

# Dampanesthesie bij de COVID-19 patiënt

D. van Nieuwenhuizen (Intensive Care Practitioner i.o., uitstroom Ventilation)  
& dr. K. S. Simons (internist-intensivist)

*Intensive Care Unit, Jeroen Bosch Ziekenhuis – februari 2022*

## Samenvatting

**Achtergrond:** Naast de traditionele intraveneuze sedatie is er sinds enige tijd ook dampanesthesie op de Intensive Care beschikbaar. Door de ontstekingsremmende en bronchodilaterende werking van dampanesthetica, waaronder sevofluraan, zijn er aanwijzingen dat dit naast sedatie, ook positieve effecten heeft bij patiënten met het acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Momenteel is er beperkt onderzoek gericht op de pulmonale effecten van sevofluraan bij COVID-19-patiënten.

**Methode:** Het betreft een single center prospectief cohortonderzoek op de Intensive Care van het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Patiënten werden geïncludeerd wanneer zij opgenomen werden met respiratoire insufficiëntie ten gevolge van een COVID-19 pneumonie en invasieve beademing nodig hadden. Hierbij werd een deel van de patiënten intraveneus gesedeerd en een ander deel door middel van sevofluraan. Toewijzing aan sevofluraan of intraveneuze sedatie was gebaseerd op basis van beschikbaarheid van apparatuur.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio (P/F-ratio) op dag 2 na intubatie.

Secundaire eindpunten waren de P/F-ratio over de tijd van 5 dagen, IC-verblijfsduur (ICU-LOS), aantal beademingsvrije dagen na 28 dagen (28-VFD), aantal delirium- en comavrije dagen na 28 dagen (28-DFD) en de mortaliteit na 28 dagen (28-DM).

**Resultaten:** 18 patiënten werden toegewezen aan de sevofluraangroep en 24 aan de intraveneuze sedatiegroep. Er werd geen significant verschil gevonden in P/F-ratio op dag 2 na start sevofluraan, ten opzichte van intraveneuze sedativa (19,8 ± 1,4 kPa vs. 17,8 ± 0,9 kPa; p = 0.37). Tevens werd er geen verschil gevonden over de tijd van 5 dagen tussen de groepen (p = 0.10).

Tenslotte was er geen significant verschil in opnameduur (22 dagen [IQR 10-29] vs. 14 dagen [IQR 12-18]; p = 0.36) of 28 dagen mortaliteit (10 van de 16 patiënten (62,5%) vs. 10 van de 22 patiënten (45%); p = 0.34), maar werd er wel een significant langere beademingsduur en groter aantal delierdagen gezien in de sevofluraangroep (28-VFD 0,5 [IQR 0-3,5] vs. 3 [IQR 1-19]; p = 0.01 en 28-DFD 1,5 [IQR 0,25-3,5] vs. 7 [IQR 3,5-20,5]; p = 0.004, respectievelijk).

**Conclusie:** Sedatie middels sevofluraan leidt niet tot verbetering van de P/F-ratio bij patiënten die invasief beademd worden in verband met COVID-19. Tevens was er sprake van een langere beademings- en delierduur bij patiënten die sevofluraan ontvingen.

## Inleiding

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door het Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (Batah & Fabro, 2021). SARS-CoV-2 is een nieuw type coronavirus dat in december 2019 opdook in Wuhan, China en zich binnen een paar maanden over de wereld verspreidde en een pandemie veroorzaakte. Op het moment van schrijven zijn er wereldwijd meer dan 280 miljoen gevallen gemeld en meer

dan 5,4 miljoen sterfgevallen als gevolg van COVID-19 (WHO, 2021). De belangrijkste doodsoorzaak is respiratoire insufficiëntie als gevolg van het acute respiratory distress syndrome (ARDS) bij COVID-19, wat kan ontstaan wanneer de cytokinestorm de longen treft (Suleiman et al., 2021). Het pathofysiologisch kenmerk van ARDS, diffuse alveolaire schade, wordt geassocieerd met alveolaire ontsteking,

epitheelletsel en verminderde alveolaire vloeistofklaring (Ware & Matthay, 2001). Het interstitiële vocht wat vrijkomt ten gevolge van de inflammatoire reactie, leidt tot een beperkte gasuitwisseling en daarmee tot ernstige hypoxemie. Intensive Care (IC) opname en vaak langdurige beademing en sedatie is dan noodzakelijk.

Traditioneel worden IC-patiënten die mechanische beademing nodig hebben door middel van intraveneuze middelen gesedeerd (midazolam, propofol). Deze medicijnen hebben als belangrijk nadeel dat ze bij langdurig gebruik een lange halfwaardetijd hebben, wat kan leiden tot langdurige restsedatie na het stoppen van deze medicamenten en daarmee tot onnodige verlenging van de beademings- en opnameduur. Daarnaast is er sprake van extra volumebelasting voor een patiënt, die vaak al overvuld is en zijn er momenteel tekorten in de voorraden. Dit laatste is toe te schrijven aan de grote hoeveelheden patiënten en de hoge sedatiebehoefte van COVID-19-patiënten (Jerath & Ferguson, 2020).

Naast de traditionele intraveneuze vorm van sedatie is er sinds enige tijd ook dampanesthesie. Dampanesthetica worden reeds vele jaren ingezet op de operatiekamer, maar sinds enkele jaren ook gebruikt als sedativum op de IC. Meerdere onderzoeken ondersteunen de werkzaamheid en veiligheid van dampvormige anesthetica zoals sevofluraan bij Intensive Care patiënten (Bisbal et al., 2011; Perbet et al., 2014; Soukup 2012). Daarnaast is uit verschillende preklinische studies gebleken dat het gebruik van dampvormige anesthetica mogelijk een long protectieve werking heeft. Deze long protectieve werking wordt toegeschreven aan effecten zoals bronchodilatatie en anti-inflammatoire werking door vermindering van de afgifte van de pro-inflammatoire Interleukine 6 (IL-6) en Interleukine 8 (IL-8) (O'Gara & Talmor, 2016).

In klinische setting is tevens aangetoond dat geïnhaald sevofluraan geassocieerd is met een verbeterde oxygenatie en een vermindering van enkele pro-inflammatoire markers bij patiënten met ARDS (Jaboudon et al., 2017).

Momenteel is er beperkt onderzoek gericht op de effecten van het gebruik van sevofluraan bij beademde COVID-19-patiënten. Naar aanleiding van de theoretische long

protectieve effecten, waaronder de anti-inflammatoire werking bij het gebruik van sevofluraan bij ARDS-patiënten alsmede de pathofysiologische overeenkomsten tussen ernstige COVID-19 infectie en ARDS, wordt in deze studie onderzocht welk effect sevofluraan heeft op de oxygenatie bij patiënten in het kader van COVID-19.

