

An index that ROX?

Een retrospectieve cohortstudie naar de voorspellende waarde van de ROX-index, in de eerste 12 uur van de behandeling met high flow zuurstoftherapie, voor het slagen of falen van de behandeling bij de hypoxemisch respiratoir falende patiënt.

Februari 2021

Karlijn van den Beucken, Ventilation Practitioner i.o., Intensive Care, Elkerliek ziekenhuis

Rens van de Weyer, Cardioloog-Intensivist, Intensive Care, Elkerliek ziekenhuis

Samenvatting

Inleiding Ondanks de grote voordelen van high flow zuurstoftherapie bij hypoxemisch respiratoir insufficiënte patiënten, kan bij onjuist gebruik de gezondheid van de patiënt in gevaar gebracht worden. Het uitstellen van mechanische ventilatie zorgt voor een slechtere outcome en een hogere mortaliteit. Er is een grote behoefte aan vroege indicatoren en duidelijke handvaten die het slagen of falen van de behandeling met high flow zuurstoftherapie bij hypoxemisch respiratoir insufficiënte patiënten voorspellen. Om aan deze behoefte te voldoen werd de ROX-index opgesteld waarmee, in de eerste 12 uur van de behandeling met high flow zuurstoftherapie, voorspeld kan worden of de behandeling zal slagen of falen.

Methode Om de waarde van de ROX-index voor de Intensive Care van het Elkerliek ziekenhuis te bepalen heeft retrospectief cohortonderzoek plaatsgevonden in een periode van drie jaar. Alle geïncludeerde patiënten werden verdeeld in twee groepen; 1) Patiënten die gedurende de IC opname niet geïntubeerd werden (geslaagde groep) en 2) patiënten die gedurende de IC opname geïntubeerd werden (gefaalde groep). Gedurende de eerste 12 uur van de behandeling met high flow zuurstoftherapie werden deze patiënten na 2, 6 en 12 uur behandeling met high flow zuurstoftherapie geobserveerd en werd de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde onderzocht. De verkregen data werden op systematische wijze geanalyseerd.

Resultaten Na 12 uur behandeling werd een significant hogere ROX-index gemeten in de geslaagde groep (9.37) ten opzichte van de gefaalde groep (7.81). In deze studie werd een sensitiviteit van 19%, een specificiteit van 98%, een positief voorspellende waarde van 75% en een negatief voorspellende waarde van 82% gemeten.

Conclusie De ROX-index is geschikt voor het voorspellen van het slagen van de behandeling met high flow zuurstoftherapie, maar is van beperkte waarde voor het voorspellen van het falen van de behandeling. De ROX-index is daarom enkel een hulpmiddel en zal in de praktijk gebruikt moeten worden in combinatie met de klinische blik van de behandelaar en de respons van de IC-patiënt.

Inleiding

High flow zuurstoftherapie (HFZT) is een non-invasieve manier van extra zuurstoftoediening waarbij op comfortabele wijze via een neuscanule verwarmde en bevochtigde zuurstofrijke lucht met een hoge flow wordt toegediend (Frat, et al., 2015). De actief bevochtigde en verwarmde lucht zorgt voor vermindering van atelectase, minder bijmenging van de toegediende zuurstof met kamerlucht en verbetering van de ventilatie-perfusie (VQ) verhouding en de oxygenatie (Masclans, Pérez-Terán, Roca, 2015). Behandeling met HFZT zorgt daarnaast ook voor een zekere mate van positieve eindexpiratoire druk (PEEP) en vermindering van anatomisch dode ruimte (Roca, et al., 2016). Dit alles kan de afname van de ademarheid van respiratoir insufficiënte patiënten verklaren. HFZT zorgt voor een verminderde dyspnoe en toename van comfort voor de patiënt (Frat, et al., 2015). Ondanks de grote voordelen van HFZT bij hypoxemisch respiratoir falende patiënten, kan onjuist gebruik de gezondheid van de patiënt ernstig in gevaar brengen. Het is van groot belang het effect van de therapie te evalueren. HFZT verlaagt de ademarheid en kan hierdoor verslechtering van de respiratoire status van de patiënt maskeren. Hierdoor ontstaat het risico dat mechanische ventilatie wordt uitgesteld c.q. te laat wordt gestart. Het uitstellen of te laat starten van mechanische ventilatie resulteert in een slechtere outcome en een hogere mortaliteit (Kang, et al., 2015). Het is

dan ook essentieel om het effect van de behandeling met HFZT tijdig te evalueren om het uitstellen van intubatie te voorkomen (Roca, et al., 2018).

