



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Lung-protective ventilation in intensive care unit and operation room

Tidal volume size, level of positive end-expiratory pressure and driving pressure

Serpa Neto, A.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Serpa Neto, A. (2017). *Lung-protective ventilation in intensive care unit and operation room: Tidal volume size, level of positive end-expiratory pressure and driving pressure*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Chapter 17

Nederlandse samenvatting

Serpa Neto A

Introductie

Voorgaand onderzoek heeft laten zien dat drie beademingsinstellingen – teugvolume, *positive end-expiratory pressure* (PEEP), en *driving pressure* – de uitkomst van intensive care unit (ICU) patiënten met *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) kunnen beïnvloeden. Er bestaat een toenemend besef dat deze beademingsinstellingen ook invloed hebben op de uitkomst van ICU patiënten zonder ARDS. Zelfs in chirurgiepatiënten, die over het algemeen maar heel kort worden beademd, zou de uitkomst van deze drie beademingsinstellingen afhankelijk kunnen zijn.

Samenvatting van dit proefschrift

Doelen en hypotheses

Het doel van het onderzoek beschreven in dit academisch proefschrift was om de associaties tussen teugvolume, PEEP en *driving pressure*, en de uitkomst van (a) ICU patiënten zonder ARDS, (b) chirurgiepatiënten, en (c) patiënten met ARDS onder extracorporale support te bepalen. Er werden vier ‘brede’ hypotheses getoetst.

De eerste twee hypotheses waren:

5. Teugvolume, PEEP en *driving pressure* hebben een onafhankelijke associatie met de uitkomst van ICU patiënten zonder ARDS; en
6. Teugvolume, PEEP en *driving pressure* hebben een onafhankelijke associatie met de uitkomst van chirurgiepatiënten die beademd worden tijdens de operatie

Hierna lag de focus op de huidige beademingspraktijk in ICU patiënten zonder ARDS. In dit deel werden de volgende hypotheses getoetst:

7. Veel ICU patiënten zijn ‘*at risk*’ voor het ontwikkelen van ARDS, en teugvolume, PEEP en *driving pressure* in ‘*at risk*’ patiënten verschillen van patiënten die geen risico lopen op deze complicatie

Tot slot werd de volgende hypothese getest:

8. Teugvolume, PEEP en *driving pressure* zijn geassocieerd met de uitkomst van ARDS patiënten onder extracorporale support

De eerste hypothese werd getoetst door middel van twee conventionele metaanalyses (**hoofdstukken 2 en 8**), twee metaanalyses van individuele patiëntengegevens (**hoofdstukken 9 en 10**) en een internationale observationele studie (**hoofdstuk 12**). De tweede hypothese werd getest in een conventionele metaanalyse (**hoofdstuk 2**), twee metaanalyses van individuele patiëntengegevens (**hoofdstukken 4 en 6**), een substudie van een groot prospectief gerandomiseerd onderzoek (**hoofdstuk 7**), gevolgd door een discussie in een commentaar (**hoofdstuk 5**). De derde hypothese werd onderzocht in een grote internationale observationele studie (**hoofdstuk 11**). Als laatste werd de vierde hypothese getoetst in twee metaanalyses van individuele patiëntengegevens (**hoofdstukken 14 en 15**) en bediscussieerd in een commentaar (**hoofdstuk 13**). In **hoofdstuk 16** werden de resultaten samengevat en voorstellen voor de toekomst besproken. Dit hoofdstuk betreft een Nederlandse vertaling van **hoofdstuk 16**.

De belangrijkste resultaten van onderzoek beschreven in dit academisch proefschrift

Hoofdstuk 1 betreft een algemene introductie, waarin de literatuur gepubliceerd voor het uitvoeren van de studies beschreven in dit academisch proefschrift is samengevat.

