoeken naar een universele benadering, of dat we ons gaan richten op een gepersonaliseerde benadering voor specifieke patiënten groepen. Theoretisch lijkt een gepersonaliseerde benadering beter, maar tot op heden hebben we geen duidelijk bewijs welke patiënten zouden kunnen profiteren van hoge of lage zuurstof targets. Het is aannemelijk dat als er een verschil gevonden wordt voor specifieke patiënten groepen dat dit, net als in de gehele IC populatie, een klein verschil zal zijn. Een gepersonaliseerde benadering per patiënten groep moet zeker niet uitgesloten worden, maar waarschijnlijk zijn hier ook grotere studies nodig om te bepalen of een gepersonaliseerde benadering voordelen voor de patiënt oplevert.

Een andere verklaring waarom het nog niet gelukt is om een optimale zuurstof strategie te vinden is de mogelijkheid dat we ons onderzoek baseren op de verkeerde parameters. Onze Oxygen-volume studie liet zien dat een nieuwe parameter, namelijk de hoeveelheid toegediende zuurstof per minuut, mogelijk een betere voorspeller is voor de mortaliteit dan de huidige zuurstof parameters. Hoe meer zuurstof er werd toegediend per minuut, hoe hoger de mortaliteit. Deze conclusie was echter uitsluitend gebaseerd op observationele data en de invloed van confounding is zeer waarschijnlijk aangezien de meest zieke patiënten meestal een hogere minuutventilatie en hogere  $\text{FiO}_2$  instellingen hebben en daardoor aan een hoger zuurstofniveau worden blootgesteld. Toekomstige studies, bij voorkeur RCT's, moeten bepalen of het gebruik van deze nieuwe parameter ook relevant kan zijn voor de klinische uitkomsten van de patiënt.

In de ICONIC studie werd toestemming verkregen via een uitgestelde toestemmingsprocedure, ofwel deferred consent. Onze follow-up studie van de ICONIC toonde aan dat patiënten over het algemeen tevreden waren over de deferred consent procedure, waarbij patiënten met een hogere kwaliteit van leven (QoL) het meest tevreden waren. Het moet echter worden opgemerkt dat de ICONIC-deelnemers over het algemeen een hogere QoL rapporteerden dan IC-patiënten in eerdere studies naar QoL. Daarom zou het in de toekomst erg interessant zijn om te onderzoeken of deze correlatie nog steeds bestaat in een studie die ook patiënten includeert met een lagere QoL.

Tijdens de COVID-19-pandemie zorgde een verhoogde stollingsactiviteit in combinatie met levensbedreigende longembolieën ervoor dat de behandeling en effectiviteit van ongefractioneerde heparine (UFH) opnieuw werd geëvalueerd. In onze data zagen we dat, ondanks uitzonderlijk hoge doseringen, UFH effectief is in het behandelen van longembolieën bij COVID-19 patiënten op de IC. De hogere UFH doseringen en lagere APTT-waarden bij COVID-19 patiënten konden niet worden verklaard door de invloed van AT, CRP, BMI of extra anti-Xa monitoring. Aangezien veel factoren APTT-metingen

kunnen beïnvloeden, kan het gebruik van anti-Xa monitoring voor het sturen van de UFH dosis in de toekomst zorgen voor een adequatere dosering bij IC-patiënten.

Het gebruik van machine learning in het ziekenhuis neemt steeds meer toe. Een nieuw apparaat, de Nociception Level (NOL) monitor, is ontwikkeld om het geven van pijnstilling beter te titreren in gesedeerde en beademde patiënten. Een gepoolde data analyse van twee studies die het sturen van analgetica met behulp van de NOL monitor vergeleken met de standaard behandeling liet een afname zien van de postoperatieve pijnscores en ernstige postoperatieve pijn in de NOL-gestuurde analgesie groep. Deze resultaten kunnen nuttig zijn bij het aanpakken van de Opiëidencrisis in Nederland, aangezien betere regulatie van pijn ervoor kan zorgen dat er minder opiaten worden voorgeschreven bij ontslag. Dit kan mogelijk langdurig opiaatgebruik verminderen. Er is meer onderzoek nodig om aan te tonen dat het gebruik van de NOL ook daadwerkelijk tot een vermindering van het opioïd gebruik zal leiden.

Het gebruik van NOL op de OK is in meerdere studies onderzocht, maar de toepassing ervan op de IC blijft onduidelijk. Hoewel we niet definitief konden vaststellen wat de opiaatbehoefte van COVID-19-patienten is met behulp van de NOL, concludeerden we dat het gebruik van de NOL wel van toegevoegde waarde kan zijn op de IC. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat NOL in staat is om stresshormonen te verminderen bij patiënten op de OK. Als vergelijkbare reducties in stresshormonen ook bij IC-patiënten worden gezien, kan het gebruik van NOL-gestuurde analgesie mogelijk een grote impact hebben op zowel korte-als lange termijn uitkomsten. Grootschalige RCT's zijn echter nodig om deze voordelen te bevestigen, waarbij ook de kosteneffectiviteit van de NOL-monitor moet worden geëvalueerd.

## Conclusies

- Er werd geen lagere 28-dagen mortaliteit gezien bij beademde IC-patiënten wanneer er een lage- of hoge-zuurstof strategie werd gebruikt.
- Patiënten vonden het over het algemeen acceptabel als toestemming voor wetenschappelijk onderzoek werd verkregen door middel van deferred consent. Patiënten met een hogere kwaliteit van leven waren het meest tevreden over de procedure.
- Er is meer onderzoek nodig om te bepalen of de hoeveelheid toegediende zuurstof per minuut tijdens beademing klinisch relevant is voor de uitkomsten van de patiënt.
- De standaard behandeling van longembolieën met UFH bij COVID-19 patiënten op de IC is effectief.
- COVID-19 patiënten kregen hogere UFH doseringen in vergelijking met niet-COVID-19-patienten, een verschil dat niet verklaard kon worden door CRP,

- BMI, AT of extra anti-Xa monitoring.
- Het gebruik van de NOL om pijnstilling op de OK te doseren kan voor lagere PACU-pijnscores en een lagere incidentie van ernstige postoperatieve pijn zorgen.
  - COVID-19-patiënten kregen een hogere dosering opiaten in vergelijking met niet-COVID-19 patiënten. De NOL-monitor kan niet vaststellen of COVID-19 patiënten deze hogere dosering ook daadwerkelijk nodig hadden.