

**Algemene gegevens / General Information**

Programma / Programme : **COVID-19 Programma**
 Subsidiëronde / Subsidy round : **Bottom-up ronde COVID-19 aandachtsgebied 1**
 Projecttitel / Project title : **Nutritional requirements during COVID-19 Rehabilitation to optimise convalescence and OUTCOME (NuCoRe OUTCOME)**
 Projecttaal / Project language : **Nederlands / Dutch**
 Geplande startdatum / Planned start date : **15-07-2020**
 Geplande duur / Planned duration : **30 maanden / months**
 Datum indienen / Date of application : **14-05-2020**
 Projecttype / Project type : **Toegepast onderzoek**
 Vervolg eerder ZonMw-project / Continuation previously funded project : **Nee / No**
 ZonMw

Projectleden / Project members**Prof. dr. A.R.H. van Zanten (Hoofdaanvrager)**

Functie / Position: Hoofd IC / Buitengewoon hoogleraar | *Opleiding / Education:*

Studierichting / Subject:

T: 06 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @zgv.nl

Ziekenhuis Gelderse Vallei

Intensive Care

Postbus 9025

6710 HN EDE GLD

Prof. dr. R.F. Witkamp (Projectleider en penvoerder)

Functie / Position: Professor Nutritional Biology | *Opleiding / Education:*

Studierichting / Subject:

T: (10)(2e) | F: (10)(2e) | E: (10)(2e) @wur.nl

Wageningen Universiteit

Humane Voeding

Food and Pharma

De Elst 1

6708 WD WAGENINGEN

Dr. (10)(2e) (Bestuurlijk verantwoordelijke)

Functie / Position: Directeur Kenniseenheid AFSG | *Opleiding / Education:*

Studierichting / Subject:

T: (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @wur.nl

Wageningen University

Agrotechnology and Food Sciences

Postbus 17

6700 AA WAGENINGEN

Projectgegevens / Project information**Aandachtsgebieden / Focus**

1.1 Thema's aandachtsgebied 1

- Behandeling

1.3 Setting

- Transmuraal
- Verpleegzorg
- Ziekenhuiszorg

Aanvraagformulier GGG_digitaal / Applicationform GGG_digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)(2g)

Samenvatting / Summary**o ONDERZOEKSVRAAG**

Welke specifieke eisen stelt het revalidatieproces na COVID-19 infectie aan de voeding, en hoe kan deze op basis van indicatoren voor gastro-intestinale-, metabole- en fysieke functionaliteit optimaal worden toegespitst op de individuele behoefte?

o URGENTIE

Patiënten zullen na ernstige COVID-19-infectie naar verwachting langdurig gezondheidsklachten houden. Dit geldt zeker wanneer er sprake is geweest van sepsis met multi-orgaanfalen en IC-opname. In combinatie met vaak vooraf bestaande co-morbiditeit (samenhangend met overgewicht), effecten van Covid-19 infectie op maagdarmkanaal en circulatie, en een forse afname van spiermassa vraagt dit tijdens revalidatie om intensieve begeleiding op het gebied van voeding en beweging. Het is waarschijnlijk dat bestaande voedingsrichtlijnen voor post-IC revalidatie aangepast en geïntensiveerd moeten worden.

o HYPOTHESE

Het monitoren van voedingsstatus en -inname, fysieke-, metabole-, inflammatoire en gastro-intestinale functionaliteit zal tot meer inzicht leiden in de specifieke behoeften van patiënten na ernstige COVID-19 infectie en daarmee bijdragen aan een optimaal revalidatieproces.

o PLAN VAN AANPAK

In een prospectieve observationele studie (>1.5 jaar) zullen 3 groepen revaliderende patiënten (>35 per groep) met elkaar worden vergeleken: Patiënten die vanwege COVID-19 op de IC hebben gelegen en beademd zijn, COVID-19 patiënten die zonder beademing op een gewone verpleegafdeling hebben gelegen, en een referentiegroep, opgenomen geweest op de IC vanwege een bacteriële pneumonie. Gedurende de looptijd zullen gegevens worden verzameld over voedingsinname, voedselvoorkeuren en micronutriënt-concentraties in plasma en zullen er diverse metingen worden uitgevoerd om een beeld te krijgen van (veranderingen in) lichaamssamenstelling, spier- en darmfunctie, metabolisme en inflammatoire status. Het onderzoek zal uitgevoerd worden door een multidisciplinair team van ziekenhuis Gelderse Vallei (Ede) en Wageningen UR.

