

Richtlijn Acute Respiratory Distress Syndrome

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

IN SAMENWERKING MET

Beroepsvereniging Verzorgende Verpleegkundigen

IC Connect / Family and Patient Centered Intensive Care

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Technische Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN

© 2023

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

Tel. 030-7607444

Email: secretariaat@nvic.nl

Website: <http://www.nvic.nl>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep	4
Startpagina	5
Verantwoording.....	7
Module Diagnostiek van ARDS	19
Module Methode van beademing - Volumina	27
Module Methode van beademing - PEEP.....	49
Module Methode van beademing - Buikligging	87
Module Corticosteroïden	117
Module Spierverslappers.....	160
Module Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)	187
Knelpunteninventarisatie	202
Kennislacunes	207

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. H. Endeman, internist-intensivist, NVIC
- Dr. R.M. Determann, internist-intensivist, NIV
- Drs.R. Pauw, longarts-intensivist, NVALT
- Drs. M. Samuels, anesthesioloog-intensivist, NVA
- Dr. A.H. Jonkman, klinisch technoloog, NVvTG
- J.W.M. Snoep, ventilation practitioner/IC-verpleegkundige, V&VN
- Drs. M.A.E.A. Brackel, patiëntvertegenwoordiger (tot 1-1-2022 bestuurslid FCIC/Voorzitter IC Connect), FCIC/IC Connect

Meelezers:

- Drs. F.Z. Ramjankhan, Cardio-thoracaal chirurg, NVT
- Dr. R.R.M. Vogels, Radioloog, NVvR
- Drs. R. ter Wee, Klinisch fysicus, NVKF

Met ondersteuning van:

- Drs. I. van Dusseldorp, literatuurspecialist, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Dr. S.N. Hofstede, senior-adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Dr. J.C. Maas, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op de meest optimale zorg, volgens de huidige maatstaven, voor de beademde patiënt op de Intensive Care met matig-ernstige acuut respiratoir distress syndroom (ARDS). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De wijze waarop de syndroomdiagnose ARDS gesteld wordt.
 - Een voorstel voor een diagnostisch algoritme om de etiologische aandoening die ARDS veroorzaakt te identificeren.
- De meest optimale beademingsmethode voor patiënten met matig-ernstige ARDS met betrekking tot:
 - Teugvolumina/druk
 - PEEP
 - De rol van buikligging
- De plaats van medicamenteuze interventies bij de behandeling van patiënten met matig-ernstige ARDS namelijk:
 - Corticosteroiden
 - Spierverslappers
- De organisatie van zorg voor patiënten met matig-ernstige ARDS:
 - Wie?
 - Wat?
 - Waar?

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij beademde patiënten op de Intensive Care.

Voor patiënten

ARDS is een syndroom waarbij de functie van de