Momenteel wordt het besluit tot overgaan op mechanische ventilatie in het Elkerliek ziekenhuis genomen op basis van klinische blik en 'onderbuik' gevoel. Hierbij wordt rekening gehouden met de ademerarbeid, de ademhalingsfrequentie, de mate van hypoxemie en de reactie op HFZT. Dit besluit verloopt subjectief en niet uniform. Tussen de verschillende intensivisten kan dan ook een verschil in timing van intubatie worden gezien. Handvaten die de beslissing ondersteunen ontbreken. Dit maakt dat er een grote behoefte is aan duidelijke handvaten en vroege indicatoren die het slagen of falen van de HFZT behandeling bij hypoxemisch respiratoir falende patiënten voorspellen. Roca et al., (2016) stelden, om aan deze behoefte te voldoen, een objectieve index op; de ROX-index. $ROX-index = (SpO_2 / FiO_2) / Ademhalingsfrequentie$. De ROX-index, afgeleid van Respiratory rate – O₂xygenation, geeft de verhouding weer tussen de gemeten SpO₂, de ingestelde FiO₂ en ademhalingsfrequentie, volgens de eerdergenoemde formule. De ROX-index kan laagdrempelig bedside gebruikt worden en voorspelt in de eerste 12 uur van de behandeling met HFZT of de behandeling zal slagen of falen. In de studie van Roca et al., (2016) wordt gesteld dat bij een ROX-index ≥ 4.88 na 2, 6 en 12 uur behandeling geconcludeerd mag worden dat de behandeling slaagt. Omdat een grenswaarde voor het slagen van een behandeling niet hetzelfde is als het falen van een behandeling is in 2019 door dezelfde onderzoekers opnieuw onderzoek gedaan, gericht op het falen van de behandeling met HFZT op verschillende tijdstippen na het starten van de behandeling. Een ROX-index < 2.85 , < 3.47 en < 3.85 na respectievelijk 2, 6 en 12 uur behandeling met HFZT voorspelt dat de behandeling faalt. Tussen de ROX-index grenswaarde voor het falen (2.85 (na 2 uur), 3.47 (na 6 uur) en 3.85 (na 12 uur)) en de grenswaarde van 4.88 voor het slagen van de behandeling wordt echter een 'grijze zone' gezien. Wanneer bij een patiënt een ROX-index wordt gemeten in deze grijze zone wordt geadviseerd binnen 2 uur opnieuw een ROX-index te berekenen en het effect te evalueren.

Voor dit onderzoek werd de volgende hypothese gesteld: *De ROX-index is een voorspeller voor het slagen of falen van de behandeling met HFZT in de eerste 12 uur bij de hypoxemisch respiratoir falende patiënt.*

Methodie

Onderzoeksontwerp

Om de hypothese op de Intensive Care van het Elkerliek ziekenhuis te onderzoeken, werd naast literatuurstudie ook gebruik gemaakt van retrospectief cohortonderzoek in de periode van 1 januari 2017 tot en met 31 december 2019. Gezien de retrospectieve aard van dit onderzoek, de behandeling met HFZT en de verzamelde gegevens vonden in het verleden plaats, valt dit onderzoek niet onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Alleen de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) waren op dit onderzoek van toepassing. De Lokale Toetsingscommissie (LTC) van het Elkerliek Ziekenhuis werd wel op de hoogte gebracht van dit onderzoek waarbij een verklaring voor lokale uitvoerbaarheid werd verkregen.

Patiënten

Inclusie heeft plaatsgevonden op basis van de inclusie- en exclusiecriteria, deze staan beschreven in tabel 1.

<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
- Leeftijd >18 jaar	- Indicatie voor directe intubatie
- Hypoxemisch respiratoir falen	- Neuromusculaire aandoeningen
- >12 uur behandeld met HFZT*	- Tracheacanule
	- Behandelbeperking
	- Electieve intubatie
	- Patiënten die op het moment van 12 uur behandeling een ROX-index in de 'grijze zone' scoren, waarbij evaluatie na 2 uur buiten het studieprotocol van 12 uur valt

Tabel 1: Inclusie- en exclusiecriteria

*Patiënten die <12 uur behandeld zijn met HFZT zijn niet meegenomen omdat gesteld wordt dat de ROX-index in de eerste 12 uur een voorspeller is voor het slagen of falen van de behandeling. Dus het slagen of falen van de behandeling bij patiënten die minder dan 12 uur met HFZT zijn behandeld kan niet voorspeld worden met de ROX-index.