Trefwoorden / Keywords

COVID-19 Revalidatie Voeding Spiermassa

Samenwerking / Collaboration**Samenwerking tussen onderzoek en praktijk / Cooperation between research and practice:**

Ja / Yes

Inhoud / Content**Disciplines / Disciplines**

- Revalidatiegeneeskunde / Rehabilitation medicine
- Voeding / Nutrition
- Infecties, parasitologie, virologie / Infections, parasitology, virology

Financiële gegevens / Financial data**ZonMw budget**

Kostenpost	Jaar / Year								Totaal / Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Personeel	(10)(1c)								
Materieel									
Implementatie									
Apparatuur									
Overig									
Totaal / Total									

Co-financiering / Cofinancing

Naam co-financier / Name of cofinancier	Bedrag / Amount	Status
---	-----------------	--------

Aanvraagformulier GGG_digitaal / Applicationform GGG_digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)/(2g)

Bijzondere gegevens / Additional information**Vergunningen / Permits**

	Verklaring nodig / Statement required?		Status verklaring / Statement status		
	Ja / Yes	Nee / No	Verkregen / Acquired	Aangevraagd / Applied	Nog niet aangevraagd / Not applied yet
METC	X				X
DEC		X			
WBO		X			

Onderschrijvingen / Assents

	Ja / Yes	Nee / No	N.v.t. / N.A.
Code biosecurity / Code Biosecurity			X
Code openheid dierproeven / Code Transparency of Animal Testing			X

Andere vergunningen / Other permits

AANVRAAGFORMULIER PROJECTIDEE – BOTTOM-UP RONDE COVID 19 programma

Deadline voor indiening: 14 mei 2020 (14:00 u)

**LEES ALSTUBLIEFT ALLE INSTRUCTIES IN BIJLAGE "TOELICHTING
INDIENING PROJECTIDEE" VAN DE OPROEPTEKST ZORGVULDIG!**

Wanneer u het formulier heeft ingevuld:

1. Zet het formulier om naar een PDF file en controleer de details
 2. Upload het complete formulier als een bijlage bij uw indiening in Projectnet
(Let op: dit zijn twee verschillende links, gebruik maar 1 van de 2!)
- ProjectNet: [Aandachtsgebied 1 \(voorspellende diagnostiek en behandeling\)](#)
ProjectNet: [Aandachtsgebied 2 \(zorg en preventie\)](#)

BASISGEGEVENS (voorpagina)

NAAM VAN DE HOOFDAANVRAGER:

Prof. Dr. A.R.H. (Arthur) van Zanten

ORGANISATIE:

Ziekenhuis Gelderse Vallei en Wageningen University and Research, afdeling Humane Voeding en Gezondheid

PROJECTTITEL:

Nutritional requirements during COVID-19 Rehabilitation to optimise convalescence and OUTCOME (NuCoRe OUTCOME)

DATATEWARD:

Wie is de datasteward die de open science en FAIR data planning in uw project ondersteunt? Zie de webinars op de [ZonMw website](#) om de datastewards te informeren en ondersteunen.

☒ Ik betrek een datasteward bij mijn project:

Naam: Dr. (10)(2e)

Instituut: Wageningen University and Research

E-mail: (10)(2e) @wur.nl

Was aanwezig bij de webinar: ☒ Ja ☐ Nee

☐ Ik heb nog geen datasteward.

ONDERZOEKSVOORSTEL
max 3 pagina's A4
 (inclusief literatuurreferenties)

(voorpagina met basisgegevens niet meegerekend -
 font type Arial 10 pts)

