

## **Beademing bij COVID-19**

### **NVIC advies op basis van expert opinion**

Versie: 15 oktober 2020

Leo Heunks, Amsterdam UMC, Amsterdam

Rik Endeman, Erasmus MC, Rotterdam

Hans van der Hoeven, Radboudumc, Nijmegen

#### ***Introductie***

Infectie met het SARS-CoV-2 virus kan leiden tot COVID-19 dat vooral gekenmerkt wordt door respiratoire klachten, in het uiterste geval ARDS. Dit document geeft adviezen voor beademing van patiënten met ARDS ten gevolge van COVID-19. Dit document is een herziening van de versie april 2020, naar aanleiding van nieuwe inzichten, vooral met betrekking tot kenmerken van COVID-19-ARDS en gebruik van high flow zuurstoftherapie. Initiële observaties in de kliniek en literatuur suggereerden dat COVID-19 gerelateerd ARDS een ander ziektebeeld is dan het “klassiek” ARDS. (1, 2). Nu meer data beschikbaar komen, lijken COVID-19-ARDS en klassiek ARDS niet heel veel te verschillen wat betreft respiratoire mechanica, longgewicht (op basis van CT scan) en gaswisseling (3). Bij opname is de respiratoire compliantie bij COVID-19-ARDS significant hoger (“beter”), in vergelijking met klassiek ARDS (respectievelijk 41 ml/cmH<sub>2</sub>O en 30 ml/cmH<sub>2</sub>O), maar dit verschil wordt kleiner na correctie voor leeftijd, geslacht, ernst van ARDS en aanwezigheid van pneumonie. Het is belangrijk te realiseren dat er een grote variatie bestaat in de compliantie bij zowel COVID-19-ARDS als klassiek ARDS (zie bijvoorbeeld figuur 1, ref (3)).

Omdat ademmechanica van COVID-19-ARDS dus redelijk overeenkomt met klassiek ARDS zijn principes van long-protectieve beademing ook niet essentieel verschillend. De indeling in zogenaamde H-type en L-type patiënt (4), kan overigens nog steeds van waarde zijn om oorzaak van hypoxemie te begrijpen.

Dit document is niet opgesteld volgens zogenaamde criteria van “*evidence based medicine*”. De belangrijkste reden is dat er te weinig studies verricht zijn bij beademde COVID-19-ARDS

patiënten. Omdat de NVIC en individuele leden met expertise op het gebied van beademing veel vragen kregen van collega's over beademing bij COVID-19-ARDS is besloten dit document op te stellen. Het is belangrijk te realiseren dat inzichten nog steeds snel veranderen en we zullen dit document regelmatig aanpassen waar nodig. Dit document beschrijft niet de toepassing van meer geavanceerde technieken, zoals transpulmonale drukmeting, impedantiemeting, et cetera.

## **I. VOORKOMEN VAN INTUBATIE**

Voorkomen van endotracheale intubatie is in het belang van de patiënt, maar gezien de pandemie ook van belang om voldoende middelen / personeel beschikbaar te houden voor patiënten zonder alternatief. Het gebruik van "high flow nasale therapie "Optiflow®" (HFNT), non-invasieve beademing zoals CPAP zou hierin een rol kunnen spelen. Bij de overweging om non-invasieve strategieën toe te passen bij hypoxemische insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 speelt effectiviteit, maar zeker ook veiligheid voor personeel een belangrijke rol.

### *Veiligheid voor personeel*

De mogelijke overdracht van SARS-CoV-2 van een patiënt op personeel tijdens high flow therapie of NIV / CPAP is een reden dat sommige ziekenhuizen ervoor kiezen deze behandelingen niet toe te passen bij COVID-19 patiënten. Sinds maart zijn er enkele (kleine) studies verschenen die suggereren dat bij juist gebruik van persoonlijke beschermingsmaatregelen geen verhoogd risico is op besmetting van personeel (5, 6). In ziekenhuizen van auteurs wordt high flow therapie toegepast en gebruik gemaakt van reguliere beschermingsmaatregelen, inclusief FFP2 masker, bril met gezichtsschild of een "duikbril".