Studieprocedure

Alle geïncludeerde patiënten werden verdeeld in twee groepen:

1. Geslaagde groep: Patiënten waarbij de HFZT behandeling slaagde en die gedurende de opname op de Intensive Care niet geïntubeerd werden.
2. Gefaalde groep: Patiënten waarbij de HFZT behandeling faalde en die gedurende de opname op de Intensive Care geïntubeerd werden.

Van deze twee groepen werd in de eerste 12 uur van de behandeling met HFZT op drie observatiemomenten retrospectief een ROX-index berekend. Deze observatiemomenten vonden plaats na 2, 6 en 12 uur behandeling. Hierbij werden, op basis van de ROX-index, de twee groepen onderverdeeld in:

- A. Patiënten die binnen de eerste 12 uur van de behandeling, op enig moment, een ROX-index scoorden <2.85 , <3.47 en <3.85 (gedefinieerd als 'Faalwaarde' of 'FW') na respectievelijk 2, 6 en 12 uur behandeling met HFZT.
- B. Patiënten die binnen de eerste 12 uur van de behandeling een ROX-index scoorden $\geq FW$ én die op het moment van 12 uur behandelen een ROX-index scoorden ≥ 4.88 (gedefinieerd als 'Succeswaarde' of 'SW').

Wanneer een patiënt een ROX-index scoorde na 2 en/of 6 uur behandeling binnen de grijze zone werd de ROX-index na 2 uur geëvalueerd. Op basis van deze evaluatie werd gekeken of de patiënt onderverdeeld werd in A ($<FW$) of B ($\geq SW$). De ROX-index werd gevalideerd door de index te vergelijken tussen de geslaagde groep en de gefaalde groep na 2 uur, 6 uur en 12 uur behandeling met HFZT. Daarna werden de accuratesse maten berekend om de voorspellende waarde van de ROX-index te bepalen.

Vervolgens werd onderzocht wat de invloed was van andere grenswaarden vergeleken met de huidige FW en SW op de accuratesse maten. Om een grijze zone te vermijden, en dus opnieuw exclusie van patiënten, werd het effect berekend bij één enkele grenswaarde voor zowel slagen als falen. Uitgangspunt was dat bij alle patiënten met een ROX-index onder de grenswaarde de behandeling faalde en bij alle patiënten met een ROX-index boven de grenswaarde de behandeling slaagde. Omdat de grijze zone kwam te vervallen in deze test konden de eerder geëxcludeerde patiënten vanwege exclusiecriteria 'Grijze zone op moment van 12 uur behandeling' voor deze test worden geïncludeerd.

Statistische analyse

Patiëntengegevens werden verzameld uit de patiënten systemen HIX 6.1 en MetaVision ICU. De analyses werden uitgevoerd met Excel en Rstudio version 1.2.5001 software package. Als eerste werden de demografische en klinische factoren gepresenteerd en vergeleken tussen de geslaagde en gefaalde groep. Vervolgens werd de ROX-index op de drie verschillende behandelmomenten berekend en vergeleken tussen de geslaagde en gefaalde groep. Van deze tabellen werden de continue variabelen beschreven met een gemiddelde \pm standaarddeviatie (SD) indien er sprake was van normaal verdeelde data. Wanneer data niet normaal verdeeld waren, werd een mediaan en interkwartielafstand (IQR) gebruikt. De categorische data werden beschreven met N en een percentage. Om te bepalen of er een significant verschil was tussen de geslaagde en gefaalde groep werden de continue waarden geanalyseerd met een t-test, indien niet werd voldaan aan de assumpties werd de Wilcoxon rank sum test gebruikt. De categorische variabelen werden geanalyseerd met χ^2 , wanneer niet aan de assumpties werd voldaan werd de Fisher exact toets gebruikt. Een p-waarde <0.05 werd beschouwd als statistisch significant. Tot slot werd de voorspellende waarde van de ROX-index berekend met de accuratesse maten, namelijk sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PVW) en negatief voorspellende waarde (NVW).

Beschrijving van behandeling

Op de Intensive Care van het Elkerliek ziekenhuis wordt HFZT gebruikt van het merk Optiflow® door middel van de MR850 van Fisher & Paykel, New Zealand. Het falen van de behandeling met HFZT werd gedefinieerd als de behoefte en noodzaak tot intubatie en mechanische ventilatie gedurende de Intensive Care opname.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken

In de periode van 1 januari 2017 tot en met 31 december 2019 werden op de Intensive Care van het Elkerliek ziekenhuis 286 patiënten behandeld met HFZT. Van deze 286 patiënten werden, op basis van de inclusiecriteria, 78 patiënten geïncludeerd voor dit onderzoek (2017: 24, 2018: 33, 2019: 21). De patiëntkarakteristieken werden beschreven in tabel 2, in deze tabel zijn patiënten waarbij de behandeling met HFZT slaagde vergeleken met patiënten waarbij de behandeling faalde.

