

Toepasbaarheid van de diagnostische criteria van Montreux voor ARDS bij pasgeborenen op een afdeling Neonatale Intensieve Zorgen

Gwenn Fauconnier¹, Brenda Van Delft², Kurt Barbé³ en Filip Cools⁴

¹ NICU verpleegkundige, Ventilation Practitioner i.o. UZ Brussel

² Adjunct-hoofdverpleegkundige NICU, Ventilation Practitioner UZ Brussel

³ Professor (Bio) statistics at the department of mathematics and the department of public health of the Vrije Universiteit Brussel

⁴ Professor en Diensthoofd NICU UZ Brussel

E-Mail: gwenn.fauconnier@uzbrussel.be

Abstract

Introductie

ARDS is een miskende diagnose bij neonaten. Volgens De Luca ^{et al} zijn de diagnostische criteria van Montreux voor ARDS, ontwikkeld voor een pediatrische populatie, ook van toepassing op een neonatale populatie. Dit is echter tot op heden onvoldoende onderzocht.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of de criteria van Montreux toepasbaar zijn op pasgeborenen. Hebben de criteria een voorspellende waarde naar mortaliteit en morbiditeit?

Methode

Aan de hand van een exploratief retrospectief cohortonderzoek is er een discriminant analyse uitgevoerd om een voorspelbaarheid voor ARDS classificatie te voorspellen en de toepasbaarheid van de criteria van Montreux te vergelijken met de definitie van PALICC.

Resultaten

Van de oorspronkelijke groep patiënten werd slechts een beperkt aantal patiënten gediagnosticeerd met ARDS. Slechts 14% van de patiënten voldoen aan de criteria van Montreux. Tevens blijkt ernstige ARDS moeilijk voorspelbaar te zijn.

Conclusie

Uit dit onderzoek blijkt dat de criteria van Montreux moeilijk toepasbaar is bij neonaten. Daarentegen is het voorspellen van een graad van ARDS doormiddel van oxygenatie index wel betrouwbaar.

Sleutelwoorden: ARDS, neonaten, NICU, Montreux, PALICC, BPD, OI, OSI

1. Introductie

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) bij de pasgeborene is vaak een “Neonatal Respiratory Distress Syndrome”, ook wel IRDS genoemd, naar “idiopathic” of “infantile”. IRDS is een ziekteproces ten gevolge van de afwezigheid of een verminderde hoeveelheid surfactant in de pasgeboren long. Prematuriteit speelt een cruciale rol bij de ontwikkeling van IRDS. De incidentie is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsduur en het geboortegewicht. Naast vroeggeboorte kunnen meerdere factoren zoals maternelle, intra-

partale en neonatale variabelen (bijvoorbeeld gevorderde maternelle leeftijd, chorioamnionitis en geslacht) betrokken zijn bij de pathogenese van IRDS. De klinische ernst van IRDS varieert sterk bij premature kinderen van eenzelfde zwangerschapsduur. De diagnosestelling en inschatting van de graad van IRDS gebeurt aan de hand van de klinische symptomatologie en een typisch radiologisch beeld, waarbij een gradering gemaakt wordt van graad 1 (mild) tot graad 4 (ernstig)¹.

Een acute respiratoire achteruitgang bij kinderen en volwassenen wordt omschreven als ARDS of “Acute Respiratory Distress Syndrome”.

De diagnose stelling en inschatting van de graad van ARDS heeft recent een belangrijke evolutie gekend. Na de beschrijving van ARDS door Ashbaugh et al² in 1967, werden verschillende definities voorgesteld en gebruikt, tot de Amerikaanse - Europese Consensus Conferentie (AECC) een aangepaste definitie publiceerde in 1994³. De AECC definieerde ARDS als een acuut begin van hypoxemie (arteriële partiële zuurstofdruk tot de fractie van geïnspireerde zuurstof [$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$] <200 mmHg) met bilaterale infiltraten op de radiografie van de longen, zonder aanwijzingen voor linkeratriale hypertensie. Deze definitie werd vooral gebruikt voor volwassen patiënten. In 2012 werd een nieuwe definitie ontwikkeld die tevens toepasbaar is op kinderen, de “Berlijnse definitie voor ARDS” genoemd⁴. De definitie werd aangepast door gebruik te maken van nieuwe data, gebaseerd op epidemiologische, fysiologische en klinische trials die niet in de definiëring van AECC werden opgenomen.

Volgens de definitie van AECC is een arteriële pulmonale drukmeting en een arteriële lijn noodzakelijk, wat in de pediatrie en neonatologie niet altijd mogelijk is. Er werd eveneens geen rekening gehouden met de beademingsmethode en de daaraan verbonden parameters die de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio kunnen beïnvloeden.

Er werd een nieuwe term, de oxygenatie saturatie-index ($[\text{mPaw} * \text{FiO}_2 * 100] / \text{SpO}_2$), ingevoerd tijdens de Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference⁶, de PALICC definitie. De zogeheten PALICC-definitie is meer toepasbaar binnen de pediatrie setting, aangezien een saturatiemeting geen invasieve handeling is. Binnen de setting van neonatologie is de saturatiemeting een onbetrouwbare meting omwille van wijde variaties in de concentraties van foetale hemoglobine.

De meest recente aanpassing van de diagnostische criteria voor ARDS voor een pediatrie populatie is terug te vinden in de criteria van Montreux. De Luca et al⁷ publiceerden in 2017 een definitie van ARDS die gebaseerd is op biologische en fysiologische aspecten en gericht is op de neonatale setting. In deze definitie zijn de

aspecten, tijdsspanne en het uitvoeren van een medische beeldvorming gelijklopend met de Berlijnse definitie. In de definitie van De Luca et al maakt de oxygenatie index gebruik van partiële arteriële zuurstofdruk (PaO_2), de transcutane zuurstofspanningswaarden (TcPO_2) of de preductale saturatie (preductale SpO_2). Deze metingen worden binnen neonatologie veelvuldig gebruikt en hebben als voordeel dat minder invasieve handelingen nodig zijn.

Verdere klinische onderzoeken en validatie van de huidige definities is echter nodig. Tabel 1 in bijlage geeft een korte weergave van de verschillende definities.

Hoewel het minder voorkomend is, kan een ARDS optreden bij een pasgeborene, bijvoorbeeld in aansluiting op een sepsis, een meconiumaspiratie, een verworven pneumonie, e.d. Dit beeld vertoont enerzijds gelijkenissen met ARDS bij volwassenen, maar anderzijds is de patiënt heel uniek (pasgeborene, soms prematuur, ...). Volgens De Luca et al zijn de diagnostische criteria van Montreux voor ARDS, ontwikkeld voor een pediatrie populatie, ook van toepassing op een neonatale populatie. Dit is echter tot op heden onvoldoende onderzocht.