## Methode

### Studie ontwerp

Het betreft een observationeel prospectief cohortonderzoek op de Intensive Care van het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Dit is een middelgroot opleidingsziekenhuis met een gemengd medisch en chirurgische IC met een capaciteit van 16 bedden. Patiënten worden geïncludeerd als ze 18 jaar of ouder zijn, een positieve test op SARS-CoV-2 hebben en ten minste 24 uur mechanische beademing nodig hebben in verband met respiratoire insufficiëntie bij COVID-19. Daarnaast dient er binnen 24 uur na intubatie met sevofluraan te worden gestart.

Exclusiecriteria zijn een bekende allergie voor gehalogeneerde anesthetica, bekende of vermoede gevoeligheid voor maligne hyperthermie, intracraniale hypertensie, ernstige leverfunctiestoornissen (serumbilirubinespiegel >42,8 tot 51,3 µg per liter), neutropenie (<0.5x10<sup>9</sup> neutrofielen per liter) of chemotherapie in de voorgaande maand. Overplaatsingen uit andere centra > 24 uur na intubatie worden geëxcludeerd en patiënten die binnen de eerste 2 dagen na intubatie naar een ander centrum worden uitgeplaatst, worden wegens loss to follow-up uitgesloten.

Demografische gegevens worden geëxtraheerd uit patiëntendossiers en respiratoire en hemodynamische parameters evenals laboratoriumresultaten en dosering van sedativa en vasoactieve middelen worden geregistreerd vanaf dag 0 (moment van intubatie) tot en met dag 5.

De Medisch Ethische Toetsingscommissie Brabant (METC Brabant) heeft het onderzoeksprotocol goedgekeurd (NW2020-100). Informed consent van de onderzoekspopulatie werd als niet noodzakelijk geacht door de medisch ethische toetsingscommissie Brabant, aangezien sedatie middels sevofluraan 'common practice' is op de IC van het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

## Behandeling

Dampvormig sevofluraan wordt toegediend door middel van de Sedaconda® ACD (Sedana Medical, Danderyd, Zweden). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een disposable verdamper die in het beademingscircuit van de patiënt wordt geïnstalleerd. End-tidal sevofluraan waarden worden gemeten door middel van een aparte monitor en resterend gas wordt weggevangen door een actief koolstoffilter te gebruiken volgens de instructies van de fabrikant. Remifentanil wordt tevens aan alle patiënten toegediend. Het sedatieniveau wordt vervolgd door middel van patiënt-ventilatorsynchronisatie en RASS-score, in combinatie met de concentratie sevofluraan eind-expiratoir (End-tital concentration, Fet-waarde). De dosering van sevofluraan wordt gestart met 5 ml/u en indien nodig aangepast, ten minste 15 minuten na de vorige aanpassing. In de groep die intraveneuze sedativa krijgt, wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van midazolam, propofol en remifentanil, volgens het lokaal geldende sedatieprotocol. Toewijzing aan sevofluraan of intraveneuze sedatie is gebaseerd op beschikbaarheid, waarbij patiënten worden toegewezen aan sevofluraan indien beschikbaar (vanwege een beperkt aantal geschikte monitoren). Alle patiënten krijgen drukgecontroleerde beademing met teugvolumes rond de 6 ml/kg ideaal lichaamsgewicht en waar mogelijk restrictieve vloeistoftherapie. Beademingsdoelen zijn een perifere zuurstofsaturatie van 88-92%, een plateaudruk lager dan 30 mbar en pH-waarden boven 7,20.

## Uitkomst

Het primaire doel van het onderzoek is de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio (P/F-ratio) op dag 2 na intubatie. Secundaire doelen die worden beoordeeld, zijn de gemiddelde P/F-ratio over de tijd van 5 dagen, IC-verblijfsduur (ICU-Length-of stay, ICU-LOS), aantal beademingsvrije dagen na 28 dagen (28 Ventilator Free Days, 28-VFD), aantal delirium- en comavrije dagen na 28 dagen (28 Delirium-Free and Coma-free Days, 28-DFD) en de mortaliteit na 28 dagen (28-day mortality, 28-DM).

De onderzoeksduur bedraagt 5 dagen. De follow-up van het onderzoek eindigt na 28 dagen.