Hoofdstuk 2 beschrijft een conventionele metaanalyse van 20 studies met in totaal 850 ICU patiënten en 1,972 chirurgiepatiënten zonder preexistente longschade. Onze hypothese was dat het gebruik van zogenaamde ‘long–beschermende’ beademing met een laag teugvolume een gunstig effect zou hebben op de uitkomst. Beademing met een laag teugvolume bleek geassocieerd met lagere mortaliteit (ICU patiënten), en met minder longschade, longontsteking, en ook een kortere opnameduur (ICU patiënten en chirurgiepatiënten). Een punt van kritiek is dat er belangrijke verschillen waren tussen de gemetaanalyseerde studies, zoals bijvoorbeeld duur van beademing. Een bijkomende beperking van de metaanalyse is dat het grootste deel van de gemetaanalyseerde studies observationeel van aard waren.

Hoofdstuk 3 presenteert een uitgebreid overzicht van de literatuur over de fysiologie van één van de factoren dat longschade veroorzaakt door mechanische beademing; de

driving pressure. Wij introduceerden hier een nieuw concept. In dit zogenaamde ‘*energytrauma*’-concept blijft een deel van de door de mechanische ventilator gegenereerde energie achter in het longweefsel, wat zou kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van longschade: hoe hoger de *driving pressure*, hoe meer energie wordt gegenereerd en achterblijft, hoe groter de longschade.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van een metaanalyse van individuele patiëntgegevens uit 12 gerandomiseerde studies van in totaal 3,365 chirurgiepatiënten. Onze hypothese was dat het ontwikkelen van postoperatieve longschade geassocieerd is met een slechtere uitkomst en dat bepaalde intraoperatieve beademingsinstellingen een effect hebben op het postoperatieve beloop. Uit de resultaten bleek dat het ontwikkelen van postoperatieve longschade geassocieerd is met een verhoogde mortaliteit en met een langere opnameduur op de ICU en in het ziekenhuis. Het effect van postoperatieve longschade op uitkomst bleek groter in patiënten die borstkaschirurgie, dan patiënten die buikchirurgie ondergingen. De resultaten lieten ook zien dat het gebruik van longbeschermende beademingsstrategieën de incidentie van postoperatieve longschade doet afnemen, overigens zonder een duidelijk effect op andere uitkomsten.

In **hoofdstuk 5** rapporteren wij een *editorial* op een recent gepubliceerde gerandomiseerde trial die suggereert dat een strategie met intensieve rekruteermanoeuvres en hoge PEEP de uitkomst verbetert in hartchirurgiepatiënten die na de operatie hypoxemie ontwikkelen. In deze *editorial* kaarten wij aan dat de patiënten in deze trial niet ‘ongecompliceerde’ patiënten waren met ‘gezonde’ longen, maar juist patiënten met longschade na intraoperatieve beademing. Derhalve kunnen de resultaten van deze studie nog niet één-op-één vertaald worden naar alle postoperatieve patiënten.

Hoofdstuk 6 bevat de resultaten van een metaanalyse van individuele patiëntgegevens uit 17 gerandomiseerde studies van in totaal 2,250 chirurgiepatiënten naar de effecten van intraoperatieve beademing. De hypothese was dat (veranderingen in) de *driving pressure* tijdens intraoperatieve beademing (door verandering in PEEP), geassocieerd zijn met de ontwikkeling van postoperatieve pulmonale complicaties. De

resultaten suggereren dat zowel een hoge *driving pressure* persé, als veranderingen in *driving pressure* na verhoging van PEEP, geassocieerd zijn met toename van de incidentie van postoperatieve pulmonale complicaties. Deze resultaten zullen nog bevestigd moeten worden in een nieuwe gerandomiseerde trial.

Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van een studie naar biomarkers van inflammatie en longschade in plasma van 242 chirurgische patiënten, voor en na een openbuikoperatie. De studie toetste de hypothese dat de postoperatieve kinetiek van deze biomarkers verschillend zou zijn in patiënten die postoperatieve pulmonale complicaties ontwikkelen vergeleken met patiënten die geen pulmonale complicaties ontwikkelen, en ook dat deze biomarkers gebruikt zouden kunnen worden om deze twee patiëntengroepen van elkaar te discrimineren. Hoewel de kinetiek van de biomarkers inderdaad verschilde tussen de twee groepen patiënten had geen van de biomarkers prognostische capaciteit.

