

Leidraad niet-invasieve ademhalingsondersteuning op de verpleegafdeling bij acuut respiratoir falen ten gevolge van COVID-19

Versie 2.0, juni 2021



Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	3
Disclaimer	4
Introductie	5
Wijzigingen in versie 2.0.....	6
Overwegingen en aanbevelingen	7
Afbakening van het kader voor deze leidraad	7
<i>Algemene aanbevelingen</i>	8
Deelvraag-1.1: Wanneer is nasale high flow therapie (HFNC) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 verantwoord te gebruiken in plaats van direct starten met invasieve beademing?	11
Deelvraag-1.2: Wanneer is nasale high flow therapie (HFNC) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing?	13
Deelvraag-2.1: Wanneer is continuous positive airway pressure (CPAP) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 verantwoord te gebruiken in plaats van direct starten met invasieve beademing?	13
Deelvraag-2.2: Wanneer is continuous positive airway pressure (CPAP) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing?	15
Deelvraag-3.1: Wanneer is niet-invasieve ventilatie (NIV) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 verantwoord te gebruiken in plaats van direct starten met invasieve beademing?	15
Deelvraag-3.2: Wanneer is niet-invasieve ventilatie (NIV) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing?	18
Bijlage 1. Review naar gebruik van niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij acuut respiratoir falen ten gevolge van COVID-19	20
Kennislacunes.....	27
Literatuur	28
Evidence table.....	30
Risk of bias table	35
Literature search strategy	38
Afkortingen	45

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Drs. M.R. Groenendijk, longarts-intensivist, NVALT, voorzitter
- Dr. M.L. Duiverman, longarts, NVALT
- Dr. L.M. van den Toorn, longarts, NVALT
- Prof. dr. J.G. van der Hoeven, internist-intensivist, NVIC
- Prof. dr. L.M.A. Heunks, longarts-intensivist, NVIC
- Drs. N.H.T. Voesten, anesthesioloog-intensivist, NVA
- Dr. P.W.B. Nanayakkara, internist, NIV
- Drs. A.J. Meinders, internist-intensivist, NIV

Bij het opstellen van dit document hebben de volgende partijen op enig moment input geleverd:

- NIV
- NVA
- NVALT
- NVIC
- NVKF
- NVZA
- expertiseteam behandeling COVID-19

Met ondersteuning van

- Drs. I. van Dusseldorp, senior literatuurspecialist, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Mw. Drs. N. Verheijen, senior-adviseur en longarts, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dhr. Ir. T.A. van Barneveld, directeur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Disclaimer

Algemeen

De werkgroep, bestaande uit een afvaardiging vanuit de NVALT, NVIC, NVA en NIV, heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van deze leidraad. Desondanks accepteert zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van deze leidraad.

Copyright

De in deze leidraad getoonde informatie is gezamenlijk eigendom van de makers. Informatie uit de leidraad mag, ongeacht de verschijningsvorm, niet worden gewijzigd, gereproduceerd of gedistribueerd, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de makers.

Looptijd

De leidraad is geldig vanaf 29 juni 2021.

De leidraad kan tussentijds worden bijgewerkt en/of gewijzigd. De meest actuele versie is de versie die staat op de website van de Federatie Medisch Specialisten.

Introductie

Probleembeschrijving

Vanuit de NVALT bestaat behoefte aan een kader waarbinnen vormen van niet-invasieve ademhalingsondersteuning, te weten 'high flow nasal cannula' (HFNC), continuous positive airway pressure (CPAP) en niet-invasieve ventilatie (NIV), voor patiënten met COVID-19 kunnen worden gebruikt alsook voor de plaats in het ziekenhuis waar deze kunnen worden toegepast. Veel longartsen zijn bekend met gebruik van niet-invasieve ademhalingsondersteuning buiten de intensive care. Gebruik hiervan kan, in een geselecteerde groep patiënten, bijdragen aan het verbeteren van kwaliteit van zorg voor COVID-19-patiënten.

Totstandkoming leidraad niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij COVID-19

Voor dit standpunt is een systematische literatuursearch uitgevoerd. Vanwege de beperkte literatuur, is het standpunt met name gebaseerd op theoretische overwegingen van de werkgroep. De werkgroep heeft de overwegingen beschreven vanuit de huidige kennis over het niet-invasieve vormen van ademhalingsondersteuning bij MERS, SARS en COVID-19. Aanvullend zijn ervaringen meegenomen met gebruik van genoemde vormen van ademhalingsondersteuning in het algemeen en bij COPD in het bijzonder. Deze versie betreft een update van de eerste versie uit oktober 2020.

Wijzigingen in versie 2.0

In het literatuuroverzicht werden 2 publicaties toegevoegd. Er werden, op basis van deze publicaties, geen wijzigingen doorgevoerd in overwegingen en aanbevelingen.

In de eerste maanden van de COVID-19 epidemie is er systematisch gezocht naar literatuur over COVID-19, SARS en MERS. Na 1-7-2020 werd alleen gezocht op literatuur over COVID-19.

Overwegingen en aanbevelingen

Er is een review uitgevoerd naar de effectiviteit van niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij SARS, MERS en COVID-19 (zie bijlage 1). Op basis van een zeer klein aantal studies kan geen goede uitspraak worden gedaan over gebruik van niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij patiënten die zijn opgenomen met een acuut respiratoire insufficiëntie bij COVID-19. De literatuur over niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij coronavirussen en in het bijzonder bij COVID-19 is zeer beperkt.

Afbakening van het kader voor deze leidraad

Met niet-invasieve ademhalingsondersteuning wordt bedoeld: behandeling met NIV, CPAP of HFNC. Conventionele zuurstoftherapie valt buiten het kader van deze leidraad. Deze leidraad beoogt een handreiking te geven voor behandeling van COVID-19 patiënten bij wie overwogen wordt een behandeling te starten met niet-invasieve ademhalingsondersteuning buiten de intensive care.

Allereerst is het de vraag waar in het ziekenhuis de patiënt met niet-invasieve ademhalingsondersteuning behandeld kan worden. Bij behandeling met niet-invasieve ademhalingsondersteuning moet niet de plaats in het ziekenhuis, maar het kunnen voldoen aan de in deze leidraad beschreven voorwaarden (zie pagina 8, aanbeveling 1) leidend zijn. De mogelijkheden om niet-invasieve ademhalingsondersteuning op een andere plaats dan de intensive care te realiseren zullen per ziekenhuis verschillen. Met de aanbevelingen in deze tekst zal op ziekenhuisniveau besloten moeten worden hoe en op welke plek deze zorg wordt ingericht. Voor alle vormen van ademhalingsondersteuning is in ieder geval een voorwaarde, dat er sprake is van voldoende geschoold en voldoende ervaren personeel. Dit betekent, net als in andere situaties met voorbehouden handelingen, dat men scholing heeft gevolgd en dat er toetsing heeft plaatsgevonden door de inhoudelijk verantwoordelijke opleider. Daarnaast moeten er periodiek mogelijkheden zijn voor herscholing. Tenslotte is het een voorwaarde dat behandeling plaatsvindt in een veilige ruimte met veilige apparatuur. Met name brandveiligheid is een aandachtspunt als er met hoge doseringen zuurstof wordt gewerkt. Tenslotte is het een algemene voorwaarde dat een patiënt alleen kan worden opgenomen als er mogelijkheden zijn voor (cohort-)isolatie en als er voldoende beschermingsmaterialen zijn voor personeel.

Ten tweede is het belangrijk te realiseren, dat niet elke COVID-19 patiënt met respiratoire insufficiëntie geschikt zal zijn voor een proefbehandeling met een vorm van niet-invasieve ademhalingsondersteuning. Bovendien kan sprake zijn van co-morbiditeit of falen van meerdere orgaansystemen waardoor niet-invasieve ademhalingsondersteuning niet geïndiceerd is. De werkgroep adviseert om, in overleg met een intensivist, **direct invasieve beademing** te overwegen bij patiënten met een beleid zonder behandelrestricties en:

- een pH < 7,35
- stoppen met ademen
- een verminderd bewustzijn (EMV<10)
- aspiratie
- overmatige sputumproductie
- ernstige hemodynamische instabiliteit
- levensbedreigende hypoxemie
- afwezigheid van hoest- en/of slikreflexen

In het kader van COVID-19 is het extra belangrijk op tijd te onderkennen dat een patiënt respiratoir verslechtert, zodat deze, indien nodig, onder gecontroleerde omstandigheden geïntubeerd kan worden. Een spoedintubatie kan nadelig zijn voor de prognose van de patiënt, en kan mogelijk ook leiden tot een verhoogd infectierisico met COVID-19 voor het personeel. De werkgroep adviseert daarom om een intensivist te consulteren voor overleg omtrent vervolgbeleid indien sprake is van een of meer van de volgende criteria:

- tachypneu > 25/min
- gebruik van hulpademhalingsspieren
- een $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ (60mmHg) of een perifere saturatie <92%, ondanks een optimale zuurstofsuppletie of, bij gebruik van HFNC, een flow van 40L/min of een FiO_2 van $\geq 60\%$

In onderling overleg kan worden besloten tot continueren van het gevoerde beleid, danwel tot een intensievere monitoring op een intensive care met of zonder invasieve beademing.

Tenslotte is de werkgroep van mening dat patiënten met een palliatief beleid t.a.v. COVID-behandeling niet in aanmerking komen voor niet-invasieve ademhalingsondersteuning. Met een palliatief beleid wordt bedoeld: behandeling enkel nog gericht op comfort, zonder kans op genezing. Op welke manier deze patiëntengroep het best begeleid kan worden valt buiten het bestek van deze leidraad. Samengevat worden dus 3 groepen patiënten met COVID-19 onderscheiden:

- a. patiënten met een “volledig beleid”, d.w.z. een beleid zonder behandelrestricties.
- b. patiënten die niet meer in aanmerking komen voor invasieve beademing, maar nog wel een beleid hebben gericht op curatie. Deze patiënten kunnen mogelijk profiteren van niet-invasieve ademhalingsondersteuning.
- c. patiënten met een palliatief beleid, gericht op comfort en zonder kans op genezing van COVID-19. Zoals boven beschreven valt deze laatste patiëntengroep buiten het kader van deze leidraad.

Algemene aanbevelingen

1. Start niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij COVID-19-patiënten op een verpleegafdeling alleen als:
 - er voldoende ervaren en geschoold personeel beschikbaar is
 - er voldaan kan worden aan de voorwaarden van monitoring zoals beschreven bij de afzonderlijke vormen van ademhalingsondersteuning
 - de patiënt kan worden opgenomen in (cohort)-isolatie en er voldoende beschermingsmaterialen voor het personeel beschikbaar zijn ([LEIDRAAD Medische procedures die een infectieuze aerosol genereren \(IAGP\) met SARS-CoV-2](#))
2. Contra-indicaties voor niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij patiënten met een volledig beleid en een of meer van de volgende kenmerken zijn:
 - een $\text{pH} < 7,30$
 - stoppen met ademen
 - een verminderd bewustzijn ($\text{EMV} < 10$)
 - psychomotore onrust
 - aspiratie
 - overmatige sputumproductie
 - ernstige hemodynamische instabiliteit
 - levensbedreigende hypoxemie
 - afwezigheid van hoest- en/of slikreflex

3. overweeg overleg met een intensivist t.a.v. het vervolgbeleid bij COVID-19-patiënten met een volledig beleid en een van de volgende kenmerken:

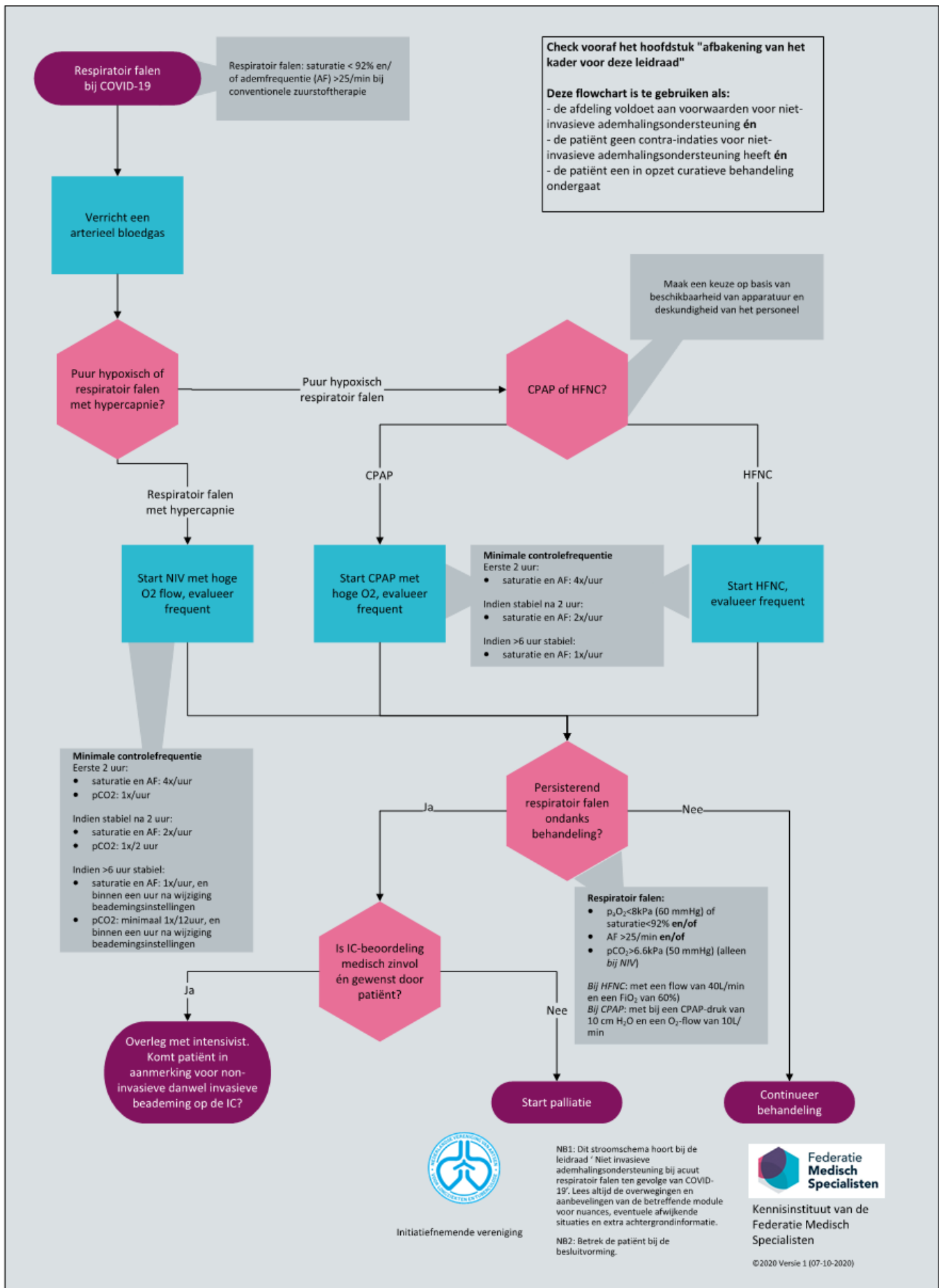
- tachypneu >25/min
- gebruik van hulpademhalingsspieren
- een PaO₂ <8kPa (60mmHg) of een perifere saturatie <92%, ondanks een optimale zuurstofsuppletie of, bij gebruik van HFNC, een flow van 40 L/min of een FiO₂ ≥ 60%

4. start geen ademhalingsondersteuning bij patiënten met COVID-19 bij wie een strikt palliatief beleid is afgesproken.

Behandel een COVID-19 patiënt met een indicatie voor niet-invasieve ademhalingsondersteuning en puur hypoxisch respiratoir falen met CPAP of HFNC. Beschikbaarheid van apparatuur én deskundigheid van personeel zijn bij de keuze voor CPAP of HFNC leidend.

Behandel een COVID-19 patiënt met een indicatie voor niet-invasieve ademhalingsondersteuning en respiratoir falen met een bijkomende hypercapnie met NIV.

Adviezen omtrent monitoring en eventuele escalatie van beleid zijn weergegeven in de flowchart op de volgende pagina.



Deelvraag-1.1: Wanneer is nasale high flow therapie (HFNC) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 verantwoord te gebruiken in plaats van direct starten met invasieve beademing?

Er is geen eenduidige conclusie over mortaliteit en morbiditeit bij het inzetten van HFNC bij patiënten met COVID-19 en respiratoir falen, vergeleken met patiënten die direct invasief beademd worden. Er is op dit moment slechts 1 vergelijkende studies over dit onderwerp. Deze studie ((Mellado-Artigas et al., 2021) is beschreven in het literatuuroverzicht.

In een retrospectief cohortonderzoek van Wang et al. (2020) wordt een groep patiënten met succesvolle HFNC-behandeling vergeleken met een groep patiënten met een falende HFNC behandeling. Er is in deze studie geen controlegroep. De groep met een falende HFNC-behandeling wordt geïntubeerd. Patiënten met HFNC-falen hadden bij opname vergelijkbare respiratoire parameters, met uitzondering van de PF-ratio. De PF-ratio was 223 mmHg (IQR 161 tot 252) bij HFNC-succes en 159 mmHg (IQR 137 tot 188) bij HFNC-falen. Bij deze studie zijn, naast de afwezigheid van een controlegroep, kanttekeningen te plaatsen: het is onduidelijk of patiënten vooraf vergelijkbaar waren m.b.t. leeftijd, geslacht en voorgeschiedenis. Bovendien waren alle analyses univariaat en was sprake van kleine aantallen. Tenslotte is het de vraag of deze benadering van respiratoir falen te extrapoleren is naar de Nederlandse kliniek: de genoemde PF-ratio's in het artikel zouden mogelijk ook met conventionele zuurstoftherapie behandeld kunnen worden.

In een beschrijvende, niet-vergelijkende, retrospectieve studie van Franco et al. (2020) worden verschillende vormen van niet-invasieve ademhalingsondersteuning (HFNC, CPAP, NIV), allen in een niet-IC setting, met elkaar vergeleken. Data van 670 patiënten werden verzameld van maart tot en met mei 2020 in 9 noord-Italiaanse ziekenhuizen. Toewijzing aan een behandelvorm was niet random: de voorkeursbehandeling was helmets CPAP. Indien CPAP niet beschikbaar was, werd gekozen voor HFNC. Indien er onvoldoende beschikbaarheid van zuurstof dreigde, werd gekozen voor NIV. De auteurs vonden (na correctie voor leeftijd, baseline PaO₂/FiO₂, het aantal comorbiditeiten en gebruik van steroïden) geen verschil tussen de behandelingen m.b.t. 30-dagen mortaliteit, percentage intubatie en opnameduur. Daarnaast beschreven zij een overall-mortaliteit vergelijkbaar met studies waarin ook geïntubeerde patiënten zijn geïnccludeerd. Uiteindelijke conclusie is dat niet-invasieve ademhalingsondersteuning buiten de IC haalbaar is en goede uitkomsten kan geven. Er is in deze studie geen vergelijking gemaakt met patiënten die direct behandeld werden met invasieve beademing of die een behandeling kregen met conventionele zuurstof therapie.

Alhazzani et al. (2020) stelt in hun "guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019", dat, indien sprake is van acuut respiratoir falen bij COVID-19 zónder een indicatie voor invasieve beademing, HFNC de voorkeur heeft boven NIV. De streefwaarde voor de saturatierange is daarbij 92%-96% bij conventionele zuurstoftherapie. De auteurs adviseren om patiënten met HFNC streng te monitoren. Bij verslechtering van de respiratoire status dient gestart te worden met invasieve beademing. Hoe en hoe frequent de patiënt gemonitord dient te worden wordt niet beschreven, ook criteria voor de overgang naar invasieve beademing zijn niet beschreven.

De NVIC stelt, in het document [beademing bij COVID-19](#), op basis van expert opinion, dat HFNC in het voorkómen van endotracheale intubatie een rol zou kunnen spelen bij persisterende hypoxemie ondanks low-flow zuurstof toediening. Frequentie monitoring is hierbij belangrijk. Ook in dit document worden geen concrete handreikingen beschreven

voor monitoring of criteria voor starten van invasieve beademing.

De werkgroep is, op basis van expert opinion, van mening, dat gebruik van HFNC bij sommige patiënten met COVID-19 zinvol kan zijn bij **hypoxemisch** respiratoir falen. Er is geen evidence voor een voorkeur voor HFNC of CPAP. Mogelijk kan met HFNC een hogere FiO₂ bereikt worden. Daarnaast is HFNC mogelijk comfortabeler voor de patiënt dan CPAP. Dit zou de keuze ten voordele van HFNC kunnen bepalen.

Een argument vóór gebruik van CPAP is het mogelijk verminderde risico op besmetting: bij CPAP kan gebruik worden gemaakt van exhalatie via bijvoorbeeld een whisper swivel na een filter. Hierbij dient opgemerkt te worden dat gelekte lucht langs het masker niet gefilterd is. Daarom blijft altijd, zowel met HFNC als met CPAP, een risico op besmetting. Er is op dit moment onvoldoende kennis over daadwerkelijke verspreiding van SARS-CoV-2 met deze systemen in real life practice. Gebruik van de juiste beschermingsmiddelen en (cohort-)isolatie van de patiënt dienen daarom te allen tijde te worden gehandhaafd.

Op basis van expert opinion adviseert de werkgroep om arteriële saturatie en perifere saturatie aan het begin van de behandeling te correleren. Minimale monitoring tijdens gebruik van HFNC zijn saturatie en ademfrequentie. Meet deze continu, of minimaal à 15 minuten gedurende de eerste 2 uur. Bij een stabiele patiënt kan daarna afgebouwd worden naar monitoring à 30 minuten. Indien de patiënt stabiel blijft na 6 uur monitoring kan worden afgebouwd tot 1 keer per uur. Overweeg invasieve beademing bij onvoldoende effect van HFNC ((PaO₂ <8kPa (60 mmHg) of saturatie <92%) en/of een ademfrequentie >25/min bij een flow van 40L/min of een FiO₂ ≥60%)

De inzet van HFNC kan per kliniek verschillen, afhankelijk van beschikbaarheid van HFNC, mogelijkheden voor monitoring en de expertise van medisch specialisten en verpleegkundigen. Het is belangrijk dat lokaal afspraken over deze inzet worden gemaakt.

Aanbeveling-1.1: HFNC bij patiënten met een volledig (beademings)beleid

Overweeg te starten met HFNC bij COVID-19 patiënten met acuut **hypoxemisch** respiratoir falen, bij wie niet direct invasieve beademing nodig is. Correleer arteriële saturatie en perifere saturatie aan het begin van de behandeling, indien geen gebruik wordt gemaakt van follow-up middels PaO₂.

Monitor minimaal perifere saturatie en ademhalingsfrequentie in de eerste 2 uur à 15 minuten, daarna à 30 minuten. Indien de patiënt >6 uur stabiel is, bouw dan de controlefrequentie af tot 1x/uur

Zoals in de algemene aanbevelingen is beschreven: overweeg overleg met een intensivist t.a.v. mogelijkheden voor overname bij onvoldoende effect van HFNC:

- tachypneu > 25/min en/of
- gebruik van hulpademhalingspijpen en/of
- een PaO₂ <8kPa (60mmHg) of een perifere saturatie <92%, ondanks een flow van 40L/min of een FiO₂ van ≥60%

Deelvraag-1.2: Wanneer is nasale high flow therapie (HFNC) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing?

Er is geen vergelijkend literatuuronderzoek over het inzetten van HFNC bij patiënten met COVID-19 en respiratoir falen die niet meer in aanmerking komen voor invasieve beademing.

Op basis van expert opinion adviseert de werkgroep dat ook bij patiënten met acuut **hypoxemisch** respiratoir falen bij wie is besloten om niet meer invasief te beademen, HFNC kan worden ingezet. Voorwaarden voor gebruik van HFNC zijn beschreven bij deelvraag-1.1. Bij onvoldoende effect dient men te overwegen de behandeling te staken.

Aanbeveling-1.2: HFNC bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing

Overweeg een proefbehandeling met HFNC bij COVID-19 patiënten met acuut **hypoxemisch** respiratoir falen.