2. Onderzoeksopzet

Aangezien er tot op heden weinig artikels beschikbaar zijn omtrent de toepasbaarheid van de Montreux-definitie bij pasgeborenen in de neonatologie zal dit exploratief retrospectief cohortonderzoek een antwoord zoeken op de volgende onderzoeksvragen:

- Zijn de criteria van Montreux, die opgesteld zijn ter diagnosticering van ARDS bij kinderen toepasbaar bij een populatie van pasgeborenen op een afdeling Neonatale Intensieve Zorgen (NICU) die een beeld van ARDS doormaken?
- In welke mate is het gebruik van de ARDS criteria van Montreux nuttig om een prognose van de patiënt te maken?

3. Onderzoeksmethode

Dit exploratief retrospectief cohortonderzoek werd uitgevoerd in een opnameperiode van januari 2016 tot en met december 2018. Patiënten werden geselecteerd op basis van een achteruitgang van de respiratoire toestand die zich acuut instelde na de geboorte of tijdens de opname op de NICU. Bij zij die spontaan ademen uiten de tekens van respiratoir nood zich als tachypnoe, subcostale en suprasternale intrekkingen, cyanose, respiratoire falen. Bij zij die invasief beademd worden, uit het zich in een achteruitgang van de beademingsvoorwaarden zoals toename van zuurstofbehoefte en nood tot verhoging van beademingsdrukken en/of frequentie.

In deze periode werden 886 pasgeborenen opgenomen op de dienst neonatologie van het UZ Brussel. Slechts 34 pasgeborenen met een ARDS werden meegenomen in het onderzoek (figuur 1 flowchart in bijlage).

Pasgeborenen met acute respiratoire nood na de geboorte, te wijten aan een klassieke neonataal respiratoire distress syndroom (IRDS), of een transciënte tachypnea van de neonat werden geëxcludeerd. Pasgeborenen met majeure congenitale afwijkingen met respiratoire weerslag zoals hernia diafragmatica, hartafwijkingen en cystische longmalformaties werden eveneens geëxcludeerd.

1. Data verzameling

Voor elke patiënt werden de volgende gegevens retrospectief uit de medische dossiers verzameld: geslacht, gestationele leeftijd bij geboorte en bij het doormaken van ARDS, geboorte gewicht, wijze van partus (vaginaal of keizersnede), tekens van chorioamnionitis, type respiratoire ondersteuning (invasief, niet-invasief en welke), tekens van respiratoir falen, ethiologie van ARDS (bloedkweken en bronchusaspiraten), röntgenbeelden, mortaliteit en het ontwikkelen van Broncho Pulmonaire Dysplasie (BDP) op 36 weken gestationele leeftijd. Een gemiddelde van de eerste 24 uren na ontstaan van ARDS werd berekend voor PEEP (in cmH₂O), PaO₂ (in mmHg), MAP (in cmH₂O), zuurstofbehoefte (in % FiO₂), zuurstofsaturatie (in % SpO₂). Al die gegevens werden geanonimiseerd en opgeslagen in een Excel-database voor verdere analyse.

Voor de criteria van Montreux is een oxygenatie index (OI) berekent, voor de definitie van PALICC is een oxygenatie saturatie index (OSI) berekent. De classificatie werd als volgt onderverdeeld:

	Montreux	PALICC
Milde	4 < OI < 8	5 < OSI < 7.5
Matig	8 < OI < 16	7.5 < OSI < 12.3
Ernstig	OI > 16	OSI > 12.3

Toestemming van het Ethisch Comité is gegeven. Een informed consent was voor dit onderzoek niet van toepassing.

2. Statistische analyse

De data werden geanalyseerd met behulp van het statistisch programma SPSS 25. Voor het descriptief gedeelte werd gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek, met name gemiddelden + range en van aantallen met percentages. Hiervoor werden frequentietabellen en kruistabellen opgesteld. Waar nodig werden de correcte parametrische (symmetrische distributie) of non-parametrische (scheve distributie) statistische toetsen toegepast.

Om de criteria van Montreux te toetsen naar toepasbaarheid op pasgeborenen is een multivariaat model gebruikt dat mogelijk maakt om groepen te onderscheiden, zoals een classificatie van ARDS, aan de hand van continue onafhankelijke variabelen en meerdere categorische afhankelijke variabelen.

Hiervoor werden potentiële voorspellingsparameters geselecteerd die de verschillen tussen de classificaties van ARDS konden detecteren met name de respiratoire parameters zoals PEEP, MAP, FiO₂, SPO₂, PaO₂ en de SaO₂. De multivariate discriminantanalyse werd uitgevoerd om verschillen tussen de groepen te onderscheiden en te bepalen hoe nieuwe waarnemingen aan de gevestigde groepen kunnen worden toegewezen.

Statistische significantie werd vastgesteld bij een p-waarde <0,005.

4. Resultaten

1. Beschrijving totale populatie

In tabel 2 worden de demografische karakteristieken weergegeven van de totale studiegroep en van de respondenten die een ARDS hebben ontwikkeld volgens de definitie van Montreux en PALICC. Er zijn geen significante verschillen waar te nemen. In de totale studiegroep waren er meer jongens dan meisjes, respectievelijk 64,7% versus 35,3%. De gemiddelde gestationele leeftijd bij geboorte is 26 weken met een range van 24 weken tot 31,7 weken. De grootste groep waren pasgeborenen jonger dan 25 weken zwangerschap (n=11 (32,4%)). Het geboortegewicht varieerde tussen de 375 gram en de 1600 gram met een gemiddelde van 795,2 gram. De meerderheid van de pasgeborenen werd geboren via keizersnede (n= 25 (73,5%)). Bijna 71% van de populatie werd invasief beademd. In de

Montreux-groep hebben vijf pasgeborenen van de oorspronkelijk 34 een ARDS ontwikkeld en in de PALICC-groep zeven van de totaal 34 patiënten. De oorzaak toegewezen aan een ARDS is bij 52,9% (n=18) van de pasgeborenen veroorzaakt door een pneumonie en bij 35,3% (n=12) van de pasgeborenen door een sepsis. Zowel in de Montreux-groep als de PALICC-groep hadden de meeste pasgeborenen een milde ARDS, respectievelijk 60% voor Montreux en 57.1% voor de groep van PALICC. In de Montreux-groep hebben op de gestationele leeftijd van 36 weken, twee (40%) van de vijf pasgeborenen een BPD ontwikkeld en vijf (71.4%) van de zeven in de PALICC-groep. In totaal zijn elf pasgeborenen overleden tijdens de neonatale periode.