## Statistische analyse

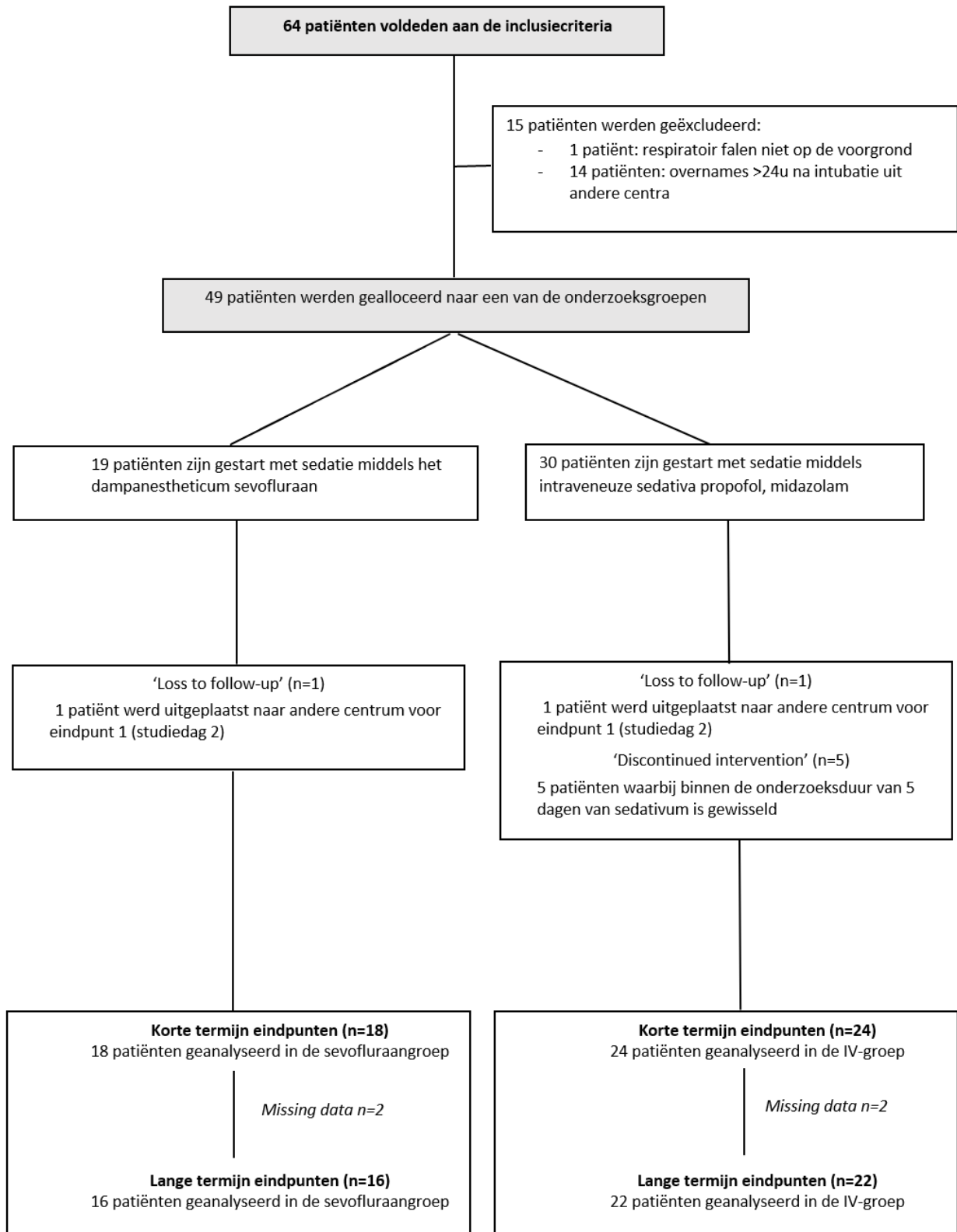
Demografische en klinische patiëntkenmerken worden aan de hand van beschrijvende statistiek in kaart gebracht. Continue variabelen worden bij normale verdeling weergegeven als gemiddelden (standaarddeviatie (SD)) en bij een niet-normale verdeling als mediaan (range). Categorische variabelen worden weergegeven als n (%). Door middel van de t-toets of Mann-Whitney-U test worden verschillen in continue variabelen geanalyseerd, afhankelijk van de verdeling van data. Het beloop van de P/F-ratio over de tijd van de twee groepen wordt bekeken door middel van repeated measures analysis of variance (RM-ANOVA). Verschillen tussen groepen wat betreft secundaire uitkomstmaten worden onderzocht met behulp van de Kruskal-Wallis test en Mann-Whitney-U test. Voor de statistische analyse wordt gebruik gemaakt van de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 25 (IBM, Armonk NY). Een p-waarde ≤0.05 wordt als statistisch significant beschouwd.

## Resultaten

### Basiskkenmerken

Per 1 januari 2021 is de studie officieel gestart, echter vanwege een vermoeden op oversterfte in de sevofluraangroep is de toediening van sevofluraan aan COVID-19 patiënten en dus ook de studie per 27 januari 2021 stopgezet. Hierop is besloten om ook patiënten in de analyse mee te nemen die voldaan hebben aan dezelfde inclusiecriteria vanaf 1 oktober 2020.

Van 1 oktober 2020 tot en met 27 januari 2021 werden in totaal 64 patiënten gescreend en 42 patiënten meegenomen in de analyse (18 in de sevofluraangroep versus 24 in de intraveneuze sedatiegroep) en gedurende 28 dagen gevolgd.



**Figuur 1.** Studie flowchart. In totaal zijn 42 patiënten meegenomen in de uiteindelijke analyse.

De basiskarakteristieken van de patiënten worden vermeld in [Tabel 1](#).

| <b>Tabel 1. Basiskarakteristieken van de patiënten</b> |                                       |                              |                 |
|--|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|
|  | <b>Sevofluraan Groep<br/>(n = 18)</b> | <b>IV Groep<br/>(n = 24)</b> | <b>P waarde</b> |
| Leeftijd in jaren                                      | 66 ± 6                                | 66 ± 7                       | 0.83            |
| Man, n (%)   | 14 (78)                               | 21 (88)                      | 0.43            |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>                     | 33.5 ± 5.5                            | 26.8 ± 2.6                   | <0.01           |
| APACHE IV score  | 79                                    | 69                           | 0.12            |
| Comorbiditeit, n (%)                                   |                                       |                              |                 |
| Vaatlijden   | 8 (44)                                | 11 (46)                      | 1.00            |
| Levercirrose   | 0 (0)                                 | 0 (0)                        |                 |
| Hypertensie  | 9 (50)                                | 5 (21)                       | 0.10            |
| Diabetes   | 6 (33)                                | 2 (8)                        | 0.06            |
| Dyslipidemie (of behandeling met statine)              | 3 (17)                                | 1 (3)                        | 0.30            |
| Chronische respiratoire aandoening                     | 2 (11)                                | 2 (8)                        | 1.00            |
| Chronisch nierfalen                                    | 1 (6)                                 | 2 (8)                        | 1.00            |
| Cognitieve stoornissen                                 | 2 (11)                                | 0 (0)                        | 0.18            |
| Immunologische ziekte                                  | 0 (0)                                 | 3 (13)                       | 0.25            |
| Overig   | 10 (56)                               | 14 (58)                      | 1.00            |
| Respiratoire parameters op T0                          |                                       |                              |                 |
| Geëxpireerd Vt, ml                                     | 466 ± 56                              | 534 ± 113                    | 0.02            |
| PEEP, mbar   | 12 [10-13]                            | 10 [10-12]                   | 0.34            |
| Pinsp, mbar  | 27 [25-30]                            | 26 [24-28]                   | 0.30            |
| Cdyn, ml/cm H <sub>2</sub> O                           | 31 [30-42]                            | 42 [32-53]                   | 0.03            |
| Raw, mbar · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup>          | 13.8 ± 3.2                            | 10.6 ± 2.3                   | 0.003           |
| FiO <sub>2</sub> , %                                   | 79 ± 16                               | 78 ± 13                      | 0.49            |
| Arteriële pH   | 7.29 ± 0.08                           | 7.37 ± 0.07                  | 0.003           |
| Ademhalingsfrequentie, min <sup>-1</sup>               | 19 ± 2.2                              | 19 ± 2.4                     | 0.32            |
| PaCO <sub>2</sub> , kPa                                | 6.9 ± 1.5                             | 5.6 ± 1.1                    | 0.004           |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -ratio, kPa         | 13.2 ± 0.8                            | 13.3 ± 0.8                   | 0.94            |
| Gemiddelde arteriële druk (MAP), mmHg                  | 79 [66-93]                            | 78 [72-92]                   | 0.47            |

Vt = teugvolume, PEEP = positieve eind-expiratoire druk, Pinsp = inspiratoire piekdruk, Cdyn = dynamische pulmonale compliantie, Raw = luchtwegweerstand, FiO<sub>2</sub> = geïnspireerde zuurstoffractie, PaCO<sub>2</sub> = arteriële koolzuurspanning, PaO<sub>2</sub> = arteriële zuurstofspanning. Data worden gepresenteerd als gemiddelde ± SD of mediaan [IQR] en zijn geanalyseerd met Student's *t* test of Mann-Whitney test, afhankelijk van de verdeling. Proporties tussen groepen zijn vergeleken middels semi-parametrische tests (chi-kwadraat test of Fisher exact test).