### Effectiviteit voor patiënt

High flow therapie kan een rol spelen bij het voorkomen van intubatie bij patiënten met acute hypoxemische respiratoire insufficiëntie met non- COVID-19 pneumonie (7, 8). De studie van Frat (7) suggereert dat high flow therapie in vergelijking met non-rebreather masker of NIV, het risico op intubatie en mortaliteit verlaagt, vooral bij patiënten met  $Pao_2/Fio_2 < 200$ mmHg. Ook bij hypoxemische respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19 lijkt HFNC het risico op intubatie te verlagen. In een observationele studie (N=28) bij patiënten met COVID-19

gerelateerde hypoxemische respiratoire insufficiëntie ( $\text{Spo}_2 < 92\%$ , ademfrequentie 26/min (12-40L/min)) ondanks non-rebreather masker werd door gebruik van HFNC bij 68% van de patiënten intubatie voorkomen (5). In een retrospectieve analyse werd gebruik van high flow therapie vergeleken met gebruik van non-rebreather masker. Na propensity score matching (N = 274), werden 55% in de high flow therapie groep geïntubeerd versus 72% in de NRM groep ( $P < 0.0001$ ) (9).

Deze preliminaire data suggereren dat high flow therapie een veilige behandeling is bij patiënten met COVID-19, bij gebruik van adequate PPM, en mits de juiste indicatiestelling wordt gehanteerd. Daarnaast suggereren deze data dat high flow therapie de kans op endotracheale intubatie bij patiënten met COVID-19 kan verlagen. Wij adviseren daarom high flow therapie te overwegen bij persisterende hypoxemie ondanks conventionele zuurstoftherapie om risico op intubatie te verminderen, in een situatie waar adequate PBM beschikbaar is (10).

De kans op falen lijkt  $\pm 50\%$ , dus goede monitoring van de patiënt is aangewezen. Frequentie monitoring van oxygenatie ( $\text{Spo}_2$ ) en ademarbeid (ademfrequentie) is het minimum. De ROX index ( $\text{Spo}_2 / (\text{Fio}_2 * \text{ademfrequentie})$ ) kan gebruikt worden om de patiënt aan high flow therapie te vervolgen. Een ROX  $> 4.88$  is een voorspeller voor succesvolle high flow therapie (11). Deze index is overigens alleen gevalideerd bij non- COVID-19 hypoxemisch falen.

Het gebruik van non-invasieve beademing bij patiënten met pneumonie (non- COVID-19) leidt mogelijk tot hogere mortaliteit in vergelijking tot high flow therapie (7). Wij adviseren daarom terughoudend te zijn met toepassing van NIV bij COVID-19 pneumonie / ARDS. Indien high flow therapie niet beschikbaar is kan een korte trial met NIV overwogen worden, uiteraard alleen indien voldoende PBM beschikbaar.

Het gebruik van de helm als interface voor CPAP of NIV kan uitkomsten van patiënten met ARDS verbeteren (12). Ook tijdens deze COVID-19 pandemie is de helm veel gebruikt in Italië en enkele centra in Nederland. De helm wordt over het algemeen goed verdragen en is eenvoudig in het gebruik, met name bij CPAP. Indien gebruikt voor NIV (dus met pressure support) moet voldoende inspiratoire support gegeven worden ( $> 10 \text{cmH}_2\text{O}$ ). Adequate training met helm is belangrijk om hoge dode ruimte ventilatie te voorkomen.