n=78	Geslaagd	Gefaald	p-waarde
Aantal patiënten (n en %)	62 (79)	16 (21)	
Leeftijd (mediaan + IQR)	67 (55-75)	58 (52-77)	0.962
Geslacht: (n en %)			0.542
Man	40 (65)	9 (56)	
APACHE IV score (mediaan + IQR)	62 (48-71)	75 (62-79)	0.042
Opname indicatie (n en %)			
└ Pneumonie	41 (66)	11 (69)	
└ Longembolie	5 (8)	1 (6)	
└ Dec. Cordis	4 (7)	0 (0)	
└ Pancreatitis	2 (3)	1 (6)	
└ Exc. Astma	2 (3)	1 (6)	
└ Hematothorax	2 (3)	0 (0)	
└ Hemorragische shock	1 (2)	0 (0)	
└ AAA	1 (2)	0 (0)	
└ Hypoxie post reanimatie	1 (2)	0 (0)	
└ Interstitieel longbeeld	0 (0)	1 (6)	
└ Maligne lymfoom	0 (0)	1 (6)	
└ Trombolyse	1 (2)	0 (0)	
└ Hernia Cicatricalis	1 (2)	0 (0)	
└ Post-PCI	1 (2)	0 (0)	

Tabel 2: Patiëntkarakteristieken en opname indicatie van de geïncludeerde patiënten. Verdeeld in geslaagd versus gefaald. APACHE IV score in de eerste 24 uur van IC-opname. % = percentage, IQR = interkwartielafstand

De studiepopulatie bevatte meer mannen dan vrouwen en de mediane leeftijd van de geslaagde groep lag hoger dan die van de gefaalde groep. Patiënten waarbij de behandeling faalde, werd een significant hogere APACHE IV score gezien ten opzichte van de geslaagde groep, 75 versus 62 respectievelijk. Het grootste gedeelte van de patiënten in zowel de geslaagde als de gefaalde groep werden op de IC opgenomen in verband met een Pneumonie, 66% en 69% respectievelijk. In totaal werden 208 patiënten geëxcludeerd, in tabel 3 is de onderverdeling naar exclusiereden weergegeven.

Reden voor exclusie	N (%)
<12 uur behandeld met HFZT	83 (40)
Behandelbeperking	66 (32)
Hypercapnisch falen	36 (17)
Grijze zone op moment van 12 uur behandeling	8 (4)
Electieve intubatie	7 (3)
Tracheacanule	7 (3)
Leeftijd <18 jaar	1 (0)
Neuromusculaire aandoening	0 (0)
Totaal	208 (100)

Tabel 3: Geëxcludeerde patiënten op basis van exclusiecriteria (n=208).

De 16 patiënten bij wie HFZT faalde werden geïntubeerd na een tijdsverloop van 16-288 uur met een mediaan van 27 uur en een IQR van 24-56 uur. De intubatie vond plaats bij een mediane ROX-index van 4.00 met een IQR van 3.24-5.69.

ROX-index validatie

Na 2, 6 en 12 uur behandeling werd een ROX-index gemeten, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen de geslaagde versus de gefaalde groep. De gemeten ROX-index waarden zijn beschreven in tabel 4.

ROX-index	Geslaagd (n=62)	Gefaald (n=16)	p-waarde
ROX-index na 2 uur (mediaan + IQR)	7.29 (6.02-9.92)	7.26 (5.21-8.29)	0.271
ROX-index na 6 uur (mediaan + IQR)	8.53 (6.79-11.05)	8.54 (5.24-10.04)	0.293
ROX-index na 12 uur (mediaan + IQR)	9.37 (8.09-12.87)	7.81 (5.28-11.15)	0.041

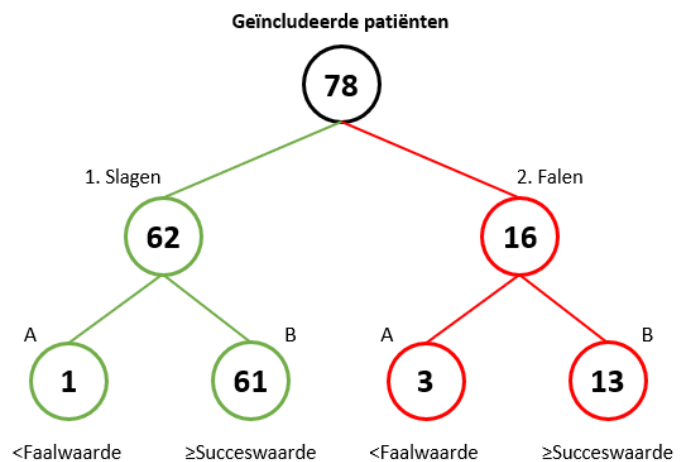
Tabel 4: ROX-index na 2, 6 en 12 uur behandeling met HFZT van de geslaagde versus de gefaalde groep.