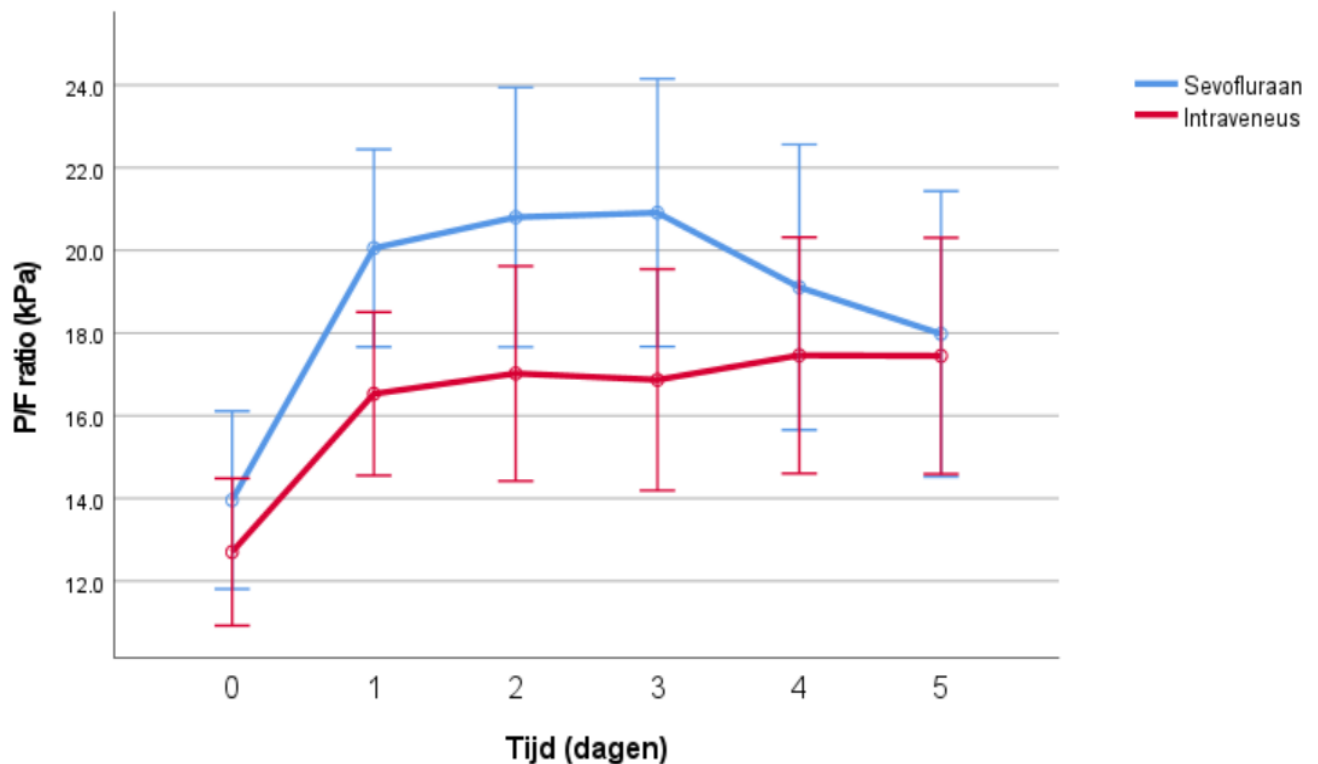
Zoals te zien is in Tabel 1, is de Body Mass Index (BMI) significant verschillend tussen de twee groepen. Tevens zijn er op de baseline verschillen in teugvolume,

dynamische compliantie, luchtwegweerstand, arteriële pH en arteriële CO<sub>2</sub> spanning.

### Effecten van geïnhaleerd sevofluraan op de oxygenatie

Op dag 2 was de P/F-ratio  $19,8 \pm 1,4$  kPa in de sevofluraangroep en  $17,8 \pm 0,9$  kPa in de intraveneuze

sedatiegroep ( $p = 0.37$ ). Er werd geen significant verschil over de tijd gevonden van dag 1 tot dag 6 ( $p = 0.56$ ), ook niet na correctie voor relevante covariaten ( $p = 0.06$ ). Zie figuur 2.



**Figuur 2:** Beloop P/F-ratio over de dagen met 95% CI, geanalyseerd door middel van repeated measures analyses of variance (RM-ANOVA), gecorrigeerd voor covariaten (BMI, teugvolume ( $V_t$ ), compliantie, weerstand, pH van arterieel bloedgas, arteriële koolzuurspanning ( $\text{PaCO}_2$ ) en buikligging).

### Effecten van geïnhaleerd sevofluraan op overige respiratoire parameters

In de sevofluraangroep was er sprake van een significant hogere  $\text{PaCO}_2$  op dag 0 tot en met dag 2 ( $p < 0.01$  op alle dagen) met daarbij een lagere pH ( $p < 0.005$  op alle dagen) dan in de intraveneuze sedatiegroep. Tevens was er sprake van een hogere luchtwegweerstand ( $p < 0.005$ ) op dag 0 tot en met 2. De positieve eind-expiratoire druk (PEEP) was op dag 2 hoger in de sevofluraangroep ( $p = 0.04$ ) en de inspiratoire druk ( $\text{Pinsp}$ ) was hoger op dag 1 en 2 (beide  $p < 0.001$ ), evenals de ademhalingsfrequentie ( $p = 0.004$  en  $p = 0.03$ ). Zie tabel 2.

### Effecten van geïnhaleerd sevofluraan op lange termijn eindpunten

De opnameduur op de IC (ICU-LOS) in de sevofluraangroep was 22 [10-29] dagen en in de intraveneuze sedatiegroep 14 [12-18] dagen ( $p = 0.36$ ). Er werden echter wel significante verschillen gevonden wat betreft 28-VFD en 28-DFD tussen de sevofluraangroep en de intraveneuze sedatiegroep (respectievelijk 0,5 vs. 3 dagen;  $p = 0.01$  en 1,5 vs. 7 dagen;  $p = 0.004$ ). Er werd geen significant verschil in 28 dagen mortaliteit gevonden. Zie ook tabel 3.