Tabel 2: Demografische gegevens		N = 34 (N (%))	ARDS vlg Montreux N = 5 (N(%))	ARDS vlg def PALICC N = 7 (N(%))
Geslacht	Jongen	22 (64,7)	5 (100)	3 (42,9)
	Meisje	12 (35,3)	0 (0,0)	4 (57)
GA bij geboorte (Mean(Range))		26 (24 - 31,7)	25,8 (24,3-27,7)	25,85 (24,7 - 27,7)
<25 weken		11 (32,4)	2 (40,0)	3 (42,9)
25,1 - 26 weken		10 (29,4)	1 (20,0)	2 (28,6)
26,1 - 27 weken		7 (20,6)	1 (20,0)	1 (14,3)
>27 weken		6 (17,6)	1 (20,0)	1 (14,3)
Geboortegewicht (Mean(Range))		795,2 (375 - 1600)	699 (495 - 890)	646,43(375- 890)
<700 gram		10 (29,4)	2 (40,0)	4 (57,1)
701 - 825 gram		11 (32,4)	2 (40,0)	2 (28,6)
>825 gram		13 (38,2)	1 (20,0)	1 (14,3)
Wijze van partus	Vaginaal	9 (26,5)	3 (60,0)	2 (28,6)
	Sectio	25 (73,5)	2 (40,0)	5 (71,4)
Chorioamnionitis	Ja	22 (64,7)	2 (40,0)	1 (14,3)
Respiratoir support	Invasief	24 (70,6)	3 (60,0)	6 (85,7)
	Non-invasief	10 (29,4)	2 (40,0)	1 (14,3)
Etiologie ARDS	Sepsis	12 (35,3)	3 (60,0)	1 (14,3)
	Pneumonie	18 (52,9)	1 (20,0)	5 (71,4)
	NEC	4 (11,8)	1 (20,0)	1 (14,3)
Classificatie ARDS	Mild	-	3 (60,0)	4 (57,1)
	Moderate	-	0 (0,0)	3 (42,9)
	Severe	-	2 (40,0)	0 (0,0)
BPD	Ja	22 (66,7)	2 (40,0)	5 (71,4)
	Neen	11 (32,4)	3 (60,0)	2 (28,6)
Overleden	Ja	11 (32,4)	5 (100)	4 (57,1)

Analyse: Chi-Square

GA (Gestational Age) - NEC (Necrotiserende EnteroColitis) - ARDS (Acuut Respiratoir Distress Syndroom)-OI (Oxygenatie index)

2. Karakteristieken van ARDS

In tabel 3 worden de karakteristieken van ARDS weergegeven van de totale studiegroep en van de respondenten die een ARDS hebben ontwikkeld volgens de definitie van Montreux en PALICC. De grootste groep die een ARDS ontwikkelde volgens Montreux waren de pasgeborenen <27 weken (n=

3 (60.0%)) en bij PALICC de pasgeborenen geboren tussen 27.1 weken en 28.5 weken (n=4 (57.1%)). De symptomen van ARDS waren in 85.3% toenemende incidenten (hieronder wordt verstaan saturatiedalingen onder de 88% en bradycardiën onder de 100 slagen/min). De grootste verwekker van ARDS, zowel voor het ontwikkelen van pneumonie als voor sepsis, bleek de Enterobacter Cloacae te zijn.

Tabel 3: Karakteristieken ARDS

	N = 34 (N (%))	ARDS vlg def Montreux N = 5 (N(%))	ARDS vlg def PALICC N = 7 (N(%))
GA bij ontstaan ARDS (Mean(Range))	27,9 (25,3 - 34)	27,1 (25,3-28,9)	27,6 (26,6-28,9)
<27 weken	10 (29,4)	3 (60,0)	2 (28,6)
27,1 - 28,5 weken	16 (47,1)	1 (20,0)	4 (57,1)
>28,5 weken	8 (23,5)	1 (20,0)	1 (14,3)
Symptomen ARDS			
O ₂ -nood	5 (14,7)	1 (20,0)	0 (0,0)
Toenemende incidenten	29 (85,3)	4 (80,0)	7 (100,0)
Radiografie longen			
Normaal	7 (20,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilaterale opaciteit	7 (20,6)	5 (100,0)	2 (28,6)
Enkel links opaciteit	18 (52,9)	0 (0,0)	4 (57,1)
Enkel rechts opaciteit	2 (5,9)	0 (0,0)	1 (14,3)
BRAS			
Positief	22 (64,7)	3 (60,0)	6 (85,7)
Negatief	12 (35,3)	2 (40,0)	1 (14,3)
Klebsiella	4 (11,8)	1 (20,0)	1 (14,3)
Candida	1 (2,9)	1 (20,0)	0 (0,0)
E-Coli	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (14,3)
Staph. Aureus	3 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureaplasma	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Acinetobacters	4 (11,8)	0 (0,0)	2 (28,6)
Enterobacters Cloaca	5 (14,7)	1 (20,0)	2 (28,6)
Pseudomonas Aeruginosa	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serratia	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterobacter Aerogenes	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hemocultuur			
Positief	16 (47,1)	4 (80,0)	3 (42,9)
Negatief	18 (52,9)	1 (20,0)	4 (57,1)
Staph. Epidermis	7 (20,6)	0 (0,0)	1 (14,3)
Staph. Aureus	3 (8,8)	1 (20,0)	0 (0,0)
Staph. Capitis	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Strept. Agalactiae	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterobacter Cloaca	2 (5,9)	2 (40,0)	2 (28,6)
E-Coli	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Candida	1 (2,9)	1 (20,0)	0 (0,0)

Analyse: Chi-Square

GA (Gestational Age) - ARDS (Acuut Respiratoir Distress Syndroom) - BRAS (Bronchusaspiraatt)

3. Discriminante analyse

De verzamelde gegevens werden onderworpen aan een “predictive discriminant analysis” (PDA). Uit deze analyse kwamen 2 lineaire combinaties van de variabelen (functies genoemd). Bij de definitie van Montreux is functie 1 de röntgenbeelden in combinatie met PaO₂, MAP en FiO₂. De combinatie van PaO₂, MAP en FiO₂ fungeerde als functie 2. Bij

de definitie van PALICC bleek functie 1 respiratoire ondersteuning te zijn en functie 2 de combinatie van MAP en FiO₂.