1. PROBLEEMSTELLING EN DOELSTELLING(EN):

Probleemstelling

Patiënten die een ernstige COVID-19 infectie hebben doorgemaakt hebben een grote kans op langdurige lichamelijke en psychische klachten. Een verminderde gastro-intestinale en metabole gezondheid, en een vaak sterk afgenomen functionele capaciteit van spieren betrokken bij houding, beweging, slikken en ademhaling spelen hierbij een belangrijke rol, naast andere- en deels onbegrepen factoren. Diverse oorzaken liggen hieraan ten grondslag, waaronder een vaak lange periode van beademing (leidend tot spiervlies, waaronder van de ademhalingsspieren), een hoge prevalentie van reeds vooraf bestaande aan voeding gerelateerde problemen zoals (pre-) diabetes¹ en effecten van de infectie zelf op onder andere maag-darmkanaal², bloedstolling³ en centraal zenuwstelsel⁴. Op het gebied van voeding bij (post-) intensive care patiënten zijn recentelijk nieuwe algemene richtlijnen gepubliceerd⁵, waarbij hoofdindieners (AvZ) van dit voorstel nauw betrokken was. Voortbouwend op deze inzichten zijn onder andere door de Nederlandse Vereniging van Diëtisten en (N)ESPEN initiële voedingsrichtlijnen uitgebracht gericht op COVID-19 patiënten tijdens en na verblijf in het ziekenhuis^{6,7}. Omdat er nog geen onderzoek is gedaan met COVID-19 patiënten, is de vraag in hoeverre deze expert-based adviezen hier het meest optimaal zullen zijn. Ook voor Post-IC-syndroom (PICS) zijn onderzoeksgegevens schaars. Vanwege de vaak aanzienlijk langere beademingsduur in vergelijking met andere (sepsis)patiënten zal in ieder geval de afname in spiermassa en -functionaliteit bij COVID-19 patiënten groter zijn. Herstel zal intensieve therapie vragen, waarbij snel starten met gerichte voedingsinterventie, gecombineerd met beweging cruciaal is. Vanwege negatieve lange-termijn effecten is hierbij bijzondere aandacht nodig voor de spier-vet verhouding, vanwege bijvoorbeeld het risico op de vorming van intermusculair vetweefsel (IMAT)⁸ en ontstaan van sarcopene obesitas⁹. Gerelateerd aan een verhoogde inflammatie-grad en verminderde mitochondriële capaciteit zijn het monitoren en zo nodig suppleren van vitamines (B-groep, D, mogelijk E en K₂) en mineralen (Mg, Cu, Zn, Se, Fe) van belang^{10,11}. In alle gevallen moet daarbij rekening worden gehouden met COVID-19-specifieke problemen zoals die met kauwen en slikken, de gerapporteerde (tijdelijke?) effecten op smaakperceptie en reukvermogen¹², andere effecten op de voedselvoorkeuren, en veranderingen in digestie en biologische beschikbaarheid. Ook de rol van medicatie dient hierin te worden betrokken.

Doelstelling

De primaire doelstelling van het project is het verkrijgen van meer inzicht in de specifieke eisen die worden gesteld aan de voeding en nutriënt-inname voor een optimale revalidatie na COVID-19 infectie, waarbij deze zo gericht mogelijk worden toegespitst op de individuele behoefte van de patiënt op basis van indicatoren voor gastro-intestinale-, metabole- en fysieke functionaliteit.

Afgeleide doelstellingen

- Het bijdragen aan de verfijning van de (inter-)nationale aanbevelingen op het gebied van voeding en beweging tijdens COVID-19 revalidatie.
- Het bundelen en benutten van multidisciplinaire expertise vanuit Ziekenhuis Gelderse Vallei, de Alliantie Voeding in de Zorg, en Wageningen Universiteit & Research bij het revalidatieproces zelf.
- Het bundelen van kennis en expertise rond voeding en bewegen bij revalidatie na COVID-19 infectie (en andere aandoeningen) waarbij kennisdisseminatie en communicatie plaats zal vinden in nauwe samenwerking met de Alliantie Voeding in de Zorg.