Na 2 en 6 uur behandeling werd geen significant verschil gezien tussen de ROX-index van de geslaagde en de gefaalde groep. Daarentegen werd er een significant ($p=0.041$) verschil gezien in ROX-index na 12 uur HFZT behandeling, met een mediane ROX-index van 9.37 in de geslaagde groep versus 7.81 in de gefaalde groep.

Figuur 1 geeft schematisch de onderverdeling per geslaagde en gefaalde groep weer op basis van ROX-index.

Geslaagde groep

Uit de data bleek dat 61 van de 62 patiënten daadwerkelijk een ROX-index scoorde \geq SW. 1 patiënt scoorde een ROX-index $<$ FW. Ondanks deze FW werd deze patiënt niet geïntubeerd. Deze patiënt werd niet geïntubeerd omdat de patiënt geen dyspnoe ervaarde en aangaf dat de behandeling vol te houden was.



Figuur 1: Onderverdeling van geïnccludeerde patiënten

Gefaalde groep

Uit de data bleek dat 3 van de 16 patiënten daadwerkelijk een ROX-index scoorde $<$ FW. Daarentegen scoorden 13 patiënten een ROX-index \geq SW. Ondanks de ROX-index \geq SW werden deze 13 patiënten geïntubeerd. Retrospectief werden hiervoor meerdere factoren gevonden, waaronder: koorts met koude rilling, dreigende uitputting, het onvermogen tot ophoesten van sputum, onrust op basis van een delier en een verminderde Glasgow Coma Scale.

In totaal scoorden 4 patiënten een ROX-index $<$ FW, waarvan de behandeling met HFZT bij 3 patiënten faalde (Terecht Positief¹) en bij 1 patiënt slaagde (Fout Positief), waarbij "Ziekte" werd aangeduid als falen van de HFZT behandeling. Van de 74 patiënten met een ROX-index \geq SW faalde de behandeling bij 13 patiënten (Fout Negatief²) en slaagde de behandeling bij 61 patiënten (Terecht Negatief). In tabel 5 zijn de accuratesse maten beschreven.

Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)	NVW (%)
19	98	75	82

Tabel 5: Accuratesse maten: Sensitiviteit (Sens), Specificiteit (Spec), PVW & NVW.

Effect Faalwaarde en Succeswaarde

Om het effect van de hoogte van de FW en SW te bepalen werden de accuratesse maten bij andere grenswaarden berekend. Door het verdwijnen van de grijze zone werd de geïnccludeerde groep uitgebreid met acht patiënten die eerder werden geëxcludeerd. In tabel 6 worden deze accuratesse maten weergegeven per nieuwe grenswaarde.

	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)	NVW (%)
Onze studie (FW-SW)	19	98	75	82
Nieuwe grenswaarde 4.88	43	80	41	81
Nieuwe grenswaarde 6.00	67	68	40	86
Nieuwe grenswaarde 7.00	71	42	28	82
Nieuwe grenswaarde 8.00	76	28	25	78

Tabel 6: Accuratesse maten: Sensitiviteit (Sens), Specificiteit (Spec), PVW & NVW bij andere grenswaarden.

¹ Positief = ROX-index $<$ FW

² Negatief = ROX-index \geq SW

Discussie

Om de hypothese te onderzoeken werd een retrospectieve cohortstudie gedaan in de periode van '17 – '19. In onze studie hebben we gezien dat alleen na 12 uur behandeling een significant verschil werd gezien in ROX-index. De ROX-index is dus alleen voorspellend voor het slagen of falen van de behandeling na 12 uur.

Van de 62 patiënten uit de geslaagde groep scoorden 61 patiënten een ROX-index \geq SW. Opvallend was dat 1 patiënt ondanks een ROX-index $<$ FW, en dus op basis van de ROX-index als falende behandeling werd voorspeld, niet geïntubeerd werd. Bij analyse bleek deze patiënt geen dyspnoe te ervaren en aan te geven de behandeling vol te houden, wat het niet-intuberen rechtvaardigde.