Hoofdstuk 8 beschrijft de resultaten van een conventionele metaanalyse van 25 preklinische studies en zes klinische studies naar teugvolume tijdens mechanische beademing. Beademing met een laag teugvolume is geassocieerd met minder pulmonale complicaties, maar er is een noodzaak voor grote gerandomiseerde studies, die kunnen aantonen of het gebruik van lage teugvolumes inderdaad beschermen tegen longschade in ICU patiënten zonder ARDS.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten gepresenteerd van een metaanalyse van individuele patiëntgegevens van zeven gerandomiseerde trials met in totaal 2,184 ICU patiënten zonder ARDS bij aanvang van beademing. In deze metaanalyse toetsten wij de hypothese dat teugvolume geassocieerd is met de ontwikkeling van pulmonale complicaties, en dat de ontwikkeling van pulmonale complicaties invloed heeft op de uitkomst van deze patiënten. De resultaten van de metaanalyse laten een associatie zien tussen teugvolumes en het ontwikkelen van pulmonale complicaties in ICU patiënten zonder ARDS. Verder blijkt het optreden van een pulmonale complicatie geassocieerd te zijn met een langere ICU opname en een toename in ziekenhuismortaliteit.

In **Hoofdstuk 10** worden de resultaten van de metaanalyse uit **hoofdstuk 9** verder beschreven: er werd een associatie gevonden tussen teugvolume en de duur van beademing, maar ook dat gebruik van kleine teugen geen invloed heeft op de sedatiebehoefte.

Hoofdstuk 11 rapporteert de resultaten van een internationale prospectieve observationele studie in 935 ICU patiënten zonder ARDS. Eén van de hypothesen van de '*PRactice of VENTilation in critically ill patients without ARDS study*' (PRoVENT) was dat de beademingsinstellingen bij ICU patiënten 'at risk' voor het ontwikkelen van ARDS zouden verschillen van die bij patiënten die geen risico lopen op deze complicatie. '*At risk*' patiënten werden beademd met een hogere maximale beademingsdruk, meer PEEP, een hogere ademfrequentie en meer zuurstof. '*At risk*' patiënten ontwikkelden frequenter pulmonale complicaties en hadden een slechtere klinische uitkomst, dan patiënten met een laag risico op ARDS.

Hoofdstuk 12 beschrijft de resultaten van één van de vooraf geplande secundaire analyses van PRoVENT (**hoofdstuk 11**). De hypothese was dat verschillende potentieel modificeerbare factoren een negatieve invloed zouden hebben op de uitkomst van ICU patiënten. Patiënten die tijdens de opname overleden, hadden een hogere risico op ARDS en werden beademd met een hogere maximale beademingsdruk, meer PEEP, een hogere *driving pressure*, en meer zuurstof, maar lagere teugvolumina. Echter, in een multivariabel model bleek alleen een hogere maximale beademingsdruk onafhankelijk geassocieerd te zijn met de uitkomst.

Hoofdstuk 13 presenteert een *editorial* met als onderwerp extracorporale membraan oxygenatie. Hierin werden de potentiële voordelen van deze techniek bediscussieerd en optimale beademingstrategieën in deze patiënten besproken.

Hoofdstuk 14 beschrijft een metaanalyse van individuele patiëntgegevens uit negen gerandomiseerde studies met in totaal 545 patiënten met ARDS onder extracorporale membraanoxygenatie. De hypothese was dat bepaalde beademingsinstellingen tijdens deze behandeling, zoals teugvolume, PEEP en *driving pressure*, invloed hebben op de uitkomst.

De *driving pressure* was de enige beademingsinstelling die een associatie toonde met ziekenhuismortaliteit.