2. PLAN VAN AANPAK:

Studieopzet: Voorgesteld wordt een prospectieve observationele studie waarin 3 groepen (strata) van revaliderende patiënten gedurende > 1,5 jaar (vanaf ontslag uit het ziekenhuis) worden gevolgd en met elkaar zullen worden vergeleken: (1) COVID-19 patiënten die op de IC hebben gelegen en beademd zijn geweest, (2) COVID-19 patiënten die op een gewone verpleegafdeling hebben gelegen en niet zijn beademd, en (3) een referentie-groep bestaande uit patiënten die op de IC hebben gelegen met een bacteriële pneumonie. Het doel is om tenminste 35 patiënten te includeren per groep. *Metingen en bepalingen* zullen zo mogelijk worden bepaald rond ontslag (mogelijk nog maar beperkt mogelijk) en (afhankelijk van de mogelijkheden) na 3 en 6 maanden, 12 maanden en 18 maanden. Dit wordt zo goed mogelijk afgestemd op reguliere bezoeken aan de (IC-nazorg)-poli (waar bijvoorbeeld 3 maanden na ontslag al functionele tests door de fysiotherapie worden uitgevoerd).

Te meten parameters

De te meten parameters worden zo gekozen dat ze geclusterd een beeld geven van een (of meer) van de volgende voedings-relevante domeinen:

- 1) Voeding: inname, status en voorkeuren
 - 2) Gastro-intestinale functies: algemeen, darmpermeabiliteit en microbiota.
 - 3) Metabole- en inflammatoire status
 - 4) Antropometrie, lichaamssamenstelling, fysieke condities, spierfuncties
 - 5) Algemene gegevens waaronder kwaliteit van leven, vermoeidheid etc.
- Nota bene: gelet op het korte tijdsbestek en de urgentie kunnen we hier nog niet volledig in zijn omdat dit ook afhangt van het oordeel van de METC (gesprekken zijn gaande) en CCMO. Sommige parameters worden reeds bepaald in het kader van (na-)zorg. Uitvoerders daarvan (bv. fysiotherapeuten) zijn betrokken bij de aanvraag. Bloedmonsters zullen uiteraard worden gecombineerd waar mogelijk.*
- Om praktische redenen zijn de parameters hieronder voorlopig gelabeld als **essentieel (E)**, **praktijk relevant (R)** of (vooral) **wetenschappelijk relevant (W)**. Verder is een indicatieve (arbitraire) aanduiding gegeven over de mate van belasting voor de patiënt. Als **niet-belastend (NB)** worden bijvoorbeeld gezien het afnemen van een vragenlijst, een enkele bloedafname in het kader van een regulier medisch onderzoek of functionele meting die in het kader van zorg plaatsvindt. Als **belastend (B)** wordt gezien een functionele test of meting die anders niet zou worden uitgevoerd, zoals een DEXA-scan of extra krachtmeting.

- 1) Voedingsinname, micronutriëntstatus en voedselvoorkeuren
 - a) Voedingsanamnese (incl. gegevens over smaak, reuk, slikken etc.) - (E), (NB)
 - b) Micronutriëntstatus (bloed); Vit B1, B6, homocysteïne, foliumzuur, B12, D, E, K, Vit D bindend eiwit, Ca, Mg, geïoniseerd Mg, Fe, Zn, Cu, Se - (E), (NB)
 - c) Voedselvoorkeuren vragenlijst - (E), (NB)
- 2) Gastro-intestinale functies
 - a) Algemene (korte) vragen (-> alg vragenlijst) - (E), (NB)
 - b) Bloed; LFABP (FABP1), IFABP (FABP2), LPS, LPS-binding protein, GLP-1/GLP-2, CCK, ghreline, citrulline - (E)/(R), (NB)
 - c) Feces -> microbiota samenstelling - (W), (NB)
 - d) Functionele permeabiliteit : Suikertest en/of Arah6 (pinda-eiwit) absorptie - (W),(B)
- 3) Metabole en inflammatoire status
 - a) Adipokines (bloed); leptine, adiponectine, RBP4, Activin, FABP4, Resistin, AGEs - (W), (NB)
 - b) Inflammatie markers (bloed); IL1-beta, IL-6, MCP-1, CRP, D-dimeren, ferritine, LDH, albumine, hepcidine, Eicosanoiden (Prostaglandines, Thromboxanen) - (R)/(W), (NB)
 - c) Leuko diff, Hb - (E), (NB)
 - d) Nuchter glucose (bloed); chip voor continuous glucose monitoring 2 weken / OGTT - (E)/(R), (NB)/(B)
 - e) Plasmalipiden (bloed) - (E), (NB)
 - f) Vetzuur profielen (bloed n-3 / n-6 PUFA, langketenig verzadigd) - (R),(NB)
 - g) Aminozuurprofielen (bloed) - (R), (NB)
- 4) Antropometrie, Lichaamssamenstelling, Fysieke capaciteit algemeen, Spierfuncties
 - a) Fysieke activiteit (monitor) - (E), (NB)
 - b) Fysieke conditie : CPAX, spierkracht (HKK, Microfet), conditie (6MWT of Steep Ramp Test, eventueel leg strength) - (E), (NB [al gedaan])/(B)
 - c) cardiorespiratory fitness: submax test - VO₂max prediction (R), (B)
 - d) Gewicht, lichaamssamenstelling (BIA, DEXA) ; Echo spier - (E), (NB)/(B),
- 5) Algemene gegevens: kwaliteit van leven etc.; HADS en PTSS score, vragenlijst SF-36-(E), (NB)