Van de 16 patiënten uit de gefaalde groep scoorden 3 patiënten ook daadwerkelijk een ROX-index $<$ FW. Dat houdt in dat 13 patiënten ondanks een ROX-index \geq SW, en intubatie dus op basis van de ROX-index niet noodzakelijk was, uiteindelijk toch werden geïntubeerd. Bij de analyse werden hiervoor verschillende redenen gezien, die intuberen rechtvaardigden. Opvallend was dat veel van deze redenen overeenkwamen met de intubatiecriteria van Roca et al., (2016, 2019). Dus ondanks een ROX-index \geq SW, waarbij verwacht werd de patiënt uiteindelijk niet geïntubeerd werd, werden toch terechte intubatiecriteria gezien. Daarnaast kan het als opvallend worden beschreven dat in onze studie de gefaalde groep een relatief hoge mediane ROX-index scoorde na 2, 6 en 12 uur (met een mediaan van 7.26 na 2 uur, 8.54 na 6 uur en 7.81 na 12 uur behandeling) behandeling ten opzichte van de faalwaarde van 4.88.

De sensitiviteit was beperkt in onze studie (19%). Het overgrote merendeel van de gefaalde groep, 81% (n=13) in onze studie, werd dus geïntubeerd ondanks een ROX-index \geq SW. De ROX-index is dus beperkt in het voorspellen van het falen van de behandeling in onze studie.

De Specificiteit daarentegen was zeer hoog in onze studie (98%). Slechts 1 patiënt werd geïntubeerd ondanks een ROX-index \geq SW. De ROX-index is dus geschikt voor het voorspellen van het slagen van de behandeling in onze studie.

De PVW en de NVW in onze studie zijn 75% en 82% respectievelijk. Dit betekent dat een 75% van de geïnccludeerde patiënten met een ROX-index $<$ FW ook daadwerkelijk geïntubeerd werd en dat 82% van de patiënten met een ROX-index \geq SW ook daadwerkelijk niet geïntubeerd werd.

Deze accuratesse maten van onze studie werden vergeleken met het Training- en Validationcohort van Roca et al., (2016, 2019) in tabel 7.

	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)	NVW (%)
Onze studie n=78	19	98	75	82
Validation n=191 (2019)	87	52	82	62
Training n=157 (2016)	70	72	89	42

Tabel 7: Vergelijking van de sensitiviteit (Sens), Specificiteit (Spec), PVW en NVW, na 12 uur behandeling met HFZT, met het Training (Roca, 2016) en Validation (Roca, 2019) cohort.

Vergeleken met het Training- en Validationcohort van Roca et al., (2016, 2019) werd gezien dat de PVW en de sensitiviteit van onze studie lager was en de NVW en de specificiteit hoger. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat onze sample size aanzienlijk kleiner is ten opzichte van de sample size van Roca et al., (2016, 2019). Daarnaast is een andere mogelijke verklaring de wijze van HFZT toedienen, wat kan leiden tot andere ROX-index waarden.

De mediane ROX-index van de gefaalde groep was aanzienlijk hoger dan de FW in onze studie. Dit gegeven, in combinatie met een lage sensitiviteit en hoge specificiteit, doet vermoeden dat de FW te laag is ingestoken. Uit analyse van het effect van andere (hogere) grenswaarden bleek dat de sensitiviteit inderdaad toenam naarmate de grenswaarde hoger werd. Sensitiviteit was 19% bij de huidige FW/SW en steeg naar 76% bij de grenswaarde 8.00. Bij een hogere grenswaarde werden er relatief minder vals negatieve uitslagen gemeten en werd de ROX-index een betere voorspeller voor het falen van de behandeling met HFZT in onze studie. Echter, daar staat tegenover dat zowel 1) de specificiteit afnam (van 98% naar 28%, van huidige FW/SW naar grenswaarde 8.00) als 2) de PVW afnam (van 75% naar 25%, van huidige FW/SW naar grenswaarde 8.00). Een hogere grenswaarde betekent dus ook dat

het aantal vals positieve uitslagen zal toenemen. In onze studie zouden bij een hogere grenswaarde dus meerdere patiënten onterecht geïntubeerd worden.

Een tekortkoming in onze studie is de beperkte omvang van de onderzoekspopulatie. In onze studie konden we slechts 78 patiënten includeren. De gebruikte onderzoeksgroep is klein, mogelijk te klein om een betrouwbare conclusie te trekken.

Daarnaast werden in dit onderzoek, vanwege de retrospectieve aard, de externe factoren van de patiënt niet meegenomen. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan de houding (platliggend in bed versus rechtop zittend op een stoel), het leveren van inspanning op het moment van de berekening, discomfort en dyspnoe van de patiënt of een recente hoestbui met desaturatie. Deze factoren konden de variabelen van de ROX-index, de SpO_2 en ademhalingsfrequentie en de behoefte aan FiO_2 beïnvloeden. Tevens is het retrospectief niet mogelijk om te controleren of de beslissing om over te gaan tot mechanische ventilatie de juiste was. Deze factoren kunnen bias veroorzaken.