Correleer arteriële saturatie en perifere saturatie aan het begin van de behandeling, indien geen gebruik wordt gemaakt van follow-up middels PaO₂.

Monitor minimaal perifere saturatie en ademhalingsfrequentie in de eerste 2 uur à 15 minuten, daarna à 30 minuten. Indien de patiënt >6 uur stabiel is, bouw dan de controlefrequentie af tot 1x/uur.

Overweeg behandeling met HFNC te staken bij discomfort of onvoldoende verbetering van oxygenatie en/of ademfrequentie.

Deelvraag-2.1: Wanneer is continuous positive airway pressure (CPAP) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 verantwoord te gebruiken in plaats van direct starten met invasieve beademing?

Er is geen eenduidige conclusie over mortaliteit en morbiditeit bij het inzetten van CPAP bij patiënten met COVID-19 en respiratoir falen, vergeleken met patiënten die direct invasief beademd worden. Het wetenschappelijk bewijs o.b.v. literatuuronderzoek van vergelijkende studies ontbreekt.

In een meta-analyse van Luo et al. (2016) wordt beschreven dat helmet CPAP mogelijk een positief effect heeft op oxygenatie, intubation rates en ziekenhuismortaliteit bij patiënten met acuut hypoxemisch respiratoir falen. Deze meta-analyse stamt uit 2016 en betreft derhalve geen COVID-19 patiënten. Bij deze meta-analyse kunnen een aantal kanttekeningen worden geplaatst. Allereerst is bij de variabele oxygenatie sprake van een grote heterogeniteit tussen de studies. Wat betreft ziekenhuismortaliteit en intubatie na CPAP gaat het om kleine aantallen. Het werkelijke effect van helmet CPAP op bovengenoemde uitkomsten is daarom moeilijk te voorspellen. Daarnaast is het onduidelijk of deze gegevens geëxtrapoleerd kunnen worden naar CPAP via een full face masker. Tenslotte is het de vraag of de resultaten van deze studie te extrapoleren zijn naar een COVID-19 patiëntenpopulatie.

Franco et al. (2020) beschrijft een grote Italiaanse serie patiënten die behandeld worden met HFNC, CPAP of NIV. In deze studie, waarin patiënten met name op basis van logistieke redenen werden behandeld met 1 van de opties, werd uiteindelijk, gecorrigeerd voor ernst

van de ziekte, geen verschil in uitkomst gevonden. Ook was de overall-mortaliteit vergelijkbaar met andere studies, die ook geïntubeerde patiënten bevatten. Uiteindelijke conclusie is dat niet-invasieve ademhalingsondersteuning buiten de IC haalbaar is en goede uitkomsten kan geven. Een uitgebreidere beschrijving van deze studie is opgenomen bij deelvraag 1.1. Er is in deze studie geen vergelijking gemaakt met patiënten die behandeld werden met direct invasieve beademing of met conventionele zuurstof therapie.

In Groot-Brittannië is de Recovery Trial gestart, welke 3 groepen vergelijkt: CPAP, HFNC en standaardtherapie. Mogelijk levert dit meer aanknopingspunten.

De werkgroep is, op basis van expert opinion, van mening, dat gebruik van CPAP bij sommige patiënten met COVID-19 zinvol kan zijn bij **hypoxemisch** respiratoir falen. Er is geen evidence voor een voorkeur voor HFNC of CPAP. Een argument vóór gebruik van CPAP is het mogelijk verminderde risico op besmetting: bij CPAP kan gebruik worden gemaakt van exhalatie via bijvoorbeeld een whisper shivel na een filter. Hierbij dient opgemerkt te worden dat gelekte lucht langs het masker niet gefilterd is. Daarom blijft er altijd, ook met CPAP, een risico op besmetting. Er is op dit moment onvoldoende kennis over daadwerkelijke verspreiding van SARS-CoV-2 met deze systemen in real life practice. Gebruik van de juiste beschermingsmiddelen en (cohort-)isolatie van de patiënt dienen daarom te allen tijde te worden gehandhaafd.

Contra-indicaties voor gebruik van CPAP zijn:

- contra-indicaties o.b.v. criteria zoals genoemd in de algemene aanbevelingen op pagina 6
- verlaagd bewustzijn (EMV<10)
- bovenste luchtwegobstructie
- recente oesophagus chirurgie
- verhoogd aspiratierisico/ileus
- onvoldoende scholing/ervaring van het team (artsen/verpleging)
- patiënt is niet coöperatief
- patiënt is niet in staat om bij problemen zijn eigen masker af te zetten

Op basis van expert opinion wordt gesteld dat minimale monitoring tijdens gebruik van CPAP-saturatie en ademfrequentie zijn. Meet deze continu, of minimaal à 15 minuten gedurende de eerste 2 uur. Bij een stabiele patiënt kan daarna afgebouwd worden naar monitoring à 30 minuten. Indien de patiënt stabiel blijft na 6 uur monitoring kan worden afgebouwd tot 1 keer per uur. Overweeg invasieve beademing bij onvoldoende effect van CPAP ($\text{PaO}_2 < 8\text{kPa}$ (60 mmHg) of saturatie <92%) en/of ademfrequentie >25/min bij een CPAP-druk van 10 cm H₂O en een O₂-flow van 10 L/min of een FiO₂ ≥60%).

De inzet van CPAP kan per kliniek verschillen, afhankelijk van beschikbaarheid van CPAP, mogelijkheden voor monitoring en de expertise van medisch specialisten en verpleegkundigen. Het is belangrijk dat lokaal afspraken over deze inzet worden gemaakt.

Aanbeveling-2.1: CPAP bij patiënten een volledig (beademings)beleid

Overweeg te starten met CPAP bij COVID-19-patiënten met **hypoxemisch** respiratoir falen, bij wie niet direct invasieve beademing nodig is.

Correleer arteriële saturatie en perifere saturatie aan het begin van de behandeling indien geen gebruik wordt gemaakt van follow-up middels PaO₂.

Monitor minimaal perifere saturatie en ademhalingsfrequentie in de eerste 2 uur à 15 minuten, daarna à 30 minuten. Indien de patiënt >6 uur stabiel is, bouw dan de controlefrequentie af tot 1x/uur.

Overweeg overleg met een intensivist t.a.v. mogelijkheden voor overname bij onvoldoende effect van CPAP:

- tachypneu > 25/min en/of
- gebruik van hulpademhalingsspieren en/of
- een PaO₂ <8kPa (60mmHg) of een perifere saturatie <92% bij een CPAP-druk van 10 cm H₂O en een O₂-flow van 10 L/min of een FiO₂ ≥60%

Deelvraag-2.2: Wanneer is continuous positive airway pressure (CPAP) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing?

Er is geen vergelijkend literatuuronderzoek over het inzetten van CPAP bij patiënten met COVID-19 en respiratoir falen die niet meer in aanmerking komen voor invasieve beademing.

De werkgroep adviseert, op basis van expert opinion, dat ook bij patiënten met acuut **hypoxemisch** respiratoir falen bij wie is besloten om niet meer invasief te beademen, CPAP ingezet kan worden. Voorwaarden en contra-indicaties voor gebruik van CPAP zijn beschreven bij deelvraag-2.1. Bij onvoldoende effect dient men te overwegen de behandeling te staken.

Aanbeveling-2.2: CPAP bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing

Overweeg een proefbehandeling met CPAP bij COVID-19-patiënten met acuut **hypoxemisch** respiratoir falen.

Correleer arteriële saturatie en perifere saturatie aan het begin van de behandeling indien geen gebruik wordt gemaakt van follow-up middels PaO₂.

Monitor minimaal perifere saturatie en ademhalingsfrequentie in de eerste 2 uur à 15 minuten, daarna à 30 minuten. Indien de patiënt >6 uur stabiel is, bouw dan de controlefrequentie af tot 1x/uur.

Overweeg behandeling met CPAP te staken bij discomfort of onvoldoende verbetering van oxygenatie en/of ademfrequentie

Deelvraag-3.1: Wanneer is niet-invasieve ventilatie (NIV) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 verantwoord te gebruiken in plaats van direct starten met invasieve beademing?

Twee studies vergeleken NIV met invasieve ventilatie (Alraddadi et al., 2019; Yam et al., 2005). Dit betrof patiënten met MERS en SARS, niet met COVID-19. MERS en SARS zijn ook coronavirussen. Op basis van karakteristieken van beide ziektebeelden kunnen de resultaten bij deze patiëntengroep mogelijk geëxtrapoleerd worden naar COVID-19-patiënten. Hoewel de fatality rate voor MERS (34.4%) hoger is dan voor COVID-19 (2.3%) en de frequentie van ARDS bij MERS hoger is, leiden beide ziektebeelden tot frequent ernstig hypoxisch respiratoir falen (Petrosillo et al., 2020). De meeste NIV-patiënten in de studie van Alraddadi et al. (2019), werden uiteindelijk geïntubeerd. Starten met NIV, vergeleken met directe intubatie, heeft in deze studie geen effect op mortaliteit. De studie van Yam et al. (2005) toont mogelijk een beschermend effect. Echter, er is op basis van deze studies te veel onzekerheid om een eenduidig advies te kunnen formuleren voor de Nederlandse praktijk m.b.t. COVID-19-infecties. Er zijn op basis van deze 2 studies echter evenmin aanwijzingen voor nadelige gevolgen van een proefbehandeling met NIV.

Franco et al. (2020) beschrijft een grote Italiaanse serie patiënten die behandeld worden met HFNC, CPAP of NIV. In deze studie, waarin patiënten met name op basis van logistieke redenen werden behandeld met 1 van de opties, werd uiteindelijk, gecorrigeerd voor de ernst van de ziekte, geen verschil in uitkomst gezien. Ook was de overall-mortaliteit vergelijkbaar met andere studies, die ook geïntubeerde patiënten bevatten. Uiteindelijke conclusie is dat niet-invasieve ademhalingsondersteuning buiten de IC haalbaar is en goede uitkomsten kan geven. Een uitgebreidere beschrijving van deze studie is opgenomen bij deelvraag 1.1. Er is in deze studie geen vergelijking gemaakt met patiënten die direct behandeld werden met invasieve beademing of die behandeld werden met conventionele zuurstof therapie.

Alhazzani et al. (2020) stelt, in een niet-vergelijkende studie, dat HFNC de voorkeur heeft boven NIV. Indien HFNC niet beschikbaar is, en er geen directe aanleiding voor intubatie is, kan een proefbehandeling met NIV worden overwogen, mits de patiënt intensief gemonitord wordt. Hoe en met welke frequentie de patiënt gemonitord dient te worden, wordt niet beschreven, ook criteria voor de overgang naar invasieve beademing zijn niet beschreven.

De NVIC stelt, in het document [beademing bij COVID-19](#), op basis van een studie van Frat et al. (2015), dat gebruik van NIV bij patiënten met een pneumonie in het algemeen leidt tot hogere mortaliteit in vergelijking tot HFNC. Extrapolatie van deze bevindingen naar COVID-19 leidt tot het advies om terughoudend te zijn met de toepassing van NIV bij COVID-19-patiënten. Indien HFNC niet beschikbaar is kan een korte proefbehandeling met NIV overwogen worden.

Op basis van expert opinion is de werkgroep van mening dat NIV een plaats kan hebben in de behandeling van COVID-19-patiënten met **acuut respiratoir falen, met (een neiging tot) bijkomend ventilatoir falen, zich uitend in een hypercapnie**, zoals patiënten met een COPD-exacerbatie, obesitas hypoventilatie of neuromusculaire aandoeningen. NIV dient vroeg in het beloop ingezet te worden.

In de richtlijn [Niet-invasieve beademing bij COPD](#) (Kennisinstituut, 2013) worden contra-indicaties genoemd voor NIV. De werkgroep kiest ervoor deze grotendeels over te nemen en aan te vullen. Contra-indicaties voor NIV op de verpleegafdeling zijn:

- contra-indicaties o.b.v. criteria zoals genoemd in de algemene aanbevelingen op pagina 6
- verlaagd bewustzijn (EMV<10)

- bovenste luchtwegobstructie
- recente oesophagus chirurgie
- verhoogd aspiratierisico/ileus
- onvoldoende scholing/ervaring van het team (artsen/verpleging)
- de patiënt is niet coöperatief
- de patiënt is niet in staat om bij problemen zijn eigen masker af te zetten

Overweeg overleg met een intensivist over het vervolgbeleid bij:

- hoge risico inschatting op falen van NIV; onder andere als er sprake is van een toegenomen ademerarbeid ondanks NIV-therapie:
 - tachypneu > 25/min
 - gebruik van hulpademhalingspiers
 - een PaO₂ <8kPa (60mmHg) of een perifere saturatie <92%, ondanks een optimale zuurstofsuppletie met een FiO₂ van ≥60%

Minimale monitoring tijdens gebruik van NIV zijn saturatie, ademfrequentie en PCO₂ (capillair, arterieel of transcutaan): meet saturatie en ademfrequentie continu, of minimaal à 15 minuten gedurende de eerste 2 uur. Bij een stabiele patiënt kan daarna afgebouwd worden naar monitoring à 30 minuten. Indien de patiënt stabiel blijft na 6 uur monitoring kan worden afgebouwd tot monitoring 1 keer per uur. Conform de richtlijn [Niet-invasieve beademing bij COPD](#) (Kennisinstituut, 2013), dienen 1 uur en 2 uur na de start en 1 uur na aanpassing van de instellingen van NIV tevens een controle van PCO₂, bloeddruk, hartfrequentie, comfort/bijwerkingen en dyspneu te worden verricht. De eerste 6 uur is monitoring van deze parameters à 2 uur aan te bevelen. Bloeddruk, hartfrequentie, comfort/bijwerkingen en dyspneu dienen minimaal 3x/24uur gecontroleerd te worden, zo nodig vaker op indicatie. Een controle van PCO₂ wordt minimaal 1x/12 uur geadviseerd. Overweeg invasieve beademing bij onvoldoende effect van NIV (PaO₂ <8kPa (60 mmHg) of saturatie <92%) en/of AF >25/min en/of PCO₂ >6.6kPa (50 mmHg).

Aanbeveling-3.1.1 NIV bij patiënten met een volledig (beademings)beleid

Overweeg te starten met NIV bij COVID-19-patiënten met een acuut respiratoir falen dat, op basis van onderliggende pathologie (o.a. COPD-exacerbatie, obesitas hypoventilatie, neuromusculaire aandoeningen) neigt tot hypercapnie en bij wie niet direct invasieve beademing nodig is.

Correleer arteriële saturatie en perifere saturatie aan het begin van de behandeling indien geen gebruik wordt gemaakt van follow-up middels PaO₂.

Monitor minimaal perifere saturatie en ademhalingsfrequentie in de eerste 2 uur à 15 minuten, daarna à 30 minuten. Indien de patiënt >6 uur stabiel is, bouw dan de controlefrequentie af tot 1x/uur.

Monitor bovendien PCO₂ (capillair of arterieel) in de eerste 2 uur à 1 uur, daarna à 2 uur. Indien de patiënt >6uur stabiel is, bouw dan af op geleide van voorgaande waarden, maar monitor minimaal 1x/12uur.

Monitor ademhalingsfrequentie, saturatie en bloedgas tevens binnen 1 uur na wijziging van beademingsinstellingen.

Overweeg overleg met een intensivist t.a.v. mogelijkheden voor overname bij onvoldoende effect van NIV:

- tachypneu > 25/min en/of
- gebruik van hulpademhalingspiers en/of

- een PaO₂ < 8kPa (60mmHg) of een perifere saturatie < 92% en/of
- een PCO₂ > 6.6kPa (50 mmHg)

De plaats waar NIV gegeven wordt kan per ziektebeeld en per kliniek verschillen. Conform de richtlijn NIV bij COPD-exacerbaties zou overwogen kunnen worden NIV op de longafdeling aan te bieden bij COPD-patiënten met bijkomend COVID-19, mits er voldoende mogelijkheden voor monitoring en expertise van medisch specialisten en verpleegkundigen aanwezig is (zie pagina 8). Hetzelfde geldt voor patiënten die reeds thuis niet-invasief beademd worden bij hun onderliggend lijden. Daarentegen adviseert de werkgroep om behandeling van patiënten met andere onderliggende aandoeningen (neuromusculaire aandoeningen, obesitas hypoventilatie syndroom) die nog geen thuisbeademing hebben en zich presenteren met COVID-19 op de IC te laten plaatsvinden. Het is belangrijk dat lokaal afspraken over deze inzet worden gemaakt.

Aanbeveling-3.1.2 De plaats waar NIV wordt aangeboden bij patiënten met een volledig (beademings)beleid

Overweeg, indien aan de eerdergenoemde voorwaarden wordt voldaan (zie pagina 8) én er geen contra-indicaties zijn (zie pagina 16), om NIV op de longafdeling aan te bieden bij:

- COPD-patiënten met bijkomend COVID-19
- patiënten die reeds thuis niet-invasief beademd worden bij hun onderliggend lijden

Overleg met een intensivist over de mogelijkheid voor NIV-behandeling op de IC bij andere patiëntengroepen dan hierboven genoemd.

Deelvraag-3.2: Wanneer is niet-invasieve ventilatie (NIV) bij respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing?

Er is geen vergelijkend literatuuronderzoek over het inzetten van NIV bij patiënten met COVID-19 en respiratoir falen die niet meer in aanmerking komen voor invasieve beademing.

De werkgroep adviseert om, indien bij een COVID-19-patiënt besloten is om niet meer invasief te beademen, NIV als behandel mogelijkheid te overwegen. Er is geen bewijs dat deze behandeling effectief is, maar evenmin dat deze dat niet is. Voorwaarden en contra-indicaties voor gebruik van NIV zijn beschreven bij deelvraag-3.1. Het is aan de medisch specialist in overleg met de patiënt en familie om, na bespreken van voor- en nadelen, een keuze te maken. Hierin dienen ook andere behandel mogelijkheden zoals zuurstof via een non-rebreathing masker en HFNC te worden overwogen. Behandeling bij deze patiëntengroep kan plaatsvinden op IC of longafdeling, afhankelijk van lokale afspraken. Bij onvoldoende effect dient men te overwegen de behandeling te staken.

Aanbeveling-3.2: NIV bij patiënten die niet in aanmerking komen voor invasieve beademing

Overweeg een proefbehandeling met NIV bij COVID-19-patiënten met acuut respiratoir falen met een neiging tot hypercapnie (o.a. COPD-exacerbatie, obesitas hypoventilatie, neuromusculaire aandoeningen).

Monitor minimaal perifere saturatie en ademhalingsfrequentie in de eerste 2 uur à 15 minuten, daarna à 30 minuten. Indien de patiënt >6 uur stabiel is, bouw dan de controlefrequentie af tot 1x/uur.

Monitor bovendien de PCO₂ (capillair of arterieel) in de eerste 2 uur à 1 uur, daarna à 2 uur. Indien de patiënt >6uur stabiel is, bouw dan af op geleide van voorgaande waarden, maar minimaal 1x/12uur.

Monitor ademhalingsfrequentie, saturatie en bloedgas tevens binnen 1 uur na wijziging van beademingsinstellingen

Overweeg behandeling met NIV te staken bij discomfort of onvoldoende verbetering van oxygenatie, ademfrequentie en/of hypercapnie.

Aanvullende opmerking

Er is discussie over het omgaan met de risico's van HFNC, NIV en CPAP bij COVID-19-patiënten vanwege aerosolvorming. Voor adviezen over bescherming bij aerosolvormende procedures wordt verwezen naar de [LEIDRAAD Medische procedures die een infectieuze aerosol genereren \(IAGP\) met SARS-CoV-2](#) (FMS, 2020). Deze leidraad wordt, op basis van literatuuronderzoek, periodiek geüpdatet. Het is daarom raadzaam, bij twijfel over het risico van aerosolvorming bij non-invasieve ademhalingsondersteuning deze leidraad te raadplegen.

Bijlage 1. Review naar gebruik van niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij acuut respiratoir falen ten gevolge van COVID-19

Uitgangsvragen

1. Wanneer is nasale high flow therapie cannula (HFNC) bij patiënten met respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19
 - a. verantwoord te gebruiken in plaats van direct te starten met invasieve beademing?
 - b. van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten?
2. Wanneer is continuous positive airway pressure (CPAP) bij patiënten met respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19
 - a. verantwoord te gebruiken in plaats van direct te starten met invasieve beademing?
 - b. van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten?
3. Wanneer is niet-invasieve ademhalingsondersteuning (NIV) bij patiënten met respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19
 - a. verantwoord te gebruiken in plaats van direct te starten met invasieve beademing?
 - b. van meerwaarde vergeleken met conventionele zuurstoftherapie bij patiënten?

Inleiding

Bij klinische patiënten met COVID-19 is frequent sprake van respiratoire insufficiëntie. Een deel van deze patiënten zal uiteindelijk invasief beademd worden. Behalve invasieve beademing, kan men ook gebruik maken van niet-invasieve ademhalingsondersteuning: de zogenaamde nasale high flow therapie (HFNC), niet-invasieve beademing (NIV) of continuous positive airway pressure (CPAP). Tijdens het de eerste golf van de COVID-19 pandemie werden patiënten met COVID-19 en respiratoir falen laagdrempelig geïntubeerd, omdat klinici ervoeren dat de klinische beoordeling een onderschatting is van de ernst van het onderliggend respiratoir falen. De vraag is of starten met HFNC, NIV, of CPAP, een periode met invasieve beademing kan voorkómen danwel kan bekorten.

Niet-invasieve ademhalingsondersteuning kan bovendien gebruikt worden in een situatie waar besloten is dat een patiënt niet meer in aanmerking komt voor invasieve beademing. Het is de vraag of niet-invasieve ademhalingsondersteuning een meerwaarde heeft boven conventionele zuurstoftherapie.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

Subquestion-1.1 What is the effectiveness of an initial trial of HFNC, compared to early treatment with invasive mechanical ventilation (MV) in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 ?

Subquestion-1.2 What is the effectiveness of HFNC, compared to treatment with conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure due to COVID-19

PICO 1

P: adults with COVID-19, SARS or MERS infection and acute respiratory failure needing ventilatory support:

I: high flow nasal cannula (HFNC), high flow oxygen therapy

C1: invasive mechanical ventilation

C2: conventional oxygen therapy

O1: 90-day mortality, mortality in ICU, in-hospital mortality, number of days in ICU, hospital length of stay, ventilator-free days
O2: 90-day mortality, in-hospital mortality, hospital length of stay

Subquestion-2.1 What is the effectiveness of an initial trial of CPAP, compared to early treatment with invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS?

Subquestion-2.2 What is the effectiveness of CPAP, compared to treatment with conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS?

PICO 2

P: adults with COVID-19, SARS or MERS infection and acute respiratory failure needing ventilatory support

I: continuous positive airway pressure (CPAP)

C1: invasive mechanical ventilation

C2: conventional oxygen therapy

O1: 90-day mortality, mortality in ICU, in-hospital mortality, number of days in ICU, hospital length of stay, ventilator-free days

O2: 90-day mortality, in-hospital mortality, hospital length of stay

Subquestion-3.1 What is the effectiveness of an initial trial of NIV, compared to early treatment with invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS?

Subquestion-3.2 What is the effectiveness of NIV, compared to , to treatment with conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS?

PICO 3

P: adults with COVID-19, SARS or MERS infection and acute respiratory failure needing ventilatory support

I: non-invasive ventilation (NIV); Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (NIPPV)

C1: invasive mechanical ventilation

C2: conventional oxygen therapy

O1: 90-day mortality, mortality in ICU, in-hospital mortality, number of days in ICU, hospital length of stay, ventilator-free days

O2: 90-day mortality, in-hospital mortality, hospital length of stay

Relevant outcome measures

For all subquestions regarding mechanical ventilation, 90-day mortality and number of days in ICU were considered critical outcome measures for decision making; ICU mortality, in-hospital-mortality, hospital length of stay and ventilator-free days were considered important outcome measures for decision making.

For all subquestions regarding conventional oxygen therapy, 90-day mortality was considered a critical outcome measure for decision making; in-hospital mortality and hospital length of stay was considered an important outcome measure.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

For the first edition of this report, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1-7-2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 407 hits. Studies were selected based on the following criteria: RCT's, cohort studies or case-control studies comparing HFNC, CPAP or NIV with invasive mechanical ventilation or conventional oxygen therapy in patients with COVID-19, SARS or MERS. Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 9 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included.

For the second edition of this report, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1-3-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 3126 hits. Studies were selected based on the following criteria: RCT's, cohort studies or case-control studies comparing HFNC, CPAP or NIV with invasive mechanical ventilation or conventional oxygen therapy. From 1-7-20 onward, only studies in patients with COVID-19, not SARS or MERS, were included. This resulted initially in 48 selected studies, based on title and abstract screening. After reading the full text, 46 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included.

Results

For subquestion-1.1 one cohort study was found comparing the effect of HFNC to early initiation of mechanical ventilation (Mellado-Artigas et al., 2021). For subquestion-1.2 one randomized trial (Teng et al., 2020) was found comparing HFNC to conventional oxygen therapy. For subquestion-3.1, 2 cohort studies (Alraddadi et al., 2019; Yam et al., 2005) fitting the PICO, comparing NIV to mechanical ventilation, were found, and included, in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. For subquestion-2 and subquestion-3.2 the literature search returned no studies investigating the crucial and important outcome measures.

Summary of literature

Description of studies

Subquestion-1.1 effectiveness of an initial trial of HFNC, compared to early treatment with invasive mechanical ventilation (MV)

Mellado-Artigas et al. (2021) compared the use of HFNC as initial oxygenation strategy in the ICU to use of invasive mechanical ventilation in the first 24 hours of ICU admission. The decision to intubate was left to the treating physician. Patients having a respiratory rate >35/min, a GCS <13 or a pH <7.25 were excluded. The study included 122 (PCR confirmed) COVID-19 patients. Propensity score matching was used to adjust for measured confounding.

subquestion-1.2 effectiveness of HFNC, compared to treatment with conventional oxygen therapy

Teng et al. (2020) randomized patients with severe COVID-19 at admission to ICU comparing the use of high flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy. The study included 22 patients with severe COVID-19 disease. Patients having hypercapnic respiratory failure, underlying obstructive pulmonary disease, heart failure or acute coronary syndrome were excluded, as were comatose patients. Twenty-two patients completed the 72h-trial. Loss-to-follow-up was not documented.

subquestion-3.1 effectiveness of an initial trial of NIV compared to early invasive mechanical ventilation

Two comparative studies were included in the analysis of literature. In a multicenter retrospective cohort study, Alraddadi et al. (2019) described 302 patients with laboratory confirmed MERS and acute hypoxic respiratory failure (AHRF). All patients required mechanical ventilation support in the ICU, whether invasively (65%) or non-invasively (35%). In patients initiated on NIV, 92.4% eventually required intubation and mechanical ventilation. The intervention group receiving NIV as initial treatment was compared to the control group receiving only mechanical ventilation. Because of imbalance in baseline characteristics, a propensity score for being treated with NIV was developed. When adjusted for propensity score, the differences in most baseline characteristics appeared to be insignificant. The association of NIV with mortality was assessed by multivariate logistic modelling, adjusting for this propensity score.

Yam et al. (2005) presents a retrospective registry based cohort study, using data from the Hong Kong Hospital Authority SARS Database. This database contains data from public hospitals in Hong Kong. All patients with acute respiratory failure during hospitalization for SARS were included. Groups were identified by hospital: one hospital used NIV as initial ventilatory support. This intervention group included 42 patients, of whom 21 initially started on NIV. Thirteen hospitals used only invasive mechanical ventilation. This control group consisted of 451 patients, of whom 188 received MV. In patients initiated on NIV, 41% required intubation. Groups were comparable on baseline characteristics, except for LDH and radiographic score on admission. Both were worse in the NIV group. At the start of ventilatory support, a significant higher proportion of ARDS was registered at MV hospitals compared to the NIV hospital: 54.6% and 80.1%, respectively.

Results

Subquestion-1.1 effectiveness of an initial trial of HFNC, compared to early treatment with invasive mechanical ventilation (MV)

Mellado-Artigas et al. (2021) reported a difference of 8.0 (95%CI 4.4 to 11.7) in ventilator-free days in favor of the patient group receiving HFNC. The intubation rate (after at least 1 day of HFNC) was 38% . ICU length of stay was shorter for patients receiving HFNC (11 days) compared to patients receiving MV (20days), 95%CI was -12.7 to -3.6 days. No difference between groups was observed for all cause mortality (OR0.64 (95%CI 0.25 to 1.64)).

subquestion-1.2 effectiveness of HFNC, compared to treatment with conventional oxygen therapy

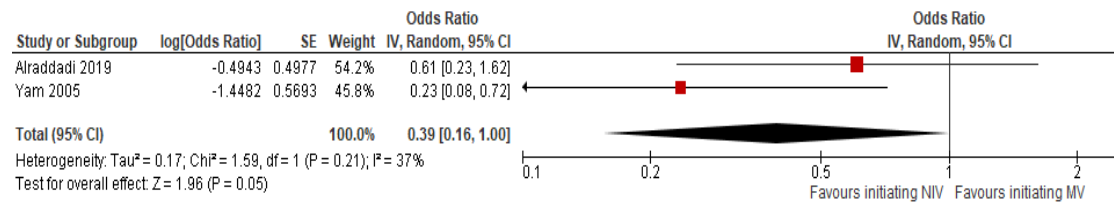
Teng (2020) reported a mean ICU length of stay of 4.00 (± 0.74) days in patients receiving HFNC and 4.90 (± 1.00) days in patients receiving conventional oxygen (p 0.024). There was no difference in hospital length of stay. Only univariate analyse was performed.

subquestion-3.1 effectiveness of an initial trial of NIV compared to early invasive mechanical ventilation

90-day mortality:

Alraddadi et al. (2019) found no significant association of initial NIV therapy compared to initial MV therapy regarding 90-day mortality, OR 0.61 (95%CI 0.23 to 1.60). Also, no differences in 90-day mortality were found in subgroups of patients with PaO₂/FiO₂ ratio \leq 100 and $>$ 100, odds ratios were 0.56 (95%CI 0.12 to 2.66) and 0.54 (95%CI 0.18 to 1.61), respectively.

Yam et al., 2005 describes a lower odds for mortality when using NIV compared to MV, adjusted OR was 0.235 (95%CI 0.077 to 0.716). At the start of ventilatory support, more patients in the MV group (80.1%) were diagnosed with ARDS, compared to the NIV group (54.6%). This could be a possible confounder, as ARDS was not included in het multivariate logistic model.



Mortality in ICU:

No difference was found in ICU-mortality, when comparing patients initiated on NIV (65%) to patients initiated on MV (76%) (Alraddadi et al., 2019).

In-hospital mortality:

No difference was found in hospital mortality when comparing patients initiated on NIV (67%) to patients initiated on MV (76%) (Alraddadi et al., 2019).

Number of days in ICU:

Median duration of NIV treatment was 1.0 day (IQR 1-3). No difference was found in median number of days in ICU, when comparing patients initiated on NIV (11 days (IQR 6 to 24)) to patients initiated on MV (11 days (IQR 6 to 18)) (Alraddadi et al., 2019).

Hospital length of stay:

No difference was found in median hospital length of stay, when comparing patients initiated on NIV (22 days (IQR 12 to 38)) tot patients initiated on MV (20 days (IQR 11-35)) (Alraddadi et al., 2019).

Level of evidence of the literature

Subquestion-1.1 effectiveness of an initial trial of HFNC, compared to early treatment with invasive mechanical ventilation (MV)

Starting with a low level of evidence for observational studies, the level of evidence regarding the outcome measures 'number of days in ICU' was downgraded because of bias.

subquestion-1.2 effectiveness of HFNC, compared to treatment with conventional oxygen therapy

Starting with a high level of evidence for RCT's, the level of evidence regarding the outcome measure 'number of days in ICU' was downgraded by 2 levels because of study limitations (bias), and by 1 level because of the small number of included patients (imprecision).

Subquestion-3.1 effectiveness of an initial trial of NIV compared to early mechanical ventilation

Starting with a low level of evidence for observational studies, the level of evidence regarding the outcome measures '90-day mortality' and 'number of days in ICU' was downgraded because of imprecision. As the population in these studies consisted of patients with MERS and SARS instead of COVID-19 infection, the level of evidence could also be downgraded because of indirectness.

Subquestion-2.1, subquestion-2.2 and subquestion-3.2

Due to the absence of relevant studies, the level of evidence for the outcome measures '90-day mortality' and 'number of days in ICU' could not be assessed.

Conclusions

Subquestion-1.1 trial of HFNC compared to early invasive mechanical ventilation

Very low GRADE	The evidence comparing a <u>trial</u> of HFNC to early invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 regarding number of days in ICU and number of ventilation-free days is very uncertain. <i>Sources: Mellado-Artigas et al., 2021</i>
-----------------------	--

Very low GRADE	The evidence comparing a <u>trail</u> of HFNC to early invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 regarding in-hospital mortality is very uncertain. <i>Sources: (Mellado-Artigas et al., 2021</i>
-----------------------	---

No GRADE	The risk of 90-day mortality, mortality in ICU and hospital length of stay when initiating treatment with HFNC compared to initial treatment with invasive mechanical ventilation in COVID-19 patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between HFNC and invasive mechanical ventilation. <i>Sources: not applicable</i>
-----------------	---

Subquestion-1.2 HFNC compared to conventional oxygen therapy

Very low GRADE	The evidence comparing a <u>trail</u> of HFNC to treatment with conventional oxygen in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 regarding ICU length of stay and hospital length of stay is very uncertain <i>Sources: Teng et al., 2020</i>
-----------------------	--

No GRADE	Differences in 90-day mortality and in-hospital mortality, when initiating treatment with HFNC compared to initial treatment with conventional oxygen therapy in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure, could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between HFNC and conventional oxygen therapy. <i>Sources: not applicable</i>
-----------------	--

Subquestion-2.1 trial of CPAP compared to early invasive mechanical ventilation

No GRADE	The risk of 90-day mortality, mortality in ICU and in-hospital mortality when comparing initial treatment with CPAP compared to initial invasive mechanical ventilation in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between CPAP and invasive mechanical ventilation. <i>Sources: not applicable</i>
-----------------	---

No GRADE	<p>A difference in number of days in ICU, length of hospital stay and number of ventilator-free days when initiating treatment with CPAP compared to initial treatment with invasive mechanical ventilation in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between CPAP and invasive mechanical ventilation.</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	---

Subquestion-2.2 CPAP compared to conventional oxygen therapy

No GRADE	<p>The risk of 90-day mortality and in-hospital mortality when using CPAP compared to treatment with conventional oxygen therapy in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between CPAP and conventional oxygen therapy.</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	--

No GRADE	<p>Differences in length of hospital stay when initiating treatment with CPAP compared to initial treatment with conventional oxygen therapy in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between CPAP and conventional oxygen therapy.</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	--

Subquestion-3.1 trial of NIV compared to early invasive mechanical ventilation

Very low GRADE	<p>The evidence comparing <u>initial</u> treatment with NIV to initial invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS regarding 90-day mortality is very uncertain</p> <p><i>Sources: Alraddadi et al, 2019, Yam 2005</i></p>
-----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence comparing <u>initial</u> treatment with NIV to initial invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS regarding mortality in ICU is very uncertain.</p> <p><i>Sources: Alraddadi et al., 2019</i></p>
-----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence comparing <u>initial</u> treatment with NIV to initial invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS regarding in-hospital mortality is very uncertain.</p> <p><i>Sources: Yam et al., 2005</i></p>
-----------------------	--

Very low GRADE	<p>The evidence comparing <u>initial</u> treatment with NIV to initial invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS, regarding number of days in ICU is very uncertain.</p> <p><i>Sources: Alraddadi et al., 2019</i></p>
-----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence comparing <u>initial</u> treatment with NIV to initial invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, SARS or MERS, regarding length of hospital stay is very uncertain.</p> <p><i>Sources: Alraddadi et al., 2019</i></p>
-----------------------	---

No GRADE	<p>The difference in ventilator-free days when using NIV compared to treatment with conventional oxygen therapy in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on this comparison between NIV and conventional oxygen therapy.</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	---

Subquestion-3.2 NIV compared to conventional oxygen therapy

No GRADE	<p>The risk of 90-day mortality and in-hospital mortality when using NIV compared to treatment with conventional oxygen therapy in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between NIV and conventional oxygen therapy.</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	--

No GRADE	<p>Differences in length of hospital stay when initiating treatment with NIV compared to initial treatment with conventional oxygen therapy in COVID-19, SARS or MERS patients with acute respiratory failure could not be assessed. None of the studies reported on the comparison between NIV and conventional oxygen therapy.</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	--

Kennislacunes

Om een gefundeerd advies uit te brengen over gebruik van HFNC, NIV of CPAP bij patiënten met COVID-19 is het van belang om ook op de volgende vragen antwoord te krijgen:

1. Wat zijn de gevolgen van intubatie vroeg in het klinisch beloop vergeleken met latere intubatie bij patiënten met COVID-19 en acute respiratoire insufficiëntie?
2. Wat zijn mogelijke verschillen in effectiviteit tussen CPAP en HFNC bij hypoxisch respiratoir falen t.g.v. COVID-19?
3. Wat zijn voor- en nadelen van de verschillende vormen van niet-invasieve ademhalingsondersteuning bij patiënten met COVID-19 met betrekking tot het infectierisico voor personeel ten gevolge van aerosolvorming

Literatuur

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., & Dzierba, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 1–34.
- Alraddadi, B. M., Qushmaq, I., Al-Hameed, F. M., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Jose, J., Al-Omari, A., Kharaba, A., Almotairi, A., & Al Khatib, K. (2019). Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza and other respiratory viruses*, 13(4), 382–390.
- Franco, C., Facciolongo, N., Tonelli, R., Dongilli, R., Vianello, A., Pisani, L., Scala, R., Malerba, M., Carlucci, A., Negri, E. A., Spoladore, G., Arcaro, G., Tillio, P. A., Lastoria, C., Schifino, G., Tabbi', L., Guidelli, L., Guaraldi, G., Ranieri, V. M., ... Nava, S. (2020). Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *The European Respiratory Journal*, 56(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2020>
- Frat, J.-P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., Prat, G., Boulain, T., Morawiec, E., Cottureau, A., Devaquet, J., Nseir, S., Razazi, K., Mira, J.-P., Argaud, L., Chakarian, J.-C., Ricard, J.-D., Wittebole, X., Chevalier, S., ... Robert, R. (2015, juni 3). High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure (world) [Research-article]. [Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa1503326](http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa1503326); Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>
- Luo, Y., Luo, Y., Li, Y., Zhou, L., Zhu, Z., Chen, Y., Huang, Y., & Chen, X. (2016). Helmet CPAP versus oxygen therapy in hypoxemic acute respiratory failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Yonsei medical journal*, 57(4), 936–941.
- Mellado-Artigas, R., Ferreyro, B. L., Angriman, F., Hernández-Sanz, M., Arruti, E., Torres, A., Villar, J., Brochard, L., Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Hernández-Sanz, M., Ferrando, C., Vendrell, M., Sánchez-Etayo, G., Alcón, A., Belda, I., Agustí, M., Carramiñana, A., Gracia, I., ... for the COVID-19 Spanish ICU Network. (2021). High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care*, 25(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03469-w>
- Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: Are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(6), 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
- Teng, X., Shen, Y., Han, M., Yang, G., Zha, L., & Shi, J. (2020). The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *European Journal of Clinical Investigation*, epub(n/a), e13435. <https://doi.org/10.1111/eci.13435>
- Wang, K., Zhao, W., Li, J., Shu, W., & Duan, J. (2020). The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of intensive care*, 10, 1–5.

Yam, L. Y., Chan, A. Y., Cheung, T. M., Tsui, E. L., Chan, J. C., Wong, V. C., & Group (HASCOG), H. K. H. A. S. C. (2005). Non-invasive versus invasive mechanical ventilation for respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 118(17), 1413–1421.

Evidence table

Research question: effectiveness of ventilatory support in COVID-19 patients with acute respiratory failure

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Alraddadi, 2019	<p>Type of study: multicentre retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Patients with MERS from 14 tertiary care hospitals in 5 cities in Saudi Arabia, between September 2012 and October 2015</p> <p>Funding and conflicts of interest: the authors have no conflict of interest to disclose.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with confirmed MERS and ARF who required mechanical (invasively or non-invasively) ventilation support in the ICU</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> N/A</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 105 C: 197</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Median age (IQR): I: 60 yrs. (50-73) C: 58 yrs. (45-69)</p> <p>Sex: I: 67% M C: 71% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Groups were comparable for BMI, pO₂ and PF-ratio</p> <p>Differences in: median baseline SOFA-score (IQR): I: 7 (4-9)</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Initial treatment with NIV</p> <p>NIV duration (days) Median (IQR): 1.0 (1.0, 3.0) Mean ± SD: 2.7 ± 4.2</p> <p>Because of imbalances in baseline characteristics of NIV patients and invasive MV patients, a propensity score for being treated with NIV was developed. When adjusted for propensity score, the differences in most baseline characteristics were insignificant</p> <p>We assessed the independent association of NIV with 90-day mortality by multivariate logistic regression model adjusting for propensity score and clustering by centres</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Treatment was only Invasive mechanical ventilation</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 90 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N/A</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> described per variable for intervention and control group</p>	<p>Outcome measures and effect size:</p> <p>Univariate analysis <u>Invasive MV (%)</u> I: 97 (92.4) C: 197 (100.0)</p> <p><u>NIV duration (days)</u> Median (IQR) 1.0 (1.0-3.0)</p> <p><u>90-day mortality (%)</u> I: 69 (65.7) C:150 (76.1) P 0.05</p> <p><u>ICU mortality (%)</u> I: 68 (64.8) C: 149 (75.6) NS</p> <p><u>ICU length of stay (days)</u> Median (IQR) I: 11 (6, 24) C: 11 (6, 18) NS</p> <p><u>Hospital length of stay (days)</u> Median (IQR) I: 22 (12, 38)</p>	<p>Aim: to assess the success of NIV in MERS patients with ARF in avoiding intubation and its association with mortality and ICU and hospital length of stay.</p> <p>Author's conclusion: In patients with MERS and acute hypoxemic respiratory failure, NIV failure was very high. The use of NIV was not associated with improved outcomes.</p>

		<p>C: 9 (7-12)</p> <p>Median number of quadrants with infiltrates on chest X-ray (IQR): I: 2 (1-4) C: 3 (2-4)</p>				<p>C: 20 (11, 35) NS</p> <p>Adjustment using propensity score 90-day mortality OR 0.61 (95%CI 0.23 to 1.60)</p>	
Mellado, 2021	<p>Type of study: prospective multicentre cohort study</p> <p>Setting and country: patients with COVID-19 associated ARF admitted to 36 Spanish and Andorran ICUs</p> <p>Funding and conflicts of interest:</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - patients ≥ 18 years, admitted to ICU between 12-03-2020 and 13-08-20, positive confirmatory nasopharyngeal or pulmonary tract sample, receiving support with either HFNC or intubation on the first day of ICU admission.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> intubation outside ICU, PaO₂/FiO₂ ratio > 300 mmHg, respiratory rate on day 1 > 35 breaths/min, GCS < 13, pH < 7.25</p> <p><u>N total at baseline:</u> N=122</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Mean age (Sd): I: 62(± 11) yrs. C: 61(± 11) yrs.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>use of HFNC as the initial oxygenation strategy in the first 24h of ICU admission</p> <p>patients that were switched from HFNC to IMV on day 1 were considered as part of the IMV group</p> <p>N=61</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>use of IMV in the first 24h of ICU admission</p> <p>The decision to intubate was left at the discretion of the treating physicians at each participating centre.</p> <p>N=61</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Patients were followed up until hospital discharge to assess for in-hospital mortality</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None Missing information was present for several covariates</p>	<p>Outcome measures and effect size:</p> <p>ventilator-free days (VFD's) at 28 days I: 21 days C: 13 days Mean difference: 8.0 days (95%CI: 4.4 to 11.7 days)</p> <p>Intubation rate in intervention group: 38%</p> <p>ICU length of stay I: 11 days C: 20 days Mean difference: -8.2 days (95%CI -12.7 to -3.6 days)</p> <p>all-cause in-hospital mortality I: 15% C: 21% OR 0.64 (95%CI 0.25 to 1.64) OR 0.64 ((95%CI 0.25 to 1.64)</p>	<p>Aim: to assess the effect of high-flow nasal oxygen on ventilator-free days, compared to early initiation of invasive mechanical ventilation, on adult patients with COVID-19.</p> <p>Author's conclusion: The use of high-flow nasal oxygen upon ICU admission in adult patients with COVID-19 related acute hypoxemic respiratory failure may lead to an increase in ventilator-free days and a reduction in ICU length of stay, when compared to early initiation of invasive mechanical ventilation.</p>

		<p>Sex (IQR): I: 27% F (40) C: 36% F (48)</p> <p>Groups comparable at baseline? - cases and controls were matched - propensity score matching was used to adjust for measured confounding</p>					<p>However, caution is warranted before drawing definite conclusions since, in the whole population, those intubated early were sicker, and even the most thorough statistical adjustment cannot eliminate confounding entirely.</p>
Teng, 2020	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Fuyang Second People's Hospital, Fuyang, China between Jan 2020-Feb 2020</p> <p>Funding and conflicts of interest: funding by the second batch of COVID-19 emergency science and technology project in Fuyang city (FK20202802). The authors declare that they have no competing interests.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age > 18 yrs.; patient met diagnostic criteria for patients with severe COVID-19 in the "COVID-19 Diagnosis and Treatment Plan"</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> PaCO₂ > 50 mmHg or previous COPD, asthma, acute cardiogenic pulmonary oedema, acute coronary syndrome, GCS<13</p> <p><u>N total at baseline:</u> N=22</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Mean age (Sd): I: 56.6 (±3.0) yrs.) C: 5.35(±5.5) yrs.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>HFNC oxygen therapy in ICU immediately after COVID-19 diagnosis</p> <p>Initial parameters: flow rate 50 L/min, oxygen concentration 50%. Parameters were adjusted according to SpO₂, blood gas and tolerance, maintaining SpO₂ > 93%. The duration of treatment was more than 72 hours.</p> <p><u>Elimination criteria during treatment:</u> patient could not tolerate HFNC; pneumothorax occurred during treatment; patient needed MV during treatment; patient could not continue due to deterioration during the course of treatment;</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Conventional oxygen therapy in ICU by nasal catheter, Venturi or oxygen storage mask</p> <p>Initial parameters: oxygen flow rate 5 L/min, adjusted according to SpO₂, maintaining SpO₂ > 93%. The duration of treatment was more than 72 hours</p> <p>N=10</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> during hospital stay</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N/A</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N/A</p>	<p>Outcome measures and effect size:</p> <p><u>ICU length of stay (days)</u> Mean (Sd) I: 4.00 (±0.74) C: 4.90 (±1.00) P 0.024</p> <p><u>Hospital length of stay (days)</u> Mean (Sd) I: 14.67 (±1.97) C: 16.60 (± 2.54) NS</p>	<p>Aim: to investigate the value of HFNC in treating patients with severe COVID-19 pneumonia</p> <p>Author's conclusion: early application of HFNC oxygen therapy in patients with severe COVID-19 can reduce the length of stay in the ICU</p> <p>Remarks: - All patients were cured and discharged; representative groups? - Only univariate analyse - Criteria for patient selection? Referral to ICU?</p>

		Sex (male/female): I: 8/4 C: 7/3 Groups comparable at baseline? Groups were randomized between HFNC and conventional oxygen group.	patient was unable to participate in the whole trial. N=12				- "COVID-19 Diagnosis and Treatment Plan" not described.
Yam, 2005	Type of study: retrospective cohort study Setting and country: all ARF patients identified from the Hong Kong Hospital Authority SARS Database, which contains data from all public hospitals, Hong Kong Funding and conflicts of interest: funding support for the HA SARS Database on data collection and management from the Hong Kong Government's Health, Welfare and Food Bureau and Research Fund for the Control of Infectious Diseases	<u>Inclusion criteria:</u> ever developed ARF during hospitalization for SARS; aged 15 – 74 yrs.; received combination therapy (ribavirin-corticosteroid) for SARS ARF was defined by the presence of ALI and ARDS P/F-ratio>26.7-40 kPa (>200mmHg) for ALI and P/F-ratio≤26.7 kPa (≤200 mmHg) for ARDS. <u>Exclusion criteria:</u> deceased patients never admitted to ICU because of prior "Do not Resuscitate" orders; no admission neutrophil count; received Kaletra; intubated before starting combination therapy <u>N total at baseline:</u> I: 1 hospital I: patients N=42 C: 13 hospitals C: patients N=451	Describe intervention (treatment/procedure/test): NIV Hospital: treatment protocol of which stipulated NIV as initial ventilatory support; NIV would be commenced if oxygen above 5 LPM failed to maintain SpO ₂ at 93% - 96% Criteria for intubation were intolerance to NIV; patient fatigue; or when supplemental oxygen at 12 LPM failed to maintain at least 93% SpO ₂ while on NIV. All SARS patients in NIV Hospital were treated with a standard treatment protocol. NIV hospital: N=1 Patients initially on NIV : N=21 Patients directly on MV: N=1 Patients initially on NIV requiring intubation: N=8	Describe control (treatment/procedure/test): MV Hospitals: comprising all hospitals in which only MV was used Criteria for intubation could not be obtained from the Database. Pharmacologic therapy for SARS in IMV Hospitals was similar to NIV Hospital but with variable timing, types and dosages of corticosteroid among hospitals MV hospitals: N=13 Patients on MV: N=188	<u>Length of follow-up:</u> N/A <u>Loss-to-follow-up:</u> N/A <u>Incomplete outcome data:</u> N/A	Outcome measures and effect size: Multiple logistic regression analyses NIV vs MV: <u>Any form of ventilation</u> Adj OR 1.619 (95%CI 0.830 to 3.161) <u>Need for MV</u> Adj OR 0.360 ((95%CI 0.164 to 0.791) <u>Death during hospital stay</u> Adj OR 0.235 (95%CI 0.077 to 0.716) 0. 011	Aim: to compare the efficacy of NIV against MV treating respiratory failure in SARS Author's conclusion: Compared to MV, NIV as initial ventilatory support for ARDS in the presence of SARS appeared to be associated with reduced intubation need and mortality.

		<p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> age \pm SD: I: 47 yrs. (SD?) C: 44 yrs. (SD?)</p> <p>Sex: I: 45.2% M C: 49.7% M</p> <p>LDH (median) on commencement of intervention I: 1.71 (IQR?) C: 1.21 (IQR?)</p> <p><u>% ARDS on commencement of intervention</u> I: 54.6% C: 80.1%</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

MERS: Middle East respiratory syndrome; ARF: acute respiratory failure; ICU: intensive care unit; NIV: non-invasive ventilation; MV: mechanical ventilation; BMI: Body Mass Index; pO₂: partial pressure of oxygen in arterial blood; PF-ratio: PaO₂/FiO₂ ratio; FiO₂: fraction of inspired oxygen; SOFA: sequential organ failure assessment; PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; GSC: Glasgow Coma Scale; ARF: acute respiratory failure; SARS: severe acute respiratory syndrome; ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; LDH: lactate dehydrogenase; LPM: liters per minute; HFNC: High Flow Nasal Cannula;

Risk of bias table

Research question: effectiveness of ventilatory support in COVID-19 patients with acute respiratory failure

	<i>Pre-intervention</i>		<i>At intervention</i>	<i>Post-intervention</i>			
Study reference	Risk of Bias due to confounding	Risk of Bias in selection of participants into the study	Risk of Bias in measurement of exposure	Risk of Bias due to departures from intended exposure(s)	Risk of Bias due to missing data	Risk of Bias in measurement of outcomes	Risk of Bias in selection of the reported result⁷
Alraddadi, 2019	Moderate Reason: use of propensity score	Low Reason: selection not related to exposure	low Reason: use of propensity score; if residual bias exists, it would likely favor NIV.	Moderate Reason: lead time bias might have occurred	low Reason: few missing data	Low Reason: no suspected errors in measurement of outcome	Low
Mellado, 2021	Moderate Reason: use of propensity score matching	Low Reason: all presenting patients were included	Moderate Reason: code status at admission was not recorded and might have impacted rate of intubation, despite use of propensity score	Moderate Reason: misclassification of relevant covariates might have occurred, although a manual was used and accuracy of data was checked by 2 investigators	Moderate Reason: missing data may result in information bias and residual confounding. However, multiple imputation-based results were consistent with complete case analysis.	Moderate Reason: no blinding during treatment was possible	Low
Teng, 2020	High Reason: severity of respiratory failure is unclear	High Reason: selection procedure before randomization is not described	Low Reason: exposure was well defined	High Reason: randomization process not described	High Reason: no information on missing data	Moderate Reason: only univariate analysis was used	High Reason: loss to follow-up not documented

Yam, 2005	High Reason: more severe respiratory failure in MV group	Low Reason: retrospective study, all patients requiring treatment were sent to hospital	low Reason: exposure status by type of hospital	Moderate Reason: short period of time, different usual care per hospital	High Reason: no information on missing data	Low Reason; outcome was mortality	Low
-----------	---	--	--	---	--	--	-----

Table of excluded studies

Datum literatuur-search	Author	Year	Reason for exclusion
Until 1-7-20	Almekhlafi	2016	does not fit PICO
Until 1-7-20	Arabi	2017	does not fit PICO
Until 1-7-20	Cheung	2004	does not fit PICO
Until 1-7-20	Esquinas	2014	narrative review
Until 1-7-20	Organger	2020	preprint, not peer-reviewed
Until 1-7-20	Patel	2020	reprint, not peer-reviewed
Until 1-7-20	Wang	2020	observational study
Until 1-7-20	Wong	2020	meta-analysis, observational studies included
Until 1-7-20	Zhao	2003	does not fit PICO
Until 1-7-20	Agarwal	2020	wrong population: does not include COVID
26-8-2020	Aliberti	2020	wrong study design; no control group
26-8-2020	Burns	2020	does not fit PICO, no control group
26-8-2020	Franco	2020	wrong comparison, early view article
26-8-2020	Gaeckle	2020	wrong outcome: CPAP failure vs CPAP success
26-8-2020	Miller	2020	does not fit PICO
26-8-2020	Nightingale	2020	no control group
26-8-2020	Pagano	2020	does not fit PICO
26-8-2020	Vianello	2020	wrong study design; no control group
26-8-2020	Xia	2020	wrong study design; no control group
1-10-20	Panadero	2020	wrong study design; no control group
1-10-20	Patel	2020	wrong study design; no control group
1-10-20	Suardi	2020	does not fit PICO
1-10-20	Suffredini	2020	narrative review
1-10-20	Windisch	2020	review
29-10-20	Alviset	2020	wrong study design; no control group
29-10-20	Avdeev	2020	wrong study design; no control group
29-10-20	Duan	2020	does not fit PICO
29-10-20	Ferrando	2020	does not fit PICO: proning
29-10-20	Gershengorn	2020	does not fit PICO: model
29-10-20	Procopio	2020	wrong study design; no control group
29-10-20	Simioli	2020	wrong study design; no control group
29-10-20	Suardi	2020	does not fit PICO
5-1-2021	Ashish	2020	does not fit PICO
5-1-2021	Avdeev	2021	wrong study design, no control group
5-1-2021	Carpagnano	2020	wrong study design; no control group
5-1-2021	Di Domenico	2020	wrong study design; no control group
5-1-2021	Faraone	2020	wrong study design; no control group
5-1-2021	Franco	2020	does not fit PICO, early view
5-1-2021	Hernandez-Rubio	2020	wrong study design; no control group
5-1-2021	Hu	2020	wrong study design; no control group
5-1-2021	Infantino	2020	wrong study design; no control group
5-1-2021	Soares	2020	does not fit PICO
5-1-2021	Subramaniam	2020	does not fit PICO
5-1-2021	Suffredini	2021	narrative review

5-1-2021	Tverring	2020	research protocol
5-1-2021	Xu	2020	does not fit PICO
5-1-2021	Nielsen	2020	COVID-19: National Guideline from the Danish Society of Respiratory Medicine
1-3-2021	Corradi	2021	does not fit PICO
1-3-2021	Daniel	2021	intubation-first vs intubation after NIV vs NIV only
1-3-2021	De Alba Aparicio	2020	no control group
1-3-2021	De Vita	2020	no control group
1-3-2021	Van Oosten	2020	no control group
1-3-2021	Vaschetto	2021	no control group
1-3-2021	Walker	2020	does not fit PICO
1-3-2021	Winck	2021	wrong study design

Literature search strategy

Uitgangsvraag: COVID19/MERS/SARS en oxygen therapy	
Database(s): PubMed, Embase	Datum: 2-4-2020, 3-6-2020, 1-7-2020, 26-8-2020, 29-10-2020, 5-1-2021
Periode: nvt	Talen: nvt
Toelichting:	
<p>5-1-2021 Letters opnieuw toegevoegd aan de zoekstrategie omdat hierin ook trials worden beschreven. (Als letter gepubliceerd om sneller te worden geaccepteerd.)</p>	
<p>29-10-2020 Zoekstrategie omgezet naar OVID/Medline omdat nieuwe versie van PubMed niet meer toereikend is.</p>	
<p>26-8-2020 Zoekstrategie verder aangescherpt. Commentaren en letters verwijderd. Een selectie op kinderen tm 12 jaar is helaas niet mogelijk omdat dan ook studies over volwassenen en kinderen worden verwijderd uit het resultaat. De aantallen zijn te overzien. Totaal 75 referenties over kinderen in een eindset van 465 referenties.</p>	
<p>3-6-2020 De strategie wordt verder aangescherpt naar alleen COVID-19 in combinatie met het zoekblok oxygen therapy. Case reports en narrative reviews zullen niet langer worden meegenomen en ook zal alleen op taal Engels en Nederlands worden gezocht. Eerstvolgende update is 1-7-2020. De updates zullen maandelijks worden uitgevoerd.</p>	
<p>2-4-2020 Bij deze de PICO(s) en referentie artikelen</p>	
<p>P: adults with COVID-19 (and acute respiratory failure); MERS, SARS I1. HFNC; high flow nasal cannula (optiflow, vapotherm); high flow oxygen therapy I2. Non-invasive ventilation; NIV; Non-Invasive Positive Pressure Ventilation; Nasal intermittent Positive Pressure Ventilation; NIPPV</p>	

I3. BiPAP; bilevel positive airway pressure; CPAP; continuous positive airway pressure

I4. Non-rebreather mask; NRB, NRBM, non-rebreather, non-rebreather facemask

C1: oxygen therapy, low-flow nasal cannula

C2: invasive mechanical ventilation

O: mortality, invasive mechanical ventilation, ICU, spoed intubatie

Alhoewel de PICO specifiek is geformuleerd is het niet mogelijk om dit op deze manier uit te werken in de verschillende databases omdat de thesaurus zich beperkt tot Oxygen therapy. Daarom is ervoor gekozen om alle termen in een OR relatie samen te voegen en te combineren met MERS/SARS/COVID19. Het resultaat is beperkt gebleven tot onderstaande resultaten.

De vraag over de palliatieve setting met wel of geen oxygen therapie valt ook binnen bovengenoemde PICO en zal daarom niet apart worden uitgevoerd.

Tot 3-6 worden wekelijkse searches uitgevoerd in PubMed, Embase, Google Scholar, Medrxiv.

Met vriendelijke groet,
Ingeborg van Dusseldorp

	Inclusief dubbele referenties	Ontdubbeld (PubMed, Embase, Rayyan)
2-4-2020	235	157
Tm 3-6-2020		250
1-7-2020	211	120
26-8-2020	793	301
29-10-2020	823	409
5-1-2021		710

Zoekverantwoording

Ovid/Medline 29-10-2020

1 exp oxygen inhalation therapy/ or exp noninvasive ventilation/ or o2 administration.ti,ab,kf. or o2 therapy.ti,ab,kf. or oxygen administration.ti,ab,kf. or oxygen inhalation therapy.ti,ab,kf. or oxygen insufflation.ti,ab,kf. or oxygen therapy.ti,ab,kf. or oxygen treatment.ti,ab,kf. or high flow nasal cannula*.ti,ab,kf. or hfnc.ti,ab,kf. or non-invasive ventilation.ti,ab,kf. or noninvasive ventilation.ti,ab,kf. or non-invasive positive pressure ventilation.ti,ab,kf. or noninvasive positive pressure ventilation.ti,ab,kf. or nasal intermittent positive pressure ventilation.ti,ab,kf. or nippv.ti,ab,kf. or bipap.ti,ab,kf. or bilevel positive airway pressure.ti,ab,kf. or cpap.ti,ab,kf. or continuous positive airway pressure.ti,ab,kf. or non rebreather.ti,ab,kf. or non rebreathing.ti,ab,kf. or nrb.ti,ab,kf. or nrbm.ti,ab,kf. or low flow nasal cannula.ti,ab,kf. or invasive mechanical ventilation.ti,ab,kf. or optiflow.ti,ab,kf. or vapotherm.ti,ab,kf. (53031)

- 2 ((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemy.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid19' or "covid 19" or "sars cov 2" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf. (81784)
- 3 limit 2 to dt="20191201-20220101" (69146)
- 4 1 and 3 (849)
- 5 case reports/ or narrative review.ti,kf. (2135005)
- 6 4 not 5 (731)
- 7 limit 6 to (english or dutch) (693)
- 8 limit 7 to dt="20200901-20220101" (215)

PubMed, 26-8-2020

Search	Query	Results
#8	Search: #3 NOT #5 Filters: Dutch, English	328
#6	Search: #3 NOT #5	356
#5	Search: "Comment" [Publication Type] OR "Letter" [Publication Type] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "narrative review*" [ti] Sort by: Most Recent	3,412,945
#3	Search: #1 AND #2	499
#2	Search: "Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR o2 administration[tiab] OR o2 therapy[tiab] OR oxygen administration[tiab] OR oxygen inhalation therapy[tiab] OR oxygen insufflation[tiab] OR oxygen therapy[tiab] OR oxygen treatment[tiab] OR high flow nasal cannula*[tiab] OR hfnc[tiab] OR non-invasive ventilation[tiab] OR non-invasive positive pressure ventilation[tiab] OR nasal intermittent positive pressure ventilation[tiab] OR nippv[tiab] OR bipap[tiab] OR bilevel positive airway pressure[tiab] OR cpap[tiab] OR continuous positive airway pressure[tiab] OR non rebreather[tiab] OR non rebreathing[tiab] OR nrb[tiab] OR nrbm[tiab] OR low flow nasal cannula[tiab] OR invasive mechanical ventilation[tiab] OR optiflow[tiab] OR vapotherm[tiab]	49,416
#1	Search: ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR (("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])	47,486

PubMed, 3-6-2020

Search	Query	Results
#6	Search: #5 AND (Dutch[lang] OR English[lang])	132
#5	Search: #3 NOT #4	148
#4	Search: "Case Reports" [Publication Type] OR "narrative review*" [tiab]	2,109,942
#3	Search: #1 AND #2	168
#2	Search: ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])	19,160
#1	Search: "Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR o2 administration[tiab] OR o2 therapy[tiab] OR oxygen administration[tiab] OR oxygen inhalation therapy[tiab] OR oxygen insufflation[tiab] OR oxygen therapy[tiab] OR oxygen treatment[tiab] OR high flow nasal cannula*[tiab] OR hfnc[tiab] OR non-invasive ventilation[tiab] OR non-invasive positive pressure ventilation[tiab] OR nasal intermittent positive pressure ventilation[tiab] OR nippv[tiab] OR bipap[tiab] OR bilevel positive airway pressure[tiab] OR cpap[tiab] OR continuous positive airway pressure[tiab] OR non rebreather[tiab] OR non rebreathing[tiab] OR nrb[tiab] OR nrbs[tiab] OR low flow nasal cannula[tiab] OR invasive mechanical ventilation[tiab] OR optiflow[tiab] OR vapotherm[tiab]	48,451

PubMed, 2-4-2020

Search	Query	Items found
#40	Search #38 AND #39	79
#39	Search ("Severe Acute Respiratory Syndrome"[Mesh] OR "SARS Virus"[Mesh] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR	15945

Search	Query	Items found
	(ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR sars*[tiab] OR severe acute respiratory syndrome[tiab] OR sudden acute respiratory syndrome[tiab] OR mers[tiab] OR middle east respiratory syndrome[tiab])	
#38	Search "Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR o2 administration[tiab] OR o2 therapy[tiab] OR oxygen administration[tiab] OR oxygen inhalation therapy[tiab] OR oxygen insufflation[tiab] OR oxygen therapy[tiab] OR oxygen treatment[tiab] OR high flow nasal cannula*[tiab] OR hfnc[tiab] OR non-invasive ventilation[tiab] OR non-invasive positive pressure ventilation[tiab] OR nasal intermittent positive pressure ventilation[tiab] OR nippv[tiab] OR bipap[tiab] OR bilevel positive airway pressure[tiab] OR cpap[tiab] OR continuous positive airway pressure[tiab] OR non rebreather[tiab] OR non rebreathing[tiab] OR nrb[tiab] OR nrmb[tiab] OR low flow nasal cannula[tiab] OR invasive mechanical ventilation[tiab] OR optiflow[tiab] OR vapotherm[tiab]	47793

Embase 29-10-2020

No.	Query	Results
#5	#4 AND [1-9-2020]/sd	608
#4	#3 AND (english:la OR dutch:la) NOT ('editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'case report'/exp OR 'narrative review'/exp OR 'narrative review':ti) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1248
#3	#1 AND #2	2470
#2	('coronavirus disease 2019'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw)) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py	68956
#1	'oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula'/exp OR 'high flow oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal oxygen therapy'/exp OR 'noninvasive ventilation'/exp OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation'/exp OR 'invasive mechanical ventilation'/exp OR 'o2 administration':ti,ab,kw OR 'o2 therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen administration':ti,ab,kw OR 'oxygen inhalation therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen insufflation':ti,ab,kw OR 'oxygen therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen treatment':ti,ab,kw OR 'high flow nasal cannula*':ti,ab,kw OR hfnc:ti,ab,kw OR 'non-invasive ventilation':ti,ab,kw OR 'noninvasive ventilation':ti,ab,kw OR 'non-invasive positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR nippv:ti,ab,kw OR bipap:ti,ab,kw OR 'bilevel positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR 'non rebreathing valve'/exp OR 'non rebreather':ti,ab,kw OR 'non rebreathing':ti,ab,kw OR nrb:ti,ab,kw OR nrmb:ti,ab,kw OR 'low flow nasal cannula':ti,ab,kw OR 'invasive mechanical ventilation':ti,ab,kw OR optiflow:ti,ab,kw OR vapotherm:ti,ab,kw	120792

Embase Session Results (26 Aug 2020)

No.	Query	Results
#4	#3 AND (english:la OR dutch:la) NOT ('editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'case report'/exp OR 'narrative review'/exp OR 'narrative review':ti) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	465
#3	#1 AND #2	882
#2	((('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py	44756
#1	'oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula'/exp OR 'high flow oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal oxygen therapy'/exp OR 'non invasive positive pressure ventilation'/exp OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation'/exp OR 'invasive mechanical ventilation'/exp OR 'o2 administration':ti,ab,kw OR 'o2 therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen administration':ti,ab,kw OR 'oxygen inhalation therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen insufflation':ti,ab,kw OR 'oxygen therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen treatment':ti,ab,kw OR 'high flow nasal cannula*':ti,ab,kw OR hfnc:ti,ab,kw OR 'non-invasive ventilation':ti,ab,kw OR 'non-invasive positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR nippv:ti,ab,kw OR bipap:ti,ab,kw OR 'bilevel positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR 'non rebreathing valve'/exp OR 'non rebreather':ti,ab,kw OR 'non rebreathing':ti,ab,kw OR nrb:ti,ab,kw OR nrbm:ti,ab,kw OR 'low flow nasal cannula':ti,ab,kw OR 'invasive mechanical ventilation':ti,ab,kw OR optiflow:ti,ab,kw OR vapotherm:ti,ab,kw	86929

Embase 3-6-2020

No.	Query	Results
#6	#5 AND (english:la OR dutch:la)	177
#5	#3 NOT #4	188
#4	'case report'/exp OR 'narrative review'/exp OR 'narrative review':ti	2564343
#3	#1 AND #2	250
#2	((('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py	17625
#1	'oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula'/exp OR 'high flow oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal oxygen therapy'/exp OR 'non invasive positive pressure ventilation'/exp OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation'/exp OR 'invasive mechanical ventilation'/exp OR 'o2	86929

No.	Query	Results
	administration':ti,ab,kw OR 'o2 therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen administration':ti,ab,kw OR 'oxygen inhalation therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen insufflation':ti,ab,kw OR 'oxygen therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen treatment':ti,ab,kw OR 'high flow nasal cannula*':ti,ab,kw OR hfnc:ti,ab,kw OR 'non-invasive ventilation':ti,ab,kw OR 'non-invasive positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR nippv:ti,ab,kw OR bipap:ti,ab,kw OR 'bilevel positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR 'non rebreathing valve'/exp OR 'non rebreather':ti,ab,kw OR 'non rebreathing':ti,ab,kw OR nrb:ti,ab,kw OR nrbs:ti,ab,kw OR 'low flow nasal cannula':ti,ab,kw OR 'invasive mechanical ventilation':ti,ab,kw OR optiflow:ti,ab,kw OR vapotherm:ti,ab,kw	

Embase, 2-4-2020

No.	Query	Results
#3	#1 AND #2	146
#2	'oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula'/exp OR 'high flow oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal oxygen therapy'/exp OR 'non invasive positive pressure ventilation'/exp OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation'/exp OR 'invasive mechanical ventilation'/exp OR 'o2 administration':ti,ab,kw OR 'o2 therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen administration':ti,ab,kw OR 'oxygen inhalation therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen insufflation':ti,ab,kw OR 'oxygen therapy':ti,ab,kw OR 'oxygen treatment':ti,ab,kw OR 'high flow nasal cannula*':ti,ab,kw OR hfnc:ti,ab,kw OR 'non-invasive ventilation':ti,ab,kw OR 'non-invasive positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation':ti,ab,kw OR nippv:ti,ab,kw OR bipap:ti,ab,kw OR 'bilevel positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR 'non rebreathing valve'/exp OR 'non rebreather':ti,ab,kw OR 'non rebreathing':ti,ab,kw OR nrb:ti,ab,kw OR nrbs:ti,ab,kw OR 'low flow nasal cannula':ti,ab,kw OR 'invasive mechanical ventilation':ti,ab,kw OR optiflow:ti,ab,kw OR vapotherm:ti,ab,kw	85757
#1	('sars coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw OR 19:ti,ab,kw OR 2019:ti,ab,kw OR epidem*:ti,ab,kw OR pandem*:ti,ab,kw)) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py OR ncov:ti,ab,kw OR 2019ncov:ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR sars*:ti,ab,kw OR cov2:ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome':ti,ab,kw OR 'sudden acute respiratory syndrome':ti,ab,kw OR mers:ti,ab,kw OR 'middle east respiratory syndrome':ti,ab,kw	18002

Afkortingen

AF	Ademfrequentie
AHRF	Acute hypoxic respiratory failure
ALI	Acute lung injury
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	Body mass index
CPAP	Continuous positive airway pressure
COVID-19	Coronavirus disease 2019
FiO ₂	Fractie ingeademde zuurstof
GCS	Glasgow coma scale
HFNC	High flow nasal cannula
ICU	Intensive care unit
LDH	Lactaatdehydrogenase
LPM	Liters per minuut
MERS	Middle East respiratory virus
MV	Invasieve mechanische beademing
NIV	Non-invasieve beademing
PCO ₂	Partiële druk van carbon dioxide
PaCO ₂	Partiële druk van carbon dioxide in arterieel bloed
PF-ratio:	PaO ₂ /FiO ₂ ratio
PaO ₂	Partiële zuurstofdruk in arterieel bloed
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SOFA	Sequential organ failure assessment
SpO ₂	Zuurstofsaturatie
VFD	Ventilator-free days