Tot slot beschrijft **hoofdstuk 15** de resultaten van een metaanalyse van individuele patiëntgegevens uit vier gerandomiseerde studies met in totaal 129 patiënten met ARDS onder extracorporale koolstofdioxideverwijdering. Hier was de hypothese dat beademingsinstellingen zoals teugvolume, PEEP en *driving pressure* geassocieerd waren met de uitkomst van deze patiënten. Een lagere *driving pressure*, maar ook een sneller aanvang van extracorporale koolstofdioxideverwijdering was geassocieerd met meer beademingsvrije dagen.

Discussie en toekomstplannen

De belangrijkste bevindingen van het onderzoek beschreven in dit academisch proefschrift zijn dat er onafhankelijke relaties bestaan tussen drie potentieel modificeerbare beademingsinstellingen – teugvolume, PEEP en *driving pressure* – en uitkomst van ICU patiënten zonder ARDS, chirurgiepatiënten, en patiënten met ARDS onder extracorporale support. Deze bevindingen onderstrepen het belang van optimalisatie van de beademingsinstellingen in alle patiënten die beademing behoeven, en niet alleen in patiënten met ARDS.

Teugvolumes

Lange tijd werden beademingsstrategieën met een hoog teugvolume verkozen boven die met een laag teugvolume, om atelectasen te voorkomen. De resulterende afname van shunt zou de noodzaak tot gebruik van veel zuurstof en (hoog) PEEP doen afnemen. Echter, onderzoek in patiënten met ARDS heeft laten zien dat beademing met grote teugen de uitkomst van deze patiënten verslechtert. De resultaten van diverse gerandomiseerde trials in ICU patiënten en chirurgiepatiënten, geanalyseerd en gepresenteerd in dit academische proefschrift, suggereren dat gebruik van grote teugvolumes in patiënten zonder ARDS ook niet zonder risico is.

In tegenstelling tot de resultaten van verschillende metaanalyses werd in PRoVENT geen onafhankelijke associatie gevonden tussen teugvolume en uitkomst in ICU patiënten zonder ARDS (**hoofdstuk 11**). Er kunnen verschillende oorzaken hieraan ten grondslag liggen. Ten eerste was het toegepaste teugvolume in PRoVENT aanmerkelijk lager dan in eerdere studies en was de variatie in grootte ook veel kleiner. Twee grote internationale prospectieve studies, 'Large observational study to Understand the Global impact of Severe Acute respiratory Failure' (LUNG SAFE)¹ in ICU patiënten met ARDS, en de 'Local ASsessment of Ventilatory Management during general Anesthesia for Surgery' (LAS VEGAS) studie² in chirurgiepatiënten, lieten ook zien dat het toegepaste teugvolume aanmerkelijk lager is geworden, zowel in patiënten met ARDS als in chirurgiepatiënten. En net zoals in PRoVENT (**chapter 11**) was er geen onafhankelijke associatie tussen teugvolume en uitkomst in beide studies. Ten tweede moeten metaanalyses van individuele patiëntgegevens met enige terughoudendheid worden geïnterpreteerd, omdat dit soort analyses soms niet meer zijn dat zogenaamde 'per-protocol' analyses, waarin patiënten die een bepaalde interventie ondergingen vergeleken worden met patiënten die de interventie niet hadden kregen. Er zouden opzettelijk en onopzettelijk redenen kunnen zijn om een interventie wel of niet toe te passen, welke op zichzelf de uitkomst zouden kunnen hebben beïnvloed. Als voorbeeld: in ICU patiënten met een ernstige metabole acidose is het vaak noodzakelijk om een groter teugvolume te gebruiken om een acceptabele arteriële pH te bereiken, maar het is heel wel mogelijk dat de metabole acidose zelf een sterke associatie heeft met een slechte uitkomst, en onafhankelijk van het gebruikte teugvolume.