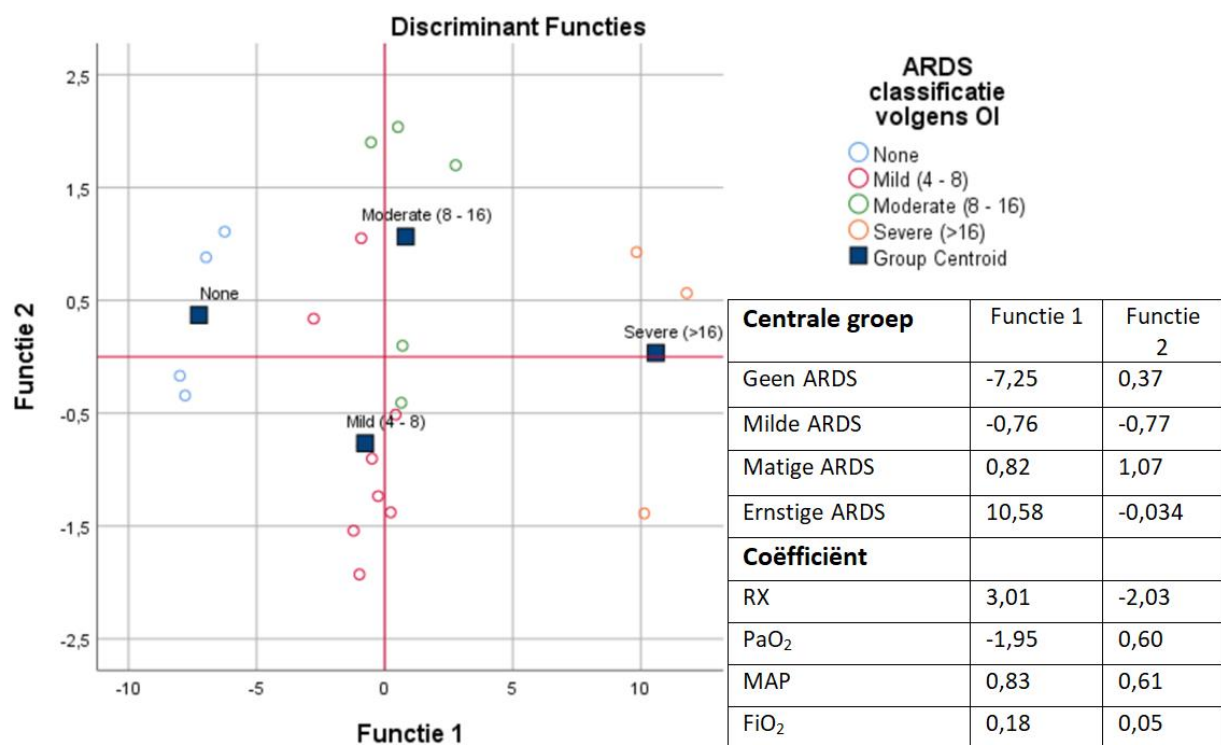
Figuur 1 en 2 hebben als doel een voorspellende ARDS - classificatie te kunnen uitvoeren bij nieuwe patiënten. Hoe dicht een patiënt zich bij de discriminant lijn (rood) zal bevinden, hoe minder

betrouwbaar de voorspelling van de classificatie van ARDS van de patiënt.

In figuur 2 zijn de patiënten die geen ARDS hebben sterk negatief voor functie 1 en matig positief voor functie 2. Hierbij kan men voorspellen dat de groep van patiënten in dit kwadrant als "geen ARDS" geclassificeerd zullen worden. Een ernstige ARDS

zal moeilijk te voorspellen zijn daar functie 1 sterk positief en functie 2 zwak negatief is waardoor de groep dicht bij de nullijn wordt geplaatst. Elke kwadrant zal een classificatie van ARDS vertegenwoordigen. Aan de hand van de coëfficiënt zal de functie berekend worden en het negatief of positief resultaat, zal voorspellen in welke kwadrant de patiënt zich bevindt.

Figuur 2: Discriminante functie voor de classificatie volgens OI

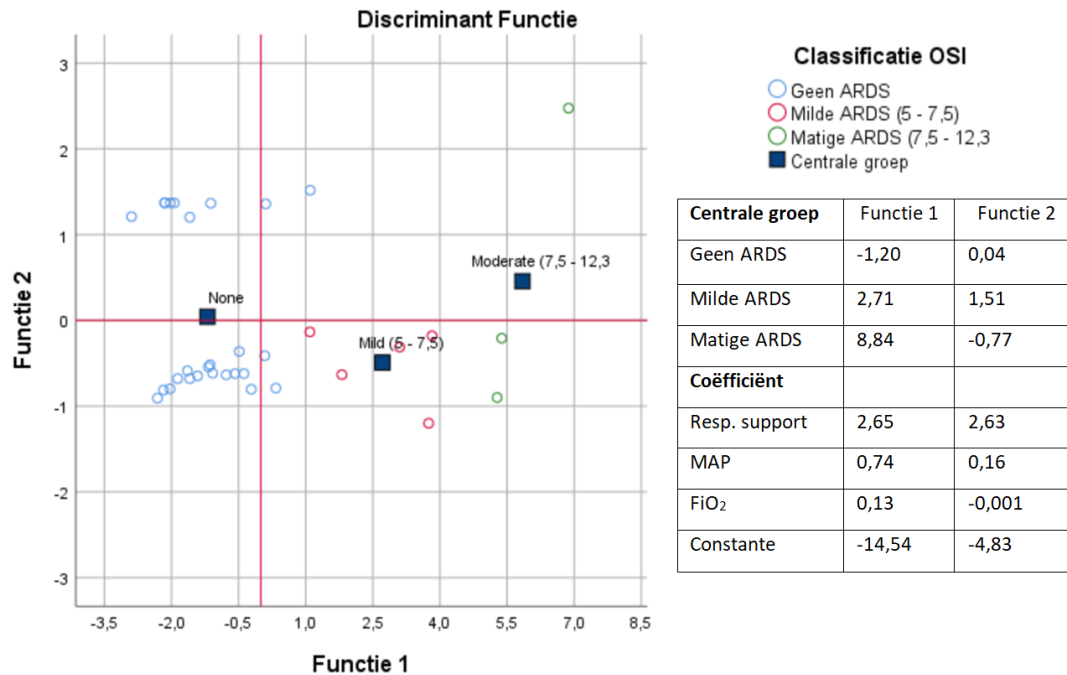


De rode lijn is de discriminantlijn, de bullits zijn de patiënten. Functie 1 is $RX - PaO_2 - MAP$ en FiO_2 en functie 2 is $PaO_2 - MAP - FiO_2$. Voor de coëfficiënten is functie 1 alle classificaties van ARDS en voor functie 2 Milde – Matige en Ernstige ARDS.