3. HAALBAARHEID VAN HET PROJECT:**TIJDSSHEMA**

De ervaring met PICS leert dat gezondheidsklachten soms jarenlang kunnen aanhouden en dat zal in geval van COVID-19 patiënten eerder langer dan korter zijn. Wanneer de maximale projectduur van 2 jaar die in de call wordt genoemd zou moeten worden aangehouden, zou een prospectieve, observationele studie waarbij alle patiënten 1.5 jaar gevolgd worden erg krap worden. Uiteraard zal niet iedereen tegelijkertijd kunnen worden geïncludeerd (6 maanden tussen de eerste en laatste patiënt lijkt mogelijk) maar er moet ook rekening worden gehouden met een opstartperiode, waarin onder andere protocollen en operationele procedures moeten worden uitgewerkt, inclusief een data-management structuur, METC toestemming moet worden verkregen etc.

Om deze redenen willen de indieners graag gebruik maken van de uitzonderingsmogelijkheid voor een langere projectperiode, namelijk in totaal 30 maanden (het max budget zal daarbij niet worden overschreden).

MOTIVATIE HAALBAARHEID

Vanwege de huidige-, nog zeer beperkte kennis over COVID-19, en zeker ook over het revalidatie-traject na ontslag, kan van een interventie studie met voeding/beweging op dit moment geen sprake zijn. Onderzoek naar voedingsrelevante processen en factoren is echter zeer wenselijk vanuit zowel praktisch- als wetenschappelijk oogpunt. Om die reden wordt thans gekozen voor een prospectieve, observationele studie met een exploratief karakter, deels gekoppeld aan het zorgtraject. Het beoogd aantal revaliderende patiënten is haalbaar gelet op de patiëntenstroom van ziekenhuis Gelderse Vallei (ZGV). Een momenteel lopende pilot-studie bij ZGV over lichaamssamenstelling, gemeten met BIA (BIAc-19) heeft laten zien binnen korte tijd 54 COVID-19 patiënten (IC en afdeling) te kunnen includeren. Ervan uitgaande dat de daling van het aantal IC-patiënten met COVID-19 infectie zich de komende maanden zal doorzetten, zou dit betekenen dat er (deels) patiënten geïncludeerd worden die dan al enige tijd geleden zijn ontslagen. We zullen dan minder gegevens hebben over de eerste fase, maar naar verwachting wel gebruik kunnen maken van gegevens die 3 maanden na ontslag verzameld zijn op de IC-nazorg poli. Onze ervaring is dat deze groep patiënten zeer gemotiveerd is om mee te doen aan onderzoek, en dit ook nog het geval is wanneer er wat een langere periode zit tussen ontslag en inclusie. De eerdergenoemde aanloophase, geschat op 4-6 maanden, vormt een wat onzekere factor omdat er zonder METC-toestemming nog niet geïncludeerd zal mogen worden voor een aantal parameters. Als het project worden toegekend dan kunnen multidisciplinaire medewerkers (zie 5) van zowel ZGV als WUR direct starten. Men kent elkaar en er is reeds sprake van goede samenwerking. De coördinator zou moeten worden aangesteld of vrijgemaakt voor de duur van het project. Dit zou een ervaren fulltime postdoc kunnen zijn of een combinatie-functie. Alle in het voorstel genoemde bepalingen en functionele tests zijn operationeel bij ZGV en/of WUR, met uitzondering van enkele lab-bepalingen die aan andere (ziekenhuis-)laboratoria kunnen worden uitbesteed.

4. RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK:

Zeker wanneer er sprake is geweest van sepsis, multi-orgaanfalen en langdurige beademing zullen patiënten na een COVID-19 infectie langdurig gezondheidsklachten houden. Voeding, in combinatie met fysieke activiteit speelt een cruciale factor rol bij revalidatie. Op grond van beloop en pathofysiologie is het aannemelijk dat gangbare voedingsrichtlijnen gericht op vermindering van PICS specifiek aangepast moeten worden voor COVID-19, maar hier is nog veel onduidelijk. Dit voorstel valt onder thema 1 (Behandeling) en specifiek onder de noemer *verminderen post-IC-problematiek*. De projectgroep is breed en multidisciplinair en bezit aantoonbare complementaire ervaring en een netwerk op het terrein van voeding tijdens- en na IC-verblijf. De resultaten zullen voor een belangrijk deel direct worden toegepast in de behandelpraktijk. Voor zover bekend vindt een onderzoek als dit nog niet elders plaats en het project is niet elders voorgedragen voor subsidie. Gelet op de urgentie is starten op korte termijn gewenst, omdat tijdens de vroege fase het meeste rendement te halen valt en de patiënten aantallen op dit moment afnemen. De opgedane kennis zal snel beschikbaar worden gesteld in richtlijnen.

5. DEELNAME VAN DE STAKEHOLDER(S) (e.g. patiënten, zorgprofessionals, etc.):

Prof. Dr. Arthur van Zanten, hoofd IC en buitengewoon hoogleraar aan Wageningen Universiteit treedt op als hoofdaanvrager en PI. Vanuit het ZGV wordt verder deelgenomen door ervaren onderzoekers van de afdelingen Fysiotherapie (Dr. (10)(2e) en Dr. (10)(2e) en Diëtetiek (Dr. (10)(2e)). Vanuit Wageningen UR nemen deel: Prof. Dr. Ir. Lisette de Groot (o.a. voeding, fysiologie, revalidatie, veroudering); Dr. (10)(2e) (o.a. voeding, fysiologie, metabolisme, lichaamssamenstelling, spierfunctie); Dr. (10)(2e) (o.a. fysiologie maag-/darm kanaal en spierstelsel, inflammatie); Dr. Ir. Renate Winkels (o.a. voeding, herstel en revalidatie, epidemiologie, lichaamssamenstelling) en Prof. Dr. Renger Witkamp (o.a. fysiologie, farmacologie, metabolisme). De Alliantie Voeding in de Zorg is onder andere actief betrokken bij de communicatie en kennisdisseminatie. Gedurende de onderzoeksperiode van ruim 1.5 jaar zal er frequent contact zijn met ex-COVID-19 patiënten. In lijn met het onderzoek zijn kwaliteit van leven en ervaren gezondheid belangrijke factoren tijdens de revalidatie. Via onder andere (E-) nieuwsbrieven zullen de deelnemers op de hoogte worden gehouden van voortgang en ontwikkelingen.

6. LITERATUURREFERENTIES

¹ Editorial. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, May 6, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30164-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30164-9)
² Lamers, M.M., et al. *Science*, 10.1126/science.abc1669 (2020).
³ Kollias, A., et al., *Br J Haematol*, April 18, 2020 10.1111/bjh.16727
⁴ Mao, L., et al., *JAMA Neurology*, April 10, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.11272020.
⁵ Singer, P., et al., *Clin Nutr*, 2019. 38(1): p. 48-79.
⁶ Barazzoni, R., et al. *Clin Nutr*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
⁷ NESPEN, Voedingsadviezen voor patiënten met COVID-19.
⁸ Pagano, A.F., et al., *J. Cachexia, Sarcopenia Muscle*, 2018. 9(2): p. 335-347.
⁹ Tieland, M.A., et al. *Curr Opin Clin Nutr & Metab Care*, 2019. 22(2): p. 162-166.
¹⁰ Wesselink, E., et al., *Clin Nutr*, 2019. 38(3): p. 982-995.
¹¹ Casaer, M.P. and R. Bellomo, *Intensive Care Med*, 2019. 45(8): p. 1136-1139.
¹² Lee, Y., et al., *J Korean Med Sci*, 2020. 35(18): p. e174.