Desalniettemin kunnen we uit de resultaten van PRoVENT (hoofdstuk 11), LUNG SAFE¹ en LAS VEGAS² concluderen dat het gebruik van een lager teugvolume is toegenomen in alle categorieën van beademde patiënten. Opvallend is ook dat het gebruikte teugvolume in de drie studies zeer overeenkomt. Maar op basis van deze drie studies zou men ook kunnen concluderen dat zeker de helft van de patiënten nog steeds met potentieel schadelijk grote teugvolumes wordt beademend. Gelijk aan ICU patiënten met ARDS³ zou

beademing met een nog lager teugvolume de uitkomst doen kunnen verbeteren in patiënten zonder longschade.

Het is nog onvoldoende duidelijk of ICU patiënten zonder ARDS werkelijk voordeel hebben van beademing met een nog lager teugvolume. Momenteel worden twee gerandomiseerde trials uitgevoerd die mogelijk hierop antwoord kunnen geven: de '*PRotective VENTilation in patients without ARDS*' (PReVENT) trial,⁴ een Nederlandse multicenter gerandomiseerde trial waarin beademing met een teugvolume tussen 4 en 6 ml/kg vergeleken wordt met beademing met een teugvolume tussen 8 en 10 ml/kg in 952 ICU patiënten zonder ARDS bij aanvang van beademing, en de '*Preventive Strategies in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*' (EPALI) trial,⁵ een Spaanse studie multicenter gerandomiseerde trial waarin beademing met een teugvolume tussen 4 en 6 ml/kg vergeleken wordt met beademing met een teugvolume tussen 8 en 10 ml/kg in 400 ICU patiënten zonder ARDS bij aanvang van beademing. De resultaten van beide trials zullen spoedig bekend zijn (persoonlijke communicatie met de hoofdonderzoekers van deze twee trials).

Positive end-expiratory pressure

Beademing met een laag teugvolume kan leiden tot atelectasen, en PEEP kan dit mogelijk voorkomen. Beademing met meer PEEP verbetert de uitkomst van patiënten met ARDS, al lijkt dit voordeel beperkt te zijn tot patiënten met meer ernstige vormen van deze complicatie. Beademing met meer PEEP brengt echter ook nadelen met zich mee, omdat (meer) PEEP kan leiden tot overrekking van bepaalde delen van de long, met name de longdelen die niet samenvallen aan het einde van de uitademing; beademing met (meer) PEEP kan ook een negatief effect hebben op de hemodynamiek. De delicate balans tussen voor- en nadelen van beademing met (meer) PEEP zou verschillend kunnen zijn in ICU patiënten met ARDS, ICU patiënten zonder ARDS, en in chirurgiepatiënten. De resultaten van diverse gerandomiseerde studies in ICU patiënten en in chirurgiepatiënten, geanalyseerd en gepresenteerd in dit academisch proefschrift pleitten tegen ongebreideld gebruik van (meer) PEEP in patiënten zonder longschade.

PRoVENT (**hoofdstuk 11**) laat zien dat ICU patiënten 'at risk' voor ARDS, vergeleken met patiënten die geen risico lopen op deze complicatie, met meer PEEP worden beademd. De verschillen zijn echter klein. Een belangrijke bevinding in één van de geplande secundaire analyses van PRoVENT (**hoofdstuk 12**) is dat de associatie tussen PEEP en mortaliteit in ICU patiënten zonder ARDS niet onafhankelijk is. Dit is tegengesteld aan de resultaten van de LUNG SAFE studie,⁶ waarin beademing met meer PEEP juist wel lijkt te beschermen tegen mortaliteit in ARDS patiënten. 'PROtective Ventilation using High versus Low positive end-expiratory pressure trial' (PROVHILO),⁷ een internationale gerandomiseerde studie waarin beademing met meer PEEP werd vergeleken met minder PEEP tijdens intraoperatieve beademing, liet juist weer geen voordeel zien van meer PEEP ten aanzien van het ontwikkelen van postoperatieve pulmonale complicaties. Opvallend is dat een nog niet gepubliceerde secundaire analyse van LUNG SAFE¹ weer laat zien dat het gebruik van meer PEEP onafhankelijk geassocieerd lijkt te zijn met een slechtere uitkomst in ICU patiënten met milde ARDS,⁸ terwijl ook de LAS VEGAS studie laat zien dat beademing met meer PEEP geassocieerd is met het ontwikkelen van postoperatieve pulmonale complicaties in chirurgiepatiënten.²