Bij figuur 3 zijn patiënten met een ernstige ARDS dicht bij de discriminantlijn. Deze zijn moeilijk te voorspellen. Bij figuur 3 wordt hetzelfde opgemerkt voor de groep patiënten die geen ARDS doormaakte volgens de definitie van PALICC. Indien een patiënt sterk negatief is voor functie 1, zal deze als "geen ARDS" geclassificeerd worden zonder

naar functie 2 te kijken. Indien functie 1 een positieve waarde heeft, zal functie 2 bepalend zijn voor het onderscheid tussen milde ARDS of matige ARDS. Bij een positieve waarde voor functie 2 wordt er een matige ARDS voorspelt, bij een negatieve waarde een milde ARDS.

Figuur 3: Discriminante functie voor de classificatie volgens OSI



De rode lijn is discriminantlijn, de bullits zijn de patiënten. Functie 1 is respiratoire ondersteuning – MAP en FiO₂ en functie 2 is PaO₂ – MAP – FiO₂. Voor de coëfficiënten is functie 1 alle classificaties van ARDS en voor functie 2 Milde – Matige en Ernstige ARDS.

Bij de definitie van PALICC wordt een onderscheid gemaakt tussen mechanisch geventileerde patiënten en niet-invasief ondersteunde patiënten. Bij deze laatste groep wordt geen rekening gehouden met de oxygenatie saturatie index, maar

met de PaO₂/FiO₂ ratio. Deze differentiatie kan niet worden onderscheiden in de discriminantanalyse. Het werken met de oxygenatie saturatie index kreeg de voorkeur. Enkel 2 patiënten hebben volgens de P/F ratio een ARDS en met de OSI geen ARDS.

4. Toepasbaarheid van de definities op NICU

Tabel 4: Resultaat (OI en OSI) ARDS Classificatie volgens originele indelingen volgens kruisanalyse)

Classificatie ARDS (N(%))		OI N= 21				OSI N=34			
		Geen	Milde	Matige	Ernstige	Geen	Milde	Matige	Ernstige
Geen	Origineel	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (96,2)	1 (3,8)	0 (0)	–
	Cross-over	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (96,2)	1 (3,8)	0 (0)	
Milde	Origineel	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	–
	Cross-over	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0,0)	1(20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	
Matige	Origineel	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	3 (100,0)	–
	Cross-over	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	
Ernstige	Origineel	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	3 (100,0)	–	–	–	–
	Cross-over	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	3 (100,0)				

OI- oxygenatie index; OSI- oxygenatie saturatie index

Bij de OI groep bleek 95.2% van de huidige groep correct geclassificeerd en slechts 85,7% in de cross-over groep.

De resultaten van de OSI groep is in 97.1% van de huidige groep correct geclassificeerd, tegenover 88.2% in de cross-over groep. Zowel bij de OI als bij

de OSI groep zijn telkens 1 patiënt in de categorie “milde ARDS” en “matige ARDS” verkeerd geclassificeerd. Hieruit kan men concluderen dat de groep van “milde ARDS” en “matige ARDS” moeilijker voorspelbaar zijn dan de groep “geen ARDS” en “ernstige ARDS”.

Tabel 5: Relatieve risico analyse op BPD (op 36 weken GA) en mortaliteit bij ARDS volgens de criteria van Montreux en de definitie van PALICC.

	Geen ARDS vlg Montreux N= 16	ARDS vlg Montreux N= 5		Geen ARDS vlg PALICC N=27	ARDS vlg PALICC N=7	
	N	N	RR (95%CI)	N	N	RR (95%CI)
BPD	11	2	0,42 (0,056-3,21)	17	5	1,47 (0,24-9,04)
Mortaliteit	5	5	/	7	4	3,8 (0,68-21,42)

BPD Broncho Pluimonaire Dysplasie – GA gestational age

Een Relatief Risico (RR) berekening bij de definitie van Montreux toont aan dat er geen uitspraak kan gemaakt worden op uitkomsten van broncho pulmonaire dysplasie en mortaliteit.

Bij PALICC hebben pasgeborenen 1.47 meer kans op het ontwikkelen van BPD op 36 weken gestationele leeftijd, en bijna vier keer meer kans om te overlijden ten opzichte van de 27 patiënten die klinische tekens vertoonden van ARDS maar niet voldoen aan de definitie van PALICC.

5. Discussie

Momenteel zijn de criteria voor ARDS bij kinderen en volwassenen algemeen erkend, maar een ARDS-norm voor pasgeborenen is pas in 2017 vastgesteld door De Luca et al⁷. Op basis van volwassen en pediatrie criteria, zijn de diagnostische criteria van Montreux ontstaan.

Deze diagnostische criteria omvatten:

- Acute exacerbatie (binnen 1 week) na klinisch of mogelijk letsel;
- Dyspneu niet veroorzaakt door RDS, transciënte tachypnoe van de neonat (TTN) of aangeboren afwijkingen;
- Onregelmatige en diffuse bilaterale opaciteit, exsudatie of witte long, die niet verklaard worden door atelectase, RDS, TTN of aangeboren misvormingen;
- Uitsluiting van aangeboren hartziekte die kan worden verklaard door longoedeem

(bij afwezigheid van acute longbloeding en omvat patent ductus arteriosus (PDA) met hoge longbloedstroom), waarbij cardiale echografie kan worden gebruikt om de oorzaak van longoedeem te bevestigen;

- OI-waarde (oxygenatie-index) > 4.

De klinische symptomen van ARDS zijn vergelijkbaar met die van IRDS, maar in tegenstelling tot ARDS heeft IRDS een duidelijk klinisch beeld en het ontstaan ervan wordt gezien binnen de 12 uren na geboorte.

Luo et al¹³ heeft in zijn onderzoek naar de verschillen tussen ARDS en RDS, weinig patiënten kunnen diagnosticeren met ARDS volgens de criteria van Montreux. Van de 925 patiënten zijn er slechts 5.8% (n=49) die voldoen aan de criteria. Verder informatie ontbreekt om te weten te komen waarom de overige patiënten niet voldoen. De cijfers zijn gelijkaardig in dit onderzoek.

Enkel vijf (23%) patiënten van de 21 met de nodige gegevens, voldoen aan de criteria van Montreux. De reden voor de kleine hoeveelheid patiënten, is te wijten aan de criterium van bilaterale opaciteit op de röntgenbeelden van de longen. Indien dit criterium wordt verbreed naar opaciteit op de röntgenbeelden van de longen (zowel bilateraal als unilateraal) wordt het aantal patiënten naar 15 gebracht.

Bij de definitie van PALICC voldoen zeven patiënten aan de criteria.