**Tabel 2.** Overige respiratoire parameters

|  | Sevofluraan Groep<br>(n = 18) | IV Groep<br>(n = 24) | P waarde |
|--|-------------------------------|----------------------|----------|
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -ratio, kPa |                               |                      |          |
| Dag 0  | 13.2 ± 3.2                    | 13.3 ± 3.6           | 0.94     |
| Dag 1  | 19.0 ± 4.3                    | 18.0 ± 5.0           | 0.45     |
| Dag 2  | 19.6 ± 5.3                    | 18.3 ± 4.1           | 0.37     |
| PaCO <sub>2</sub> , kPa                        |                               |                      |          |
| Dag 0  | 6.9 ± 1.5                     | 5.7 ± 1.1            | 0.004    |
| Dag 1  | 6.6 ± 1.2                     | 5.6 ± 0.9            | 0.008    |
| Dag 2  | 6.9 ± 1.2                     | 5.8 ± 0.8            | 0.007    |
| Arteriële pH                                   |                               |                      |          |
| Dag 0  | 7.29 ± 0.08                   | 7.37 ± 0.07          | 0.003    |
| Dag 1  | 7.30 ± 0.08                   | 7.39 ± 0.05          | <0.001   |
| Dag 2  | 7.33 ± 0.08                   | 7.41 ± 0.06          | <0.001   |
| Cdyn, ml/cmH <sub>2</sub> O                    |                               |                      |          |
| Dag 0  | 31 [30-42]                    | 43 [32-53]           | 0.03     |
| Dag 1  | 38 [34-51]                    | 40 [37-50]           | 0.49     |
| Dag 2  | 45 [33-55]                    | 52 [41-77]           | 0.09     |
| Raw, mbar · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup>  |                               |                      |          |
| Dag 0  | 13.8 ± 3.2                    | 10.4 ± 2.5           | 0.003    |
| Dag 1  | 14.8 ± 4.2                    | 10.6 ± 2.1           | <0.001   |
| Dag 2  | 15.2 ± 5.7                    | 10.4 ± 2.2           | <0.001   |
| PEEP, mbar                                     |                               |                      |          |
| Dag 0  | 12 ± 2                        | 11 ± 2               | 0.34     |
| Dag 1  | 12 ± 1                        | 11 ± 2               | 0.10     |
| Dag 2  | 12 ± 1                        | 11 ± 2               | 0.04     |
| Pinsp, mbar                                    |                               |                      |          |
| Dag 0  | 27 [25-30]                    | 26 [24-28]           | 0.30     |
| Dag 1  | 28 [28-30]                    | 24 [24-26]           | <0.001   |
| Dag 2  | 28 [27-30]                    | 24 [23-25]           | <0.001   |
| Vt, ml   |                               |                      |          |
| Dag 0  | 460 [430-500]                 | 505 [468-569]        | 0.02     |
| Dag 1  | 488 [439-544]                 | 539 [471-593]        | 0.29     |
| Dag 2  | 512 [415-572]                 | 557 [502-668]        | 0.06     |
| Ademhalingsfrequentie, min <sup>-1</sup>       |                               |                      |          |
| Dag 0  | 19 ± 2                        | 19 ± 3               | 0.32     |
| Dag 1  | 22 ± 3                        | 19 ± 3               | 0.004    |
| Dag 2  | 23 ± 3                        | 20 ± 5               | 0.03     |

Vt = teugvolume, PEEP = positieve eind-expiratoire druk, Pinsp = inspiratoire piekdruk, Cdyn = dynamische pulmonale compliantie, Raw = luchtwegweerstand, FiO<sub>2</sub> = geïnspireerde zuurstoffractie, PaCO<sub>2</sub> = arteriële koolzuurspanning, PaO<sub>2</sub> = arteriële zuurstofspanning. Data zijn gepresenteerd als gemiddelde ± SD of mediaan [IQR] en zijn geanalyseerd middels Kruskal-Wallis test.

**Tabel 3.** Lange termijn eindpunten

|         | Sevofluraan Groep<br>(n= 16) | IV Groep<br>(n= 22) | P waarde |
|---------|------------------------------|---------------------|----------|
| ICU-LOS | 22 [10-29]                   | 14 [12-18]          | 0.36     |
| 28-VFD  | 0,5 [0-3,5]                  | 3 [1-19]            | 0.01     |
| 28-DFD  | 1,5 [0,25-3,5]               | 7 [3,5-20,5]        | 0.004    |
| 28-DM   | 10 (62,5%)                   | 10 (45%)            | 0.34     |

ICU-LOS = aantal opnamedagen op de IC; 28-VFD = aantal beademingsvrije dagen in 28 dagen sinds opname; 28-DFD = aantal deliervrije dagen in 28 dagen sinds opname; 28-DM = aantal patiënten dat overlijdt in 28 dagen sinds opname. Data worden gepresenteerd als mediaan [IQR] gezien niet-normale verdeling.

## Discussie

Deze cohortstudie toont, ook na correctie voor relevante covariaten, geen significante verschillen in P/F-ratio bij gebruik van sevofluraan ten opzichte van intraveneuze anesthetica bij COVID-19 patiënten met respiratoire insufficiëntie. Er werd wel een neiging naar een significant verschil waargenomen op dag 2, wat in overeenstemming is met Jabaudon et al. (2017). Dit effect werd op de overige studiedagen niet waargenomen.

Dit single center cohortonderzoek is een van de eerste klinische onderzoeken waarbij de effecten van sedatie middels geïnhaled sevofluraan zijn geëvalueerd bij de COVID-19 patiënt. Er is hierbij uitgegaan van de verschillende wetenschappelijke inzichten die de werkzaamheid en veiligheid van vluchtige anesthetica zoals sevofluraan bij Intensive Care patiënten ondersteunen (Bisbal et al., 2011; Perbet et al., 2014; Soukup 2012).