## II. INVASIEVE BEADEMING

### A. Teugvolume

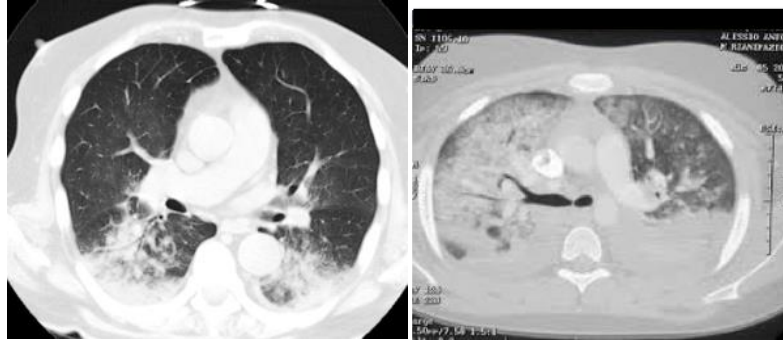
De hoeksteen van long-protectief beademen is laag teug volume, gewoonlijk gedefinieerd als  $\pm 6$  ml/Kg ideaal gewicht (*ARMA trial, NEJM 2000*). Er is geen reden aan te nemen dat bij COVID-19 hiervan afgeweken moet worden. Belangrijk is om ideaal lichaamsgewicht te gebruiken:

$$PBW_{\text{Man}}: 0.9 * (\text{length}-152) + 50 \text{ (Kg)}$$

$$PBW_{\text{vrouw}}: 0.9 * (\text{length}-152) + 45 \text{ (Kg)}$$

Een gevolg van lage teugvolume is het ontstaan van hypercapnische acidose. Om dit te beperken kan ademfrequentie verhoogd worden tot  $\pm 30$ /min. Let op ontwikkeling van intrinsic PEEP wanneer expiratoire flow niet terugkomt naar 0 L/sec. Indien ondanks verhogen van ademfrequentie respiratoire acidose persisteert, wordt dit geaccepteerd (permissive hypercapnia) tijdens gecontroleerde beademing. Een ondergrens voor pH is niet bekend, maar er zijn geen aanwijzingen dat pH tot 7.20 schadelijk is (m.u.v. patiënten met verhoogde intra-craniële druk (vasodilatatie cerebrale vaten bij acidose), pulmonale hypertensie (vasoconstrictie pulmonaalvaten bij acidose) en zwangere (mogelijk vasoconstrictie placentavaten)). Dus geadviseerd wordt geen concessies te doen aan teugvolume zolang pH  $> 7.20$ .

Beademing geïnduceerde longschade is niet alleen afhankelijk van het teugvolume. Dat is te illustreren met onderstaande CT-thorax opnames van twee patiënten met ARDS (niet perse COVID-19).



Beide patiënten voldoen aan criteria ARDS en hebben ideaal lichaamsgewicht van 70 Kg. Dus ideaal teugvolume is  $6 * 70 = 420$  ml. Het is echter duidelijk dat datzelfde teugvolume zich in de longen van de patiënt links zich over veel meer longweefsel zal verdelen dan patiënt in rechter plaatje. In patiënt rechts zal zelfde teugvolume veel meer rek op gezond longweefsel geven. Daarom wordt naast teug volume ook inspiratiedruk gemeten in kader van long-protectieve beademing. Twee drukken zijn belangrijk: Eind-inspiratoire plateaudruk en de “driving pressure”.

### **B. Eind-inspiratoire plateaudruk**

De eind-inspiratoire druk kan gemeten worden door uitvoeren van een eind-inspiratoire hold met de beademingsmachine. Dit leidt tot tijdelijk stoppen van de flow, waardoor de druk in alveolus gelijk is aan druk op de machine. De plateaudruk kan gebruikt worden als maat voor alveolaire distensie. In de literatuur wordt waarde  $<28-30\text{cmH}_2\text{O}$  geadviseerd.

### **C. Driving pressure**

De driving pressure is het verschil in (alveolaire) druk tussen inspiratie en expiratie. In een studie (multilevel mediation analysis) met 3562 ARDS patiënten bleek driving pressure een goede voorspeller van mortaliteit (zelfs beter dan teugvolume/ ideaal gewicht) (13). Hoewel dit geen randomized controlled trial betreft is er een goede fysiologische rationale om driving pressure in strategie van long-protectief beademen te betrekken.