Franco et al¹⁵ toont in zijn onderzoek aan dat radiologen eensgezind in het beoordelen van röntgenbeelden.

Tranovich et al¹⁶ heeft onderzocht of er een discrepantie bestond tussen de diagnose van een spoedarts en radioloog. Deze discrepantie bedraagt 6.5% en komt voornamelijk voor bij röntgenbeelden van kinderen van nul tot zes jaar (29.2% van alle discrepanties). Vermoedelijk kan dit een invloed hebben op het onderzoek.

Longechografie is in de nabije toekomst de meest gebruikte diagnostische instrument. Zoals beschreven in de “Kigali modificatie van de Berlijnse definitie”⁵ kan longechografie een volwaardige vervanger zijn voor röntgenbeelden. Het onderzoek van De Martino et al¹⁷ toont een hoge sensitiviteit en specificiteit voor de “Lung Ultrasound Score” (LUS) om de nood aan surfactant te voorspellen bij preterm baby's. Op de afdeling wordt long echografie meer en meer toegepast om een diagnose te stellen. De artsen worden adequaat opgeleid om in de toekomst de röntgenbeelden te vervangen, wat minder stralen betekent voor de patiënt.

In dit onderzoek zijn enkele beperkingen naar boven gekomen die tot bias kunnen leiden. Het ontbreken van data bleek een groot obstakel om een significant resultaat te bekomen. Voor de controlegroep van Montreux is het nodig om PaO₂ of TcPO₂ te verzamelen.

Volgens de definitie⁷ van Montreux kan preductale saturatie meting ook gebruikt worden voor het berekenen van de oxygenatie index. Khaledi et al¹⁴ toont aan in zijn onderzoek dat een OSI > 8 een ernstig respiratoire falen kan aanduiden, op voorwaarde dat de meting preductaal gebeurt. Hij toont hiervoor een hoge sensitiviteit aan en een lineaire correlatie met OI. In onze gegevensregistratie werd nergens vermeld op welke plaats de saturatiemeting plaatsvond. Dit heeft tot gevolg dat men geen zekerheid heeft dat de geregistreerde waarden preductale waardes betreft. Men besloot deze gegevens niet op te nemen in de analyse. Naar de toekomst toe is het belangrijk om de wijze van data-inbreng aan te passen.

Uit onderzoek van Condò¹⁸ blijken keizersneden, een laag geboorte gewicht en het mannelijke geslacht, risico factoren te zijn voor het ontwikkelen van RDS. Hoewel Condo uitspraak

doet bij IRDS, blijkt uit ons onderzoek dat keizersneden en het mannelijk geslacht risico factoren zijn om ARDS door te maken.

Het verschil tussen mannelijke en vrouwelijke foetale long ontwikkeling is in 1985¹⁹ onderzocht. Het relatieve risico van RDS is 2.641 keer hoger²⁰ voor het mannelijk geslacht. Er wordt aangenomen dat de vrouwelijke foetale long vroeger in de zwangerschap surfactant gaat produceren. De redenen voor deze bevindingen zijn als volgt:

- Androgenen vertragen de secreties van fibroblast en pneumocyten factoren door longfibroblasten, wat een vertraging oplevert in de ontwikkeling van alveolaire type II cellen en surfactant.
- Androgenen vertragen de foetale longontwikkeling door de signaalwegen van epidermale groeifactoren aan te passen en door de transformerende groeifactor bèta te veranderen.
- Oestrogenen bevorderen de synthese van surfactant, inclusief de fosfolipiden, lecithine en surfactant eiwit A en B.
- Oestrogenen verbeteren de foetale long ontwikkeling door het aantal alveolaire type II cellen uit te breiden.

De duur van de respiratoire ondersteuning en van de gebroken vliezen bij “Preterm Premature Rupture of Membranes” (PPROM) zijn niet in beschouwing genomen. Uit onderzoek van TenBrink et al²² en Ocviyanti et al²³, blijkt PPRM een invloed te hebben op vroeggeboorte en het ontwikkelen van een neonatale sepsis.

Dit kan een invloed hebben op de discriminantanalyse, de voorspelbaarheid van BDP op 36 weken en mortaliteit.

Het aantal patiënten die voldoen aan de criteria van Montreux en van PALICC is te klein om een uitspraak te maken over de relatieve risico analyse naar BPD en mortaliteit.

In dit onderzoek is enkel gekeken naar BPD en mortaliteit als uitkomsten. Volgens Lou et al¹³ blijkt 8% van de patiënten die ARDS ontwikkeld volgens de criteria van Montreux een BDP te ontwikkelen. 14% van deze groep ontwikkeld een intra-ventriculaire bloeding (IVH), 6% een hypoxisch- ischemisch encefalopathie (HIE), 71% heeft tijdens het doormaken van ARDS een patent ductus arteriosus (PDA), 14% ontwikkeld een

pulmonale hypertensie (PPHN) en 8% een longbloeding. Geen enkel patiënt in zijn groep ontwikkelde een retinopathie (ROP) of necrotiserende enterocolitis (NEC).

De diagnose ARDS stellen door middel van een definitie is geen gangbare methodiek op de afdeling. Dankzij dit onderzoek kan hier meer aandacht aan worden besteed en na verder onderzoek kan het geïmplementeerd worden.

Een predictive discriminantanalyse is een onderzoeksmethode die niet door iedereen gekend is. Het voorspellende karakter van deze analyse laat toe om twee definities tegen elkaar af te toetsen.

6. Conclusie

Wanneer men enkel de demografische gegevens van deze patiëntenpopulatie binnen beschouwing neemt, blijken neonaten geboren onder de gestationele leeftijd van 25 weken door middel van een keizersnede, de grootste groep te zijn die een ARDS doormaakt. Daarnaast blijkt deze groep invasief beademd te zijn en ontstaat ARDS ten gevolge van een pneumonie.

ARDS ontwikkelt zich merendeels in de tweede levensweek en wordt klinisch waargenomen door toenemende incidenten.

In de meeste gevallen werd ARDS veroorzaakt door een Enterobacter Cloaca, terug te vinden in de bronchusaspiraten.

Uit dit onderzoek blijkt dat de criteria van Montreux moeilijk toepasbaar zijn bij neonaten. Van de 887 patiënten opgenomen op de afdeling vertoonden 34 patiënten tekens van ARDS met een bewezen sepsis of pneumonie. Slechts vijf patiënten voldoen aan de criteria van de Montreux definitie om te spreken van ARDS. Deze uitspraak geldt ook voor de definitie van PALICC waar zeven patiënten voldoen aan de definitie.