Recent hebben wij gepoogd om alle trials naar het effect van PEEP op uitkomst in ICU patiënten zonder ARDS proberen samen te vatten in een conventionele metaanalyse.⁹ De resultaten van deze metaanalyse suggereren dat ondanks dat beademing met meer PEEP beschermt tegen hypoxemie, dit geen effect heeft op mortaliteit of duur van mechanische beademing. De bevindingen van deze metaanalyse moeten echter met terughoudendheid worden geïnterpreteerd, omdat er sprake was van veel heterogeniteit en omdat bovendien de kwaliteit van bewijs laag was. Al met al zouden we ook kunnen concluderen dat het bewijs voor het beschermend effect van beademing met PEEP in ICU patiënten zonder ARDS simpelweg ontbreekt, vanwege een tekort aan goed uitgevoerde gerandomiseerde trials.

Aldus blijft het de vraag of meer PEEP een beschermend effect heeft in ICU patiënten zonder ARDS. De 'REstricted versus Liberal positive end-expiratory pressure in patients

without Acute respiratory distress syndrome (RELAX) trial, een Nederlandse multicenter gerandomiseerde trial, waarin beademing met 'beperkt gebruik van PEEP' wordt vergeleken met beademing met standaard PEEP van 8 cm H₂O in 980 ICU patiënten zonder ARDS bij aanvang van de beademing, gaat binnenkort van start (persoonlijke communicatie met de hoofdonderzoeker van de RELAX studie), en zou hier mogelijk antwoord op kunnen geven.

Driving pressure

Verschillende studies tonen een onafhankelijke associatie tussen *driving pressure* en uitkomst in ICU patiënten met ARDS, en in een grote metaanalyse van gerandomiseerde trials in ICU patiënten met ARDS was *driving pressure* van alle beademingsinstellingen het sterkst geassocieerd met mortaliteit.¹⁰ In dit proefschrift onderzochten wij de invloed van *driving pressure* op de uitkomst in ICU patiënten zonder ARDS, in chirurgiepatiënten, en in patiënten met ARDS onder extracorporale support.

Zoals eerder besproken, lijkt beademing met meer PEEP geen voordeel te bieden in patiënten zonder preexistente longschade. De resultaten van het onderzoek in dit academisch proefschrift suggereren echter, dat er wel een onafhankelijke associatie bestaat tussen (veranderingen in) de *driving pressure* (door verandering in PEEP) en het ontwikkelen van postoperatieve pulmonale complicaties in chirurgiepatiënten. Theoretisch kan beademing met meer PEEP atelectasen voorkomen, waardoor de *driving pressure* afneemt indien het teugvolume gelijk wordt gehouden. Beademing met meer PEEP, zoals hierboven besproken (**hoofdstuk 6**) zou echter ook kunnen leiden tot overrekking van bepaalde delen van de long, wat de *driving pressure* juist weer zal verhogen. Wij speculeren dat dit onder andere de resultaten van PROVHILO zou kunnen verklaren.⁷

De resultaten van één van de geplande subanalyses van PRoVENT (**hoofdstuk 12**) suggereren dat een hogere *driving pressure* geassocieerd is met een toename in de mortaliteit in ICU patiënten zonder ARDS. Dit komt overeen met de resultaten van LUNG SAFE, waarin een hoge *driving pressure* ook geassocieerd bleek te zijn met een toename in de mortaliteit in ICU patiënten met ARDS.^{1,6} Evenzo liet de LAS VEGAS studie zien dat chirurgiepatiënten die postoperatieve pulmonale complicaties ontwikkelden met een hogere

driving pressure waren beademd.² Tenslotte laten de studies in **hoofdstukken 14 en 15** van dit academisch proefschrift vergelijkbare resultaten zien in ICU patiënten met ARDS onder extracorporale support.