### Effecten van geïnhaled sevofluraan op de oxygenatie

In deze studie werd een neiging naar een verschil in P/F-ratio gezien op dag 2, echter werd dit effect op dag 5 niet meer waargenomen. Hypothetisch zou dit kunnen betekenen dat sevofluraan enkel effectief is in de vroege fase van ARDS, ofwel de exsudatieve fase. Deze fase kenmerkt zich door inflammatie en diffuus letsel van het alveolo-capillaire membraan en dit is juist waar volgens literatuur sevofluraan een gunstig effect zou kunnen hebben (O’Gara & Talmor, 2016). De daaropvolgende fasen met bijbehorende pathofysiologische kenmerken zorgen mogelijk voor een verminderde effectiviteit dan wel een tegengesteld effect van de potentieel gunstige therapeutische effecten van sevofluraan.

Sommige patiënten met COVID-19-pneumonie vertonen daarnaast, ondanks ze voldoen aan de Berlin-criteria van ARDS (The Berlin Definition, 2012), een atypische vorm van het ziektebeeld. Het belangrijkste kenmerk dat wordt waargenomen is een dissociatie tussen een relatief normaal gebleven longmechanica en de ernst van hypoxemie. Een mogelijke verklaring voor dergelijke ernstige hypoxemie die optreedt in compliante longen is een verlies van longperfusieregulatie en hypoxische vasoconstrictie (Gattinoni et al., 2020).

Bij ernstig zieke COVID-19 patiënten wordt tevens vaak een protrombotische coagulopathie gevonden (Wang et al., 2020). Dit lijkt meer consistent met een vasculaire occlusieve etiologie van respiratoire insufficiëntie in plaats van de meer klassieke bevindingen van ARDS.

Mogelijk dat deze afwijkende pathofysiologische mechanismen ertoe geleid hebben dat er geen duidelijk effect van sevofluraan op de oxygenatie werd gevonden.

### Effecten van geïnhaled sevofluraan op overige respiratoire parameters

In tegenstelling tot eerdere klinische gegevens werd bij een aantal patiënten wel hypercapnische acidose met kleine teugvolumina en verhoogde luchtwegweerstand waargenomen. Deze veranderingen kunnen gedeeltelijk verklaard worden door de bijkomende instrumentele dode ruimte door de Sedaconda® ACD. Om deze reden is er waar mogelijk overgestapt op de Sedaconda® ACD-S (dode ruimte 50 ml in plaats van 100 ml). Anderzijds heeft sevofluraan een vasodilaterend effect, wat leidt tot het opheffen van de hypoxische vasoconstrictie, ook een mogelijk effect op de shuntfractie. Meer onderzoek naar het exacte mechanisme is gerechtvaardigd.



## **Effecten van geïnhaled sevofluraan op lange termijn eindpunten**

In deze studie is er sprake van een significant langere beademings- en delierduur bij patiënten die met sevofluraan geseedeerd werden. Deze verschillen werden in eerdere literatuur niet geobserveerd.

Allereerst kan de oorzaak hiervan worden gezocht in de behandelde populatie/case-mix. In vergelijking met eerdere literatuur lijkt het erop dat de COVID-19 patiënten uit onze studie een slechtere uitgangspositie hadden, kijkend naar de SAPS II/ APACHE IV score.

Bovendien is in de analyse van onze studie niet gecorrigeerd voor mogelijk relevante covariaten bij de secundaire eindpunten. Na 5 dagen werd er namelijk regelmatig veranderd van type sedativum wat maakt dat dit mogelijk ook van invloed is geweest op de uitkomsten.

Tevens was er in onze studie sprake van langdurige sedatie (>48u) met geïnhaled sevofluraan met een mediane duur van 118 uur [IQR 41-195], daar waar in eerdere studies alleen de eerste 48 uur sevofluraan werd toegediend. Mogelijk dat dit van invloed is geweest op de lange termijn uitkomsten welke eerder niet zijn geobserveerd. Toekomstige onderzoeken met onder andere meting van metaboliëten zouden hier meer inzicht in kunnen geven.

Tenslotte kan in algemene zin worden afgevraagd in hoeverre COVID-19 ARDS kan worden vergeleken met het klassieke beeld van ARDS. Recente literatuur suggereert dat COVID-19 ARDS belangrijke overeenkomsten, maar ook verschillen heeft in vergelijking met andere pathogene gemedieerde oorzaken van ARDS (Bain et al., 2021; Gattioni et al., 2020).

## **Beperkingen & aanbevelingen**

Deze studie kent enkele beperkingen.

Ten eerste was de opzet single-center en vond toewijzing van patiënten plaats op basis van beschikbaarheid van apparatuur en niet middels randomisatie. Dit introduceert potentiële selectiebias, echter is hier bij de analyses voor gecorrigeerd.

Tevens is de opzet, met gedeeltelijk prospectief en gedeeltelijk retrospectief geïncludeerde patiënten, een oorzaak voor mogelijke selectiebias. Analyse laat echter zien dat er geen significante verschillen waren tussen retrospectief en prospectief geïncludeerde patiënten met betrekking tot baseline gegevens.

Ten tweede was de onderzoeksduur kort en was onderzoekspopulatie relatief klein. Vanwege een vermoeden

op oversterfte in de sevofluraangroep is de toediening van sevofluraan aan COVID-19 patiënten en dus ook de studie vroegtijdig stopgezet. Hierdoor zijn onze onderzoeksduur en -populatie beperkt gebleven.

Ten derde zijn ten tijde van het onderzoek verschillende gasmonitoren gebruikt, te weten: Draeger Vamos®, Stand-alone, GE®-gasmonitoren en Philips® gasmonitoren. De gasmonitoren van verschillende leveranciers zijn echter op eenzelfde wijze gekalibreerd en geconfigureerd, waardoor dit naar alle waarschijnlijkheid geen invloed heeft gehad op de uitkomsten.

Daarnaast was er een tekort aan bepaalde single-use onderdelen voor de Sedaconda® ACD. Dit resulteerde in het gebruik van verschillende filters (ACD-L 100 ml, ACD-S 50 ml). Het is aannemelijk dat dit van invloed is geweest op de hoeveelheid instrumentele dode ruimte.

Om beter inzicht te krijgen in de werking van sevofluraan bij patiënten die invasief beademd worden in verband met COVID-19, worden er met het oog op de beperkingen van deze studie de volgende aanbevelingen gedaan.

Allereerst zijn toekomstige multicenter gerandomiseerde onderzoeken nodig om onze bevindingen over de haalbaarheid en veiligheid van sevofluraan, toegediend via de Sedaconda® ACD, bij patiënten met COVID-19 te bevestigen. Daarnaast kan verdere analyse van de dataset uitwijzen of er in de subgroepen nog verschillen te zien zijn ten aanzien van de effectiviteit. Zo kan er onder meer gekeken worden naar de verschillende fenotypes van COVID-19 pneumonie, zoals beschreven door Gattinoni et al. (2020). Tevens is het interessant om nog na te gaan wat het effect is op onder andere de vasopressie behoefte en de cumulatieve dosering analgetica en spierrelaxantia.