De discriminantanalyse die in dit onderzoek werd uitgevoerd, gaf een voorspelbaarheidsfactor van 95.2% voor de ingevoerde data en 85.7% voor nieuwe patiënten. Men stelt hierbij vast dat de classificatie op basis van oxygenatie index wel voorspelbaar en toepasbaar is.

7. Aanbevelingen

Onderzoek over een langere tijdsspanne in samenwerking met andere centra zou meer data opleveren waardoor de relevantie van het onderzoek groter wordt. Omtrent morbiditeit en mortaliteit kan dan een meer statistische significante uitspraak gedaan worden.

8. Referentie

1. Tudor, J. (1976). The value of radiology in the idiopathic respiratory distress syndrome: A radiological and pathological correlation study. *Clin. Radiol.*, 65–75.
2. Ashbaugh, David G., Boyd Bigelow, D., Petty, Thomas L., & Levine, Bernard E. (1967). ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet*, 290(7511), 319–323. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90168-7)
3. Bernard, G., Artigas, A., Brigham, K., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., ... Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination. *Am J Respir Crit Med*, 149, 818–824.
4. The ARDS definition task force. (2012). Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 307(23). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
5. Riviello, E. D., Kiviri, W., Twagirumugabe, T., Mueller, A., Banner-Goodspeed, V. M., Officer, L., ... Fowler, R. A. (2016). Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(1), 52–59. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0584oc>
6. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. (2015). Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5), 428–439. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000350>

7. De Luca, D., van Kaam, A. H., Tingay, D. G., Courtney, S. E., Danhaive, O., Carnielli, V. P., ... Rimensberger, P. C. (2017). The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(8), 657–666. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30214-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30214-x)
8. Duran-Jorda, F. (1953). HYALINE MEMBRANE IN THE NEONATAL LUNG. *The Lancet*, 262(6800), 1361–1362. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)91295-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)91295-1)
9. Sweet, L. R., Keech, C., Klein, N. P., Marshall, H. S., Tagbo, B. N., Quine, D., ... Muñoz, F. M. (2017). Respiratory distress in the neonate: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*, 35(48), 6506–6517. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.046>
10. Avery, M. E., & Oppenheimer, E. H. (1960). Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *The Journal of Pediatrics*, 57(4), 553–559. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(60\)80083-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(60)80083-2)
11. Fioretto, J. R., & de Carvalho, W. B. (2013). Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *Jornal de Pediatria*, 89(6), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.02.023>
12. De Luca, Diane, Piastra, M., Chidini, G., & Tissieres, P. (2013). The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Medicine*, 39(12), 2213–2216. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3094-6>
13. Luo, JingHua, Chen, J., Li, Q., & Feng, Z. (2019). Differences in Clinical Characteristics and Therapy of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Respiratory Distress Syndrome (RDS): A Retrospective Analysis of 925 Cases. *Medical Science Monitor*, 25, 4992–4998. <https://doi.org/10.12659/MSM.915213>
14. Khalesi, N., Choobdar, F. A., Khorasani, M., Sarvi, F., Haghighi Aski, B., & Khodadost, M. (2019). Accuracy of oxygen saturation index in determining the severity of respiratory failure among preterm infants with respiratory distress syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1666363>
15. Franco, A., King, J. D., Farr, F. L., Clark, J. S., & Haug, P. J. (1991). An assessment of the radiological module of NEONATE as an aid in interpreting chest X-ray findings by nonradiologists. *Journal of Medical Systems*, 15(4), 277–286. <https://doi.org/10.1007/bf00999165>
16. Tranovich, M., Gooch, C., & Dougherty, J. (2019). Radiograph Interpretation Discrepancies in a Community Hospital Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine*, 20(4), 626–632. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.1.41375>
17. De Martino, Lucia, Yousef, N., Ben-Ammar, R., Raimondi, F., Shankar-Aguilera, S., & De Luca, D. (2018). Lung Ultrasound Score Predicts Surfactant Need in Extremely Preterm Neonates. *Pediatrics*, 142(3), e20180463. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0463>
18. Condò, V., Cipriani, S., Colnaghi, M., Bellù, R., Zanini, R., Bulfoni, C., ... Mosca, F. (2016). Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(11), 1267–1272. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1210597>
19. NIELSEN, H. C., & TORDAY, J. S. (1985). Sex Differences in Avian Embryo Pulmonary Surfactant Production: Evidence for Sex Chromosome Involvement*. *Endocrinology*, 117(1), 31–37. <https://doi.org/10.1210/endo-117-1-31>
20. Liu, J., Yang, N., & Liu, Y. (2014). High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome

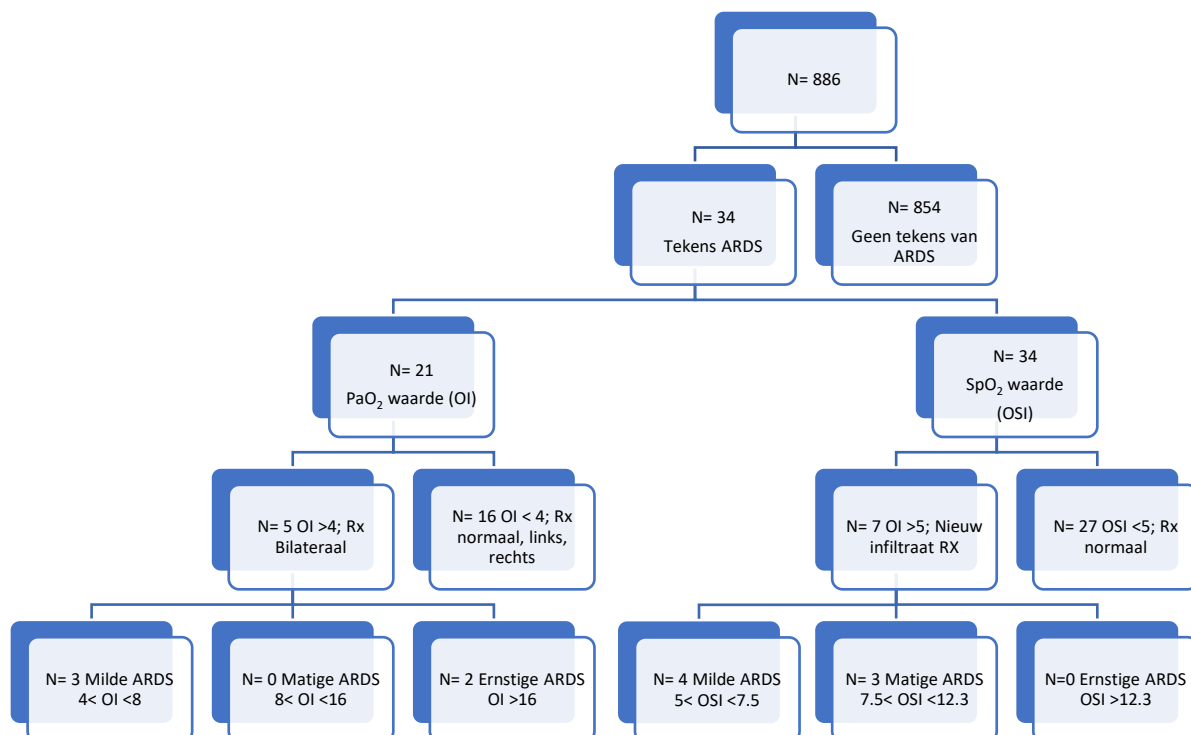
- in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. *Balkan Medical Journal*, 33(1), 64–68.
<https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2014.8733>
21. Pedersen, C. C. E., Hardy, M., & Blankholm, A. D. (2018). An Evaluation of Image Acquisition Techniques, Radiographic Practice, and Technical Quality in Neonatal Chest Radiography. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 49(3), 257–264.
<https://doi.org/10.1016/j.jmir.2018.05.006>
22. TenBrink, E. E., Quain, A., Daggy, J., Haas, D. M., & Shanks, A. (2018). Risk of Neonatal Sepsis with Rescue Steroids in Preterm Premature Rupture of Membranes versus Intact Membranes [25F]. *Obstetrics & Gynecology*, 131, 70S.
<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000533333.5.23965.bb>
23. Ocviyanti, D., & Wahono, W. T. (2018). Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *Journal of Pregnancy*, 2018, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/4823404>