De vergelijking van onze studie met de studies van Roca et al., (2016, 2019) waarin de ROX-index onderzocht en gevalideerd werd, moet met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden omdat Roca et al., (2016 & 2019) enkel patiënten met een pneumonie includeerde. Bij onze studie werden alle patiënten met hypoxemisch respiratoir falen geïnccludeerd. Het overgrote deel (67%) werd opgenomen vanwege een pneumonie, maar daarnaast werden ook andere opname indicaties gezien. Dit maakt dat onze studie, wat betreft de onderzoekspopulatie, niet volledig vergelijkbaar is.

De intubatiecriteria van Roca et al., (2016, 2019) werden beschreven als een verminderd bewustzijn (Glasgow coma score <12), cardiac arrest of aritmieën en hemodynamische instabiliteit (norepinefrine $>0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) of persisterende of afgenomen respiratoire conditie, gedefinieerd als ten minste twee van de volgende criteria: Het falen van de oxygenatie ($\text{PaO}_2 <60\text{mmHg}$ ondanks een flow $\geq 30\text{L}/\text{min}$ en FiO_2 van 1.0), respiratoire acidose ($\text{PaCO}_2 >50\text{mmHg}$ met $\text{pH} <7.25$), een ademhalingsfrequentie $>30\text{bpm}$ of het onvermogen om secreet op te hoesten. Bovenstaande intubatiecriteria zijn vergelijkbaar met de intubatiecriteria van onze studie. Het ging bij ons onderzoek echter om een retrospectieve studie en criteria als de PaO_2 , PaCO_2 en pH waren niet op het moment van intubatie te herleiden. Deze momenten werden niet geregistreerd en waren daardoor retrospectief niet te analyseren. Deze factoren kunnen van invloed zijn op de metingen, waardoor sprake kan zijn van bias.

Recent werd op kleine schaal een onderzoek gedaan naar de invloed van het aantal liters flow (Mauri, et al., 2019). Hierbij werd een klein maar significant verschil gezien in toename van de ROX-index bij een hogere flow. In ons onderzoek werden de liters flow niet meegenomen, bovenstaande factoren kunnen bias in de verkregen data veroorzaken en daardoor de conclusie van dit onderzoek beïnvloeden.

Conclusie

Voor dit onderzoek werd de volgende hypothese opgesteld: *De ROX-index is een voorspellende waarde voor het slagen- of falen van de behandeling met HFZT.* In een retrospectief cohortonderzoek is de voorspellende waarde van de ROX-index onderzocht.

Uit onze studie blijkt dat de ROX-index geschikt is voor het voorspellen van het slagen van de HFZT behandeling, maar beperkt is in het voorspellen van het falen van de HFZT behandeling. De ROX-index is daarom enkel een hulpmiddel voor de intensivisten, IC-practitioner en IC-verpleegkundige op de Intensive Care om te bepalen om wel of niet over te gaan tot mechanische ventilatie. We raden daarom aan om in de praktijk de beslissing om over te gaan tot mechanische ventilatie niet alleen te nemen op basis van de ROX-index, maar ook op basis van de klinische blik van de behandelaars en respons van de IC-patiënt zelf. Om de voorspellende waarde van de ROX-index voor het falen van de behandeling te verbeteren raden we aan om verder onderzoek te verrichten naar de meest optimale grenswaarde in een onderzoek met een grotere sample size. Vervolgonderzoek dient de ideale mix voor sensitiviteit, specificiteit, PVW en NVW te bepalen.

Literatuur

Frat, J.-P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., ... Robert, R. (2015). High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, 372(23), 2185–2196. doi:10.1056/nejmoa1503326

Hill, N. S., & Ruthazer, R. (2019). Predicting Outcomes of High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome. An Index that ROX.

Kang, B. J., Koh, Y., Lim, C. M., Huh, J. W., Baek, S., Han, M., ... & Hong, S. B. (2015). Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive care medicine*, 41(4), 623-632.

Masclans, J. R., Pérez-Terán, P., & Roca, O. (2015). The role of high-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 39(8), 505-515.

Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernandez G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 21 Dec 2018; DOI: 10.1164/rccm.201803-0589OC.

Roca, O., Hernández, G., Díaz-Lobato, S., Carratalá, J. M., Gutiérrez, R. M., & Masclans, J. R. (2016). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Critical Care*, 20(1), 109.