Tenslotte is het wenselijk om de basismechanismen van sevofluraan in humane studies te doorgronden. Een belangrijk aspect hierin is alveolair oedeem, daar sevofluraan door zijn mogelijk anti-inflammatoire werking, het oedeem kan doen verminderen. Door middel van metingen van de extravasculaire longwaterindex (ELWI) en de pulmonale vasculaire permeabiliteitsindex (PVPI) bij ARDS-patiënten zou duidelijk kunnen worden of sevofluraan dit zou kunnen verwezenlijken.

## Conclusie

Concluderend leidt gebruik van sevofluraan niet tot verbetering van de P/F-ratio bij patiënten die invasief beademd worden in verband met COVID-19, ten opzichte van intraveneuze sedatie. Tevens was er in ons cohort sprake van

een langere beademings- en delierduur bij patiënten die sevofluraan ontvingen. Meer onderzoek is nodig om de precieze rol van sevofluraan bij beademde COVID-19 patiënten te onderzoeken.

---

## Literatuur

- ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, *307*(23), 2526–2533.
- Bain, W., Yang, H., Shah, F. A., Suber, T., Drohan, C., Al-Yousif, N., DeSensi, R. S., Bensen, N., Schaefer, C., Rosborough, B. R., Somasundaram, A., Workman, C. J., Lampenfeld, C., Cillo, A. R., Cardello, C., Shan, F., Bruno, T. C., Vignali, D., Ray, P., Ray, A., Kitsios, G. D. (2021). COVID-19 versus Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison of Demographics, Physiologic Parameters, Inflammatory Biomarkers, and Clinical Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*, *18*(7), 1202–1210.
- Banks, W. A., Kastin, A. J., & Gutierrez, E. G. (1994). Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neuroscience letters*, *179*(1-2), 53–56.
- Batah, S. S., & Fabro, A. T. (2021). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory medicine*, *176*, 106239.
- Bisbal, M., Arnal, J. M., Passelac, A., Sallée, M., Demory, D., Donati, S. Y., Granier, I., Corno, G., & Durand-Gassel, J. (2011). Efficacy, safety and cost of sedation with sevoflurane in intensive care unit. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, *30*(4), 335–341.
- Burki T. (2020). The origin of SARS-CoV-2. *The Lancet. Infectious diseases*, *20*(9), 1018–1019.
- Ferrando, C., Aguilar, G., Piqueras, L., Soro, M., Moreno, J., & Belda, F. J. (2013). Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *European journal of anaesthesiology*, *30*(8), 455–463.
- Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., & Camporota, L. (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive care medicine*, *46*(6), 1099–1102.
- Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., Rossi, S., & Chiumello, D. (2020). COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *201*(10), 1299–1300.
- Gibson, P. G., Qin, L., & Puah, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *The Medical journal of Australia*, *213*(2), 54–56.e1.
- Grifoni, E., Valoriani, A., Cei, F., Lamanna, R., Gelli, A., Ciambotti, B., Vannucchi, V., Moroni, F., Pelagatti, L., Tarquini, R., Landini, G., Vanni, S., & Masotti, L. (2020). Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *The Journal of infection*, *81*(3), 452–482.
- Hanidziar, D., & Bittner, E. A. (2020). Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. *Anesthesia and analgesia*, *131*(1), e40–e41.
- Jabaudon, M., Boucher, P., Imhoff, E., Chabanne, R., Faure, J. S., Roszyk, L., Thibault, S., Blondonnet, R., Clairefond, G., Guérin, R., Perbet, S., Cayot, S., Godet, T., Pereira, B., Sapin, V., Bazin, J. E., Futier, E., & Constantin, J. M. (2017). Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *195*(6), 792–800.
- Jerath, A., Ferguson, N. D., & Cuthbertson, B. (2020). Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive care medicine*, *46*(8), 1563–1566.
- Jerath, A., Parotto, M., Wasowicz, M., & Ferguson, N. D. (2016). Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *193*(11), 1202–1212.
- Kellner, P., Müller, M., Piegeler, T., Eugster, P., Booy, C., Schläpfer, M., & Beck-Schimmer, B. (2017). Sevoflurane Abolishes Oxygenation Impairment in a Long-Term Rat Model of Acute Lung Injury. *Anesthesia and analgesia*, *124*(1), 194–203.

Mesnil, M., Capdevila, X., Bringuier, S., Trine, P. O., Falquet, Y., Charbit, J., Roustan, J. P., Chanques, G., & Jaber, S. (2011). Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive care medicine*, 37(6), 933–941.

O'Gara, B., & Talmor, D. (2016). Lung protective properties of the volatile anesthetics. *Intensive care medicine*, 42(9), 1487–1489.

Perbet, S., Bourdeaux, D., Sautou, V., Pereira, B., Chabanne, R., Constantin, J. M., Chopineau, J., & Bazin, J. E. (2014). A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva anesthesiologica*, 80(6), 655–665.

Richtlijn NVIC (2013). Analgesie en sedatie voor volwassenen patiënten op de IC.

<https://nvic.nl/richtlijnen/analgesie-en-sedatie-voor-volwassen-pati%C3%ABnten-op-de-ic-2013>

Situatierapport van de WHO Coronavirus 2019 (COVID-19) -93.

[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2)

Soukup, J., Selle, A., Wienke, A., Steighardt, J., Wagner, N. M., & Kellner, P. (2012). Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13, 135.

Strosing, K. M., Faller, S., Gyllenram, V., Engelstaedter, H., Buerkle, H., Spassov, S., & Hoetzel, A. (2016). Inhaled Anesthetics Exert Different Protective Properties in a Mouse Model of Ventilator-Induced Lung Injury. *Anesthesia and analgesia*, 123(1), 143–151.

Suleiman, A., Quaswal, A. B., Alnouti, M., Yousef, M., Suleiman, B., Jarbeh, M., Alshawebkeh, G., Bsisu, I., Santarisi, A., Ababneh, M. (2021). Sedating Mechanically Ventilated COVID-19 Patients with Volatile Anesthetics: Insights on the Last-Minute Potential Weapons. *Scientia Pharmaceutica*. 89.6

Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E. E., McIntyre, R. C., Moore, P. K., Veress, L. A., Yaffe, M. B., Moore, H. B., & Barrett, C. D. (2020). Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1752–1755.

Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2001). Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(6), 1376–1383.