Bijlage

Tabel 1. Criteria voor ARDS volgens de verschillende definities

	Berlijn	Kigali	PALICC	Montreux
Ontstaan respiratoire falen	Binnen 7 dagen	Binnen 7 dagen	Binnen 7 dagen	Binnen 7 dagen
Medische beeldvorming	Bilaterale opaciteit op RX thorax of CT-scan	Bilaterale opaciteit op RX thorax of long echografie	Nieuwe infiltraties met acute parenchymale aandoening	Diffuus en bilaterale opaciteit
Oorzaak oedeem	Geen cardiaal oorzaak (echografie)	Geen cardiaal oorzaak (echografie)	Geen cardiaal oorzaak of overvulling	Geen cardiaal oorzaak (echografie)
Classificatie:	PaO ₂ /FiO ₂ ratio = OI	SpO ₂ /FiO ₂ < 315	OSI: (mPaw*FiO ₂ *100)/SpO ₂ NIV: PF ratio <300/SF ratio <264 MV: mild: 4<OI<8 - 5<OSI<7.5 Moderate: 8<OI<16 - 7.5<OSI<12.3 Ernstig: OI>16 - OSI>12.3	OI: PaO ₂ of TcPO ₂ mild: 4<OI<8 moderate: 8<OI<16 Ernstig: OI>16
PEEP	CPAP min. 5 cmH ₂ O PaFiO ₂ voor MV	/	Full face mask bi-level ventilation of CPAP > 5cmH ₂ O	/
Exclusie criteria			Cyanotische hartaandoening, chronische long aandoening, linkerkamer disfunctie	RDS, TTN, congenitale malformaties

Figuur 1 Flowchart.



Functieprofiel en rol van een VP'er

De Ventilation Practitioner (VP) op de NICU-afdeling is een NICU-verpleegkundige met een specifiek aanvullend takenpakket. De VP is werkzaam op de NICU en valt onder de verantwoordelijkheid van het medisch diensthoofd en de hoofdverpleegkundige.

De VP werkt nauw samen met de neonatoloog op het gebied van respiratie en beademing. De VP geeft operationeel leiding aan het verpleegkundig team op het gebied van vragen omtrent beademingsmodaliteiten en geeft sturing aan het proces rondom alle respiratoire casussen. Ze kan tevens buiten de NICU-afdeling werkzaam zijn.

De VP bewaakt en verbetert de kwaliteit van zorg aan beademde patiënten en aan de respiratoir bedreigde neonaat. De VP is initiator voor innovatie, onderzoek, richtlijnen, onderwijs en materiaal op gebied van beademing.

De VP levert een bijdrage aan het zorginhoudelijk beleid van beademing op de afdeling met als doelstelling het verhogen van de kwaliteit van zorg.

Toekomstvisie

Na het afronden van de opleiding tot VP wordt verwacht dat de VP zich verder gaat ontwikkelen en groeien om expert te zijn in respiratoire zorg. Deze diepgaande kennis die nodig is om adequaat te functioneren als VP, zal door de VP moeten gefilterd worden om de nodige informatie door te geven aan collega's, artsen assistenten, mensen met interesse voor ventilatie, onder de vorm van scholingen.

Dit is nodig om de rol van VP binnen het team neer te leggen.

Binnen 1 jaar

Micro : Het behouden van vakliteratuur en het aanpassen van protocollen aan de evidence-based-technieken horen bij de functie VP.

Meso: Op de afdeling zelf, fungeert de VP als een aanspreekpunt voor de collega's en artsen in opleiding op gebied van respiratoire zorg. Daarnaast gaat men trachten te verwezenlijken dat VP meer betrokken worden bij de ventilatietoer, zodat de respiratoire zorg van een bepaalde patiënt in overleg bekeken en besproken kan worden.

Macro: Alle VP's in het ziekenhuis zijn allemaal tewerkgesteld binnen de NICU afdeling. Aangezien NICU patiënten naar andere afdelingen worden getransfereerd, verwacht men binnen één jaar ook intensiever samenwerken met deze diensten. Er wordt op heden al beter samengewerkt tussen de verschillende diensten, waardoor men de mogelijkheid ziet om binnen één jaar bijscholing te geven betreffende de respiratoire zorg van neonaten. Daarnaast maakt de samenwerking het mogelijk om hun apparatuur en protocollen te leren kennen.

Binnen 3 jaar

Micro en meso: Actief meewerken aan wetenschappelijk onderzoek aangezien het formuleren van onderzoeksvragen, het opzoeken van literatuur, het verzamelen van data en het analyseren zo boeiend en leerrijk is.

Macro: In een nog verdere toekomst is bijscholing geven aan studenten omtrent respiratoire zorg bij de neonaat een deel van het takenpakket als VP. Er worden reeds plannen gemaakt om als één van de enige NICU-diensten in België te werken met NAVA, bijscholing hieromtrent te organiseren op internationaal gebied. Een soortgelijke cursus wordt reeds gegeven in Finland.