De rol van *driving pressure* kan als volgt worden verklaard. De *driving pressure* zou kunnen worden gezien als een maat voor de hoeveelheid energie die wordt overdracht van de mechanische ventilator naar het longweefsel. Bij elke kunstmatige ademteug blijft een deel van deze energie achter in de long. Deze energie leidt mogelijk tot longschade. Dit fenomeen is eerder beschreven als '*lung hysteresis*', waarbij de mate van hysteresis een maat zou kunnen zijn voor de hoeveelheid energie die achterblijft in het longweefsel.

Het kan in de huidige klinische setting best lastig zijn om de exacte of juiste *driving pressure* te bepalen, met name wanneer patiënten met een 'spontane ademmodus' worden beademd. Het is heel waarschijnlijk dat de manier waarop we nu meestal de *driving pressure* berekenen (door PEEP af te trekken van de maximale beademingsdruk) een onjuiste benadering is. De zogenaamde 'transpulmonale' *driving pressure* is een veel betere maat, doch dit vereist het gebruik van oesophagusdrukmetingen, een onpraktische maar vooral kostbare aangelegenheid. Tevens is *driving pressure* zeer nauw gerelateerd aan de compliantie van het respiratoire systeem, wat op zichzelf al een verklaring zou kunnen zijn voor de sterke relatie tussen *driving pressure* en mortaliteit. In een aantal patiënten zou het wel eens onmogelijk kunnen zijn om de *driving pressure* zodanig te modificeren dat longschade ook daadwerkelijk kan worden voorkomen.

De '*Driving prEsSure durlng GeNeral AnesThesia for abdOmiNal surgery*' (DESIGNATION) trial, een geplande internationale gerandomiseerde trial waarin PEEP titratie gericht op het bereiken van de laagst mogelijke *driving pressure* gedurende intraoperatieve beademing wordt vergeleken met standaard PEEP, kan mogelijk antwoord geven op de vraag of deze benadering zinvol is (persoonlijke communicatie met de hoofdonderzoeker van de DESIGNATION studie). Voor ICU patiënten zijn er op dit moment nog geen gerandomiseerde studies gepland.

Conclusies

De bevindingen van de studies beschreven in dit academisch proefschrift ondersteunen de opvatting dat de longen van zowel ICU patiënten zonder ARDS, als van chirurgiepatiënten, beschadigd kunnen raken tijdens mechanische beademing – waarbij aangetekend dient te worden, dat longschade niet door mechanische beademing zelf wordt veroorzaakt, maar eerder door de door de gebruiker ingestelde instellingen voor teugvolume, PEEP en *driving pressure*.

Eén manier om naar het risico op longschade door de beademingsmachine te kijken, is het monitoren van de hoeveelheid energie die achterblijft in de longen. Toekomstige studies moeten uitwijzen of dit principe uitvoerbaar en veilig is – en er moet vervolgens worden gezocht naar wat we een ‘veilige’ hoeveelheid overgedragen energie vinden in patiënten die mechanische beademing nodig hebben.

References

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315:788-800.
2. The LAS VEGAS study Investigators for the PROVE Network, and the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications – LAS VEGAS, an Observational Study in 29 Countries. *Eur J Anaesthesiol* 2017; [in press]
3. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013; 39:847-56.
4. Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, et al. PReVENT--protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:226.
5. Corporacion Parc Tauli. Preventive Strategies in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (EPALI). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2000. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02070666> [cited 02 May 2017].
6. Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 2016; 42:1865-76.
7. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384:495-503.
8. Pham T, de Haro C, Lorente JA, et al. Evolution Of Patients With Mild ARDS: Insight From The LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:A6809-9.
9. Serpa Neto A, Filho RR, Cherpanath T, et al. Associations between positive end-

expiratory pressure and outcome of patients without ARDS at onset of ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2016; 6:109.

10. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747-55.