Roca Oriol, Messika Jonathan, Caralt Berta, García-de-Acilu Marina, Sztrymf Benjamin, Ricard Jean-Damien, Masclans Joan R., Predicting Success of High Flow Nasal Cannula in Pneumonia Patients with Hypoxemic Respiratory Failure: The Utility of the ROX Index, *Journal of Critical Care* (2016), doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022

Gedurende de opleiding werden verschillende competenties, die van belang zijn voor een Ventilation Practitioner (VP'er), afgerond: Innovatie en Project, Management, Coaching en begeleiding, Samenwerking, Research en Persoonlijke ontwikkeling.

De VP'er op de Intensive Care van het Elkerliek ziekenhuis maakt deel uit van een multidisciplinair team bestaande uit onder andere intensivisten, arts-assistenten, Physician Assistant, intensive-care verpleegkundigen en paramedici. Op dit moment is er geen gediplomeerde practitioner in functie op de IC. Als VP'er lever ik een bijdrage aan het zorginhoudelijk beleid ten aanzien van beademing op de IC, met als doel om de kwaliteit van zorg op het gebied van respiratie continu te verhogen. De VP'er is aanspreekpunt en 'leider' van de beademingswerkgroep en zorgt er samen met deze werkgroep voor dat protocollen, apparaten en materialen up-to-date en evidence based blijven. Om hierbij de juiste, evidence based kennis over te blijven dragen is het van belang dat je als VP'er zorg draagt voor je eigen ontwikkeling door het bezoeken van relevante symposia en het lezen van literatuur. Daarnaast wordt door de VP'er scholingsmateriaal ontwikkeld en worden (leerling)IC-verpleegkundigen geschoold op het gebied van respiratie. De VP'er bezit, ten opzichte van een Intensive Care verpleegkundige, aanvullende specifieke kennis op het gebied van ventilatie. Dit maakt dat de VP'er in de gewenste plaats en positie de schakel vormt tussen de Intensive Care verpleegkundige en de intensivist voor wat betreft het aandachtsgebied ventilatie. De VP'er heeft een advies- en scholingsfunctie naar het multidisciplinaire team en is betrokken en laagdrempelig benaderbaar. De VP'er heeft daarnaast een deskundigheid bevorderende, coachende en innoverende rol binnen het ziekenhuis. Ten behoeve van de kwaliteit van zorg op de IC draagt de VP'er zorg voor het up-to-date houden van protocollen rondom ventilatie. De VP'er houdt nieuwe ontwikkelingen bij op het gebied van apparatuur, materialen en technologieën, draagt deze over aan het multidisciplinaire team en adviseert het management. Daarnaast doet de VP'er onderzoek binnen het medisch- en verpleegkundig domein en wordt deelgenomen aan researchprojecten gericht op het vakgebied. Wetenschappelijk onderzoek, vakliteratuur en publicaties worden bijgehouden en de verkregen kennis wordt gedeeld met het multidisciplinaire team. De VP'er zorgt voor innovatie, begeleiding en scholing en op deze manier wordt bijgedragen aan een hoge kwaliteit van zorg voor de respiratoire patiënt. Deze advies- en scholingsfunctie is niet alleen gericht op de IC, de VP'er werkt afdeling overstijgend en heeft een consulterende functie bij beademing- en zuurstof gerelateerde vraagstukken op andere relevante afdelingen als bijvoorbeeld Spoed Eisende Hulp of afdeling Longziekten. Hierbij wordt gestreefd naar kwaliteitsverhoging van de zorg aan respiratoire patiënten in het Elkerliek ziekenhuis, met oog voor iedere individuele patiënt. In de dagelijkse praktijk op de werkvloer is de VP'er een aanspreekpunt, geeft ze advies en bedside teaching. Het korte termijn doel voor de rol als VP'er ligt bij het implementeren van nieuwe beademingsmachines. Dit is echter ook een lange termijn doel, aangezien hiervoor door de VP'er een stapsgewijs implementatie- en scholingsplan werd geschreven voor de komende jaren, waarin de VP'er een groot aandeel heeft.

Bijlage 2

Gebruikte afkortingen

Algemene Verordening Gegevensbescherming	AVG
De Lokale Toetsingscommissie	LTC
Faalwaarde	FW
High flow zuurstoftherapie	HFZT
Interkwartielafstand	IQR
Negatief Voorspellende Waarde	NVW
Positief Voorspellende Waarde	PVW
Positieve eindexpiratoire druk	PEEP
Standaarddeviatie	SD
Succeswaarde	SW
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	WMO
Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst	WGBO