# Bijlage I

## Rol van de Intensive Care Practitioner, uitstroomprofiel Ventilation Practitioner

De Ventilation Practitioner bezit ten opzichte van de Intensive Care Verpleegkundige aanvullende én specifieke kennis op het gebied van de ventilatie. Vanuit deze specifieke kennis is de Ventilation Practitioner een belangrijke schakel tussen het verpleegkundig- en het medische domein.

Op de Intensive Care van het Jeroen Bosch Ziekenhuis zijn in 2005 de eerste twee IC-verpleegkundigen bij Care Training Group (CTG) gestart. Na diplomering is de functie in de praktijk helaas niet van de grond gekomen met als hoofdoorzaak onvoldoende draagvlak bij zowel de medici als het verpleegkundig team. Beide Ventilation Practitioners zijn nu ook niet meer werkzaam op de Intensive Care-afdeling, maar zijn momenteel in de medische industrie werkzaam.

De combinatie van het feit dat het merendeel van de vakgroep nu open staat voor de ontwikkeling van de Intensive Care Verpleegkundige en de verandering van de verpleegkundige vervolgopleiding die zich steeds meer richt op werkplekleren, maakt dat na 15 jaar is besloten om opnieuw een Ventilation Practitioner op te leiden.

### Gewenste positie Intensive Care Practitioner

Mijn gewenste positie is een positie waarin ik een bijdrage kan leveren aan het zorginhoudelijk beleid t.a.v. beademing op de afdeling en kan zorgen voor deskundigheidsbevordering van het personeel op de IC, met als uiteindelijke doel het verhogen van de kwaliteit van zorg op het gebied van beademen.

Streven is dan ook dat de herintreding van de Ventilation Practitioner op de afdeling succesvol verloopt en als meerwaarde binnen het team wordt erkend.

### Gewenste situatie 1 jaar

#### Draagvlak

Allereerst is het van groot belang dat er draagvlak is om deze functie opnieuw op de afdeling te introduceren. In tegenstelling tot eerder is er vanuit de vakgroep intensivisten draagvlak ontstaan nadat de functie en met name de meerwaarde van deze functie kenbaar is gemaakt aan het team. Door transparant, laagdrempelig benaderbaar te zijn en rekening te houden met ieders belangen en motivatie, tracht ik dit draagvlak de komende tijd nog verder te vergroten.

#### Deskundigheidsbevordering

De komende tijd zal ik in mijn rol als Ventilation Practitioner de deskundigheid van studenten, collega's en andere betrokkenen bevorderen door middel van het aanbieden van scholing/consultancy/bedside teaching op het gebied van respiratie en beademing. Ik zal hierbij fungeren als aanspreekpunt op het gebied ventilatie en beademing, ondersteunen bij vraagstukken en begeleiden van collega's.

In het kader van de deskundigheidsbevordering van de Ventilation Practitioner zelf zal ik vakliteratuur bijhouden, netwerken, scholingen volgen en bezoeken brengen aan relevante symposia/congressen.

#### Innovatie

Gezien de nieuwe inzichten op beademingsgebied, is er na overleg in de vakgroep besloten om de PulmoVista® aan te schaffen waarmee geavanceerde metingen kunnen worden verricht welke kunnen helpen bij het optimaliseren en individualiseren van de beademingsstrategie aan het bed. De komende tijd zal ik mij bezighouden met de implementatie hiervan. Allereerst zal ik mij goed verdiepen in 'elektrische impedantietomografie' en 'transpulmonaal druk' en zal ik gebruik maken van mijn netwerk om navraag te doen over eventueel reeds beschikbare ervaringen. Vervolgens zal ik een duidelijk protocol opstellen, en samen met een dedicated team ervaring gaan opdoen om hier uiteindelijk kundig mee/in te worden.

Daarnaast zal ik het project 'Spreken aan de beademing middels de PMV' nog verder uitrollen zodat deze nieuwe werkwijze structureel wordt ingezet waar mogelijk in de zorg voor de wakkere beademde IC-patiënt met een tracheacanule.

Tenslotte lopen er nog overige projecten, waar ik in overeenstemming met de vakgroep, graag mee aan de slag wil gaan. Te denken valt aan het opstellen van weaningschema's, het introduceren van Treshold IMT/PEP bij complexe weaningspatiënten etc.

### Best practice

Door het lezen van vakliteratuur, het initiëren van en/of deelnemen aan klinisch wetenschappelijk onderzoek op micro-, meso- en/of macro niveau, zal ik continue op zoek te zijn naar vernieuwende initiatieven die een bijdrage kunnen leveren aan kwalitatief goede zorg.

### **Gewenste situatie 3 jaar**

#### Ziekenhuisbrede functie

Het is wenselijk dat er in de komende jaren meer Ventilation Practitioners vanuit onze eigen afdeling opgeleid zullen worden, om zo gemakkelijker taken te kunnen verdelen en te continueren. Uiteindelijke streven is dat er dagelijks een VP'er op de afdeling aanwezig is om de functie structureel invulling, vorm en structuur te kunnen geven. Op deze manier kunnen uiteindelijk ook ziekenhuisbrede zaken opgepakt worden, zoals bijvoorbeeld het canule team maar ook overige respiratoire vraagstukken vanuit verpleegafdelingen of het leerhuis.

### Visie & missie

#### ***Visie: "stilstaan is achteruitgaan".***

Met onder andere de lessen van het beademen van COVID-19-patiënten kan, met behulp van de expertise van de Ventilation Practitioner, de zorg voor de beademingspatiënt worden verbeterd.

Diverse ontwikkelingen, waaronder ook op beademingsgebied, zijn door de corona pandemie in een stroomversnelling gekomen. Onder meer is het belang van individuele beademingswijze bevestigd en het inzicht dat het invasief beademen van respiratoir insufficiënte patiënten voortdurend koorddans is. Ik ben ervan overtuigd dat het hierbij belangrijk is dat de beademingsmachines heel nauwkeurig worden ingesteld op basis van de individuele ademmechanica.

#### ***Missie: "professionals met elkaar verbinden om te excelleren in de zorg voor de beademde patiënt".***

Met de kennis en expertise de deskundigheid van het team op het gebied van beademing naar een hoger level tillen. Concreet houdt dit onder andere in; ontwikkelen van lesmateriaal en geven van scholingen, maken en herzien van richtlijnen en protocollen, begeleiden bij aanschaf van nieuwe beademingsgerelateerde machines, adviseren van respiratiematerialen, deelnemen aan en initiëren van afdeling overstijgende commissies zoals bijvoorbeeld een canuleteam.

Op deze wijze zal tevens de continuïteit van de processen omtrent respiratie en beademing worden gewaarborgd.