De driving pressure wordt berekend door eind-inspiratoire plateaudruk (zie boven) te verminderen met totale PEEP:

$$DP = P_{\text{plat}} - P_{\text{EEPtot}}$$

De studie van Amato (13) suggereert dat hoe lager de driving pressure des te lager de mortaliteit. Het advies is driving pressure <15cmH<sub>2</sub>O.

Zoals in introductie genoemd is respiratoire compliantie bij COVID-19-ARDS gemiddeld (iets) lager in vergelijking met klassiek ARDS en daarom is driving pressure lager. De waarde van driving pressure bij COVID-19 is niet specifiek onderzocht. Een maximale driving pressure van 15cmH<sub>2</sub>O, lijkt redelijk, maar lager heeft de voorkeur (m.a.w. streef zeker niet naar een DP van 15cmH<sub>2</sub>O indien die al lager is).

#### **D. PEEP**

Het juiste PEEP niveau bij ARDS is nog onderwerp van discussie. Idealiter zou gebruik gemaakt kunnen worden van specifieke monitoring technieken om juiste PEEP niveau te selecteren. Slechts een beperkt aantal centra heeft deze technieken (b.v. elektrische impedantie tomografie (EIT), oesofagusballon, FRC meting) in de klinische zorg geïmplementeerd en daarom wordt dit niet besproken in dit document. Indien wel beschikbaar kunnen deze technieken toegepast worden voor PEEP titratie.

Enkele studies hebben effect van PEEP op oxygenatie en ademmechanica onderzocht bij COVID-19 patiënten (1). Hoewel er zeker sprake zal zijn van selectie bias, lijkt beperkt aantal patiënten te rekruteren op hoge PEEP. Voor patiënten met weinig potentieel tot rekruteren van longweefsel en relatief hoge compliantie van het respiratoire systeem lijkt een lage PEEP te adviseren, conform adviezen bij klassiek ARDS. Er kan bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van de ARDSNet lage PEEP / hoge Fio<sub>2</sub> tabel:

##### **Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub>**

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
<b>PEEP</b>	5	5	8	8	10	10	10	12

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
<b>PEEP</b>	14	14	14	16	18	18-24

Ref: [http://www.ardsnet.org/files/ventilator\\_protocol\\_2008-07.pdf](http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf)

Het nadeel van lage PEEP kan zijn dat potentieel rekruteerbaar longweefsel gecollabeerd blijft, met name bij patiënten met zeer uitgebreide consolidaties of lage compliantie van de

thoraxwand (bv hoge BMI, ascites, oedeem thoraxwand). Daarnaast kan hogere PEEP leiden tot lagere driving pressure (zie boven). Bij deze patiënten kan hogere PEEP toegepast worden:

#### **Higher PEEP/lower FiO<sub>2</sub>**

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
<b>PEEP</b>	5	8	10	12	14	14	16	16

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
<b>PEEP</b>	18	20	22	22	22	24

Ref: [http://www.ardsnet.org/files/ventilator\\_protocol\\_2008-07.pdf](http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf)

Het nadeel van hoge PEEP is risico op hyperinflatie van (relatief) gezonde longdelen en een negatief effect op hemodynamiek. Zoals bovengenoemd wordt PEEP idealiter getitreerd op patiënt karakteristieken.

Gezien de beperkte mogelijkheid tot rekruteren en de hoge respiratoire compliantie wordt geadviseerd niet routinematig rekruteermanoeuvres uit te voeren (14).

#### **E. Buikligging**

Buikligging in vroege fase van ARDS en  $Pao_2/Fio_2 < 150$  mmHg verbetert de overleving (15). Uit ervaring van klinieken met veel COVID-19 patiënten en spaarzame literatuur (1) blijkt over het algemeen een goede response van de oxygenatie op buikligging bij COVID-19 patiënten.

We adviseren bij patiënten met COVID-19 en ARDS te beademen in buikligging indien de  $Pao_2/Fio_2 < 150$  mmHg. Patiënt terug naar rugligging indien evidente verbetering van  $Pao_2/Fio_2$  ratio. In de praktijk is dat na enkele dagen. Om praktische / logistieke redenen kan overwogen worden patiënt de eerste dagen in buikligging te houden. Hoewel in de studies dagelijks gedraaid werd, kan onder deze bijzondere omstandigheden minder frequent teruggedraaid worden om belasting op personeel te verminderen. Daarnaast is ervaring dat meeste patiënten gedurende enkele dagen indicatie voor buikbeademing houden ( $Pao_2/Fio_2 < 150$  mmHg).

#### **F. Spierverslapping**

Een gerandomiseerde studie (16) toonde aan dat toedienen van spierverslappers (cisatracurium) bij patiënten met ARDS ( $Pao_2/Fio_2 < 120$  mmHg) gedurende de eerste 48 uur

de overleving verbetert. Een meer recente gerandomiseerde studie (17) liet geen verschil in overleving zien tussen diepe sedatie en spierverslapping versus lichte sedatie zonder spierverslapping. Een uitgebreide analyse valt buiten bestek van dit document.

Wij adviseren het gebruik van spierverslappers in de vroege fase van COPVID-19 ARDS indien patiënt ondanks diepe sedatie nog evidente respiratoire drive heeft, zich uitend in patiënt-ventilator asynchronie. Geadviseerd wordt dagelijks spierverslappers te onderbreken en beoordelen of er nog steeds sprake is van ernstige asynchronie.

Overigens lijken patiënten met COVID-19 opvallend hoge sedatie behoefte te hebben; in ieder geval meer dan voor de gebruikelijk IC patiënt. Dit kan mogelijk verklaard worden door de populatie (relatief gezond), interactie met andere medicatie (antivirale therapie) of hypermetabolisme.

### **G. Ondersteunende beademing**

Het juiste moment om over te gaan van gecontroleerde beademingsvorm naar ondersteunende beademingsvorm is voor patiënten met ARDS nog steeds onderwerp van discussie. Wij adviseren ondersteunende beademingsvorm (b.v. pressure support ventilation) indien  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  ratio verbetert en de arteriële pH normaliseert (arbitrair  $>7.35$ ). Een lage pH leidt immers tot hoge respiratoire drive (18). Bij iedere patiënt moet dagelijks overwogen worden of ondersteunende beademingsvorm al veilig is. Immers sedatienivo is lager bij ondersteunende beademingsvormen, wat risico op (adem)-spierzwakte vermindert. Het risico van ondersteunende beademingsvorm in vroege fase is zogenaamde patient-self inflicted lung-injury (P-SILI) (19). P-SILI is longschade ten gevolge van zeer hoge respiratoire drive van de patiënt. Het is aan te bevelen respiratoire drive tijdens pressure support te meten door middel van  $P_{0.1}$  (19). Een  $P_{0.1}$  waarde tussen  $1.5\text{cmH}_2\text{O}$  en  $4.0\text{cmH}_2\text{O}$  is passend bij normale adem drive (20, 21).

Indien patiënt aan pressure support een hoge ademdrive heeft, gekenmerkt door hoog teugvolume e/o hoge  $P_{0.1}$ . wordt geadviseerd sedatie te verhogen en eventueel opnieuw te beademen in gecontroleerde modus.

### **H. Ontwennen van beademing**



Er zijn geen redenen om aan te nemen dat ontwennen van de beademing van COVID-19 patiënten anders is dan van de reguliere ARDS patiënt. We verwijzen daarom naar de geaccordeerde [NVIC richtlijn ontwennen van de beademing](#).

## **H. ECMO**

Tijdens de eerste SARS-CoV epidemie is veel ervaring opgedaan met ECMO en lijken er klinische voordelen te zijn voor deze patiënten. In een observationele studie (22) werd ECMO toegepast bij COVID-19 patiënten met ernstig hypoxemisch falen ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  60mmHg (54-68mmHg) bij 14 cmH<sub>2</sub>O PEEP. Ondanks dat deze patiënten ernstiger hypoxemisch falen hadden dan patiënten in de EOLIA trial (NEJM), was mortaliteit vergelijkbaar ( $\pm 36\%$ ). Dus op medische gronden kan ECMO overwogen worden bij COVID-19 patiënten met zeer ernstig hypoxemisch falen en onmogelijkheid tot long-protectieve beademing. Echter in de studie van Combes (22), was gemiddelde ECMO duur 20 dagen en de gemiddelde opname duur 36 dagen. Dus gebruik van ECMO heeft grote impact op beschikbare IC bedden / personeel, wat in overweging genomen moet worden tijdens een pandemie, waarbij middelen (ernstig) gelimiteerd zijn.

Geadviseerd wordt in voorkomende gevallen van geïsoleerd zeer ernstig hypoxemisch falen te overleggen met een ECMO centrum.

## **I. Overig**

- Sinds de eerste versie van dit document, zijn er belangrijke data gepubliceerd over de effecten van steroïden (met name dexamethason) bij patiënten met COVID-19 pneumonie. Voor de plaatsbepaling van steroïden bij COVID-19-ARDS verwijzen wij naar richtlijnen van de FMS:  
[www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/leidraad%20Corticosteroiden.pdf](http://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/leidraad%20Corticosteroiden.pdf)
- In de literatuur lijkt optreden van thrombose pulmonaal vaten / longembolieën frequenter voor te komen bij patiënten met COVID-19. Voor profylaxe en behandeling verwijzen wij naar richtlijnen van de FMS:  
<https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Leidraad%20COVID-19%20coagulopathie.pdf>

## References

1. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, Du B, Brochard L, Qiu H. Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
2. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
3. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, Laffey J, Carrafiello G, Carsana L, Rizzuto C, Zanella A, Scaravilli V, Pizzilli G, Grieco DL, Di Meglio L, de Pascale G, Lanza E, Monteduro F, Zompatori M, Filippini C, Locatelli F, Cecconi M, Fumagalli R, Nava S, Vincent JL, Antonelli M, Slutsky AS, Pesenti A, Ranieri VM, collaborators. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46: 1099-1102.
5. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, Lugato F, Senna G, Navalesi P. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax* 2020.
6. Guy T, Creac'hcadec A, Ricordel C, Sale A, Arnouat B, Bizec JL, Langelot M, Lineau C, Marquette D, Martin F, Lederlin M, Jouneau S. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. *Eur Respir J* 2020.
7. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottreau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, MATHONNET A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-2196.
8. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563-572.
9. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Geri G, Voiriot G, Dupont T, Zafrani L, Girodias L, Labbe V, Dres M, Fartoukh M, Azoulay E. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1039-1042.
10. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020.
11. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernandez G, Garcia-de-Acilu M, Frat JP, Masclans JR, Ricard JD. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-1376.

12. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2435-2441.
13. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-755.
14. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, Loring SH, Talmor D, Group EP-S. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio<sub>2</sub> Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 846-857.
15. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-2168.
16. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A, Investigators AS. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-1116.
17. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380: 1997-2008.
18. Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment. *Crit Care* 2020; 24: 104.
19. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
20. Telias I, Brochard L, Goligher EC. Is my patient's respiratory drive (too) high? *Intensive Care Med* 2018.
21. Telias I, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Piquilloud L, Chen L, Ferguson ND, Goligher EC, Brochard L. Airway Occlusion Pressure as an Estimate of Respiratory Drive and Inspiratory Effort During Assisted Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
22. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, Baron E, Beurton A, Chommeloux J, Meng P, Nemlaghi S, Bay P, Leprince P, Demoule A, Guidet B, Constantin JM, Fartoukh M, Dres M, Combes A, Groupe de Recherche Clinique en ReSidPeIRaSU, Paris-Sorbonne E-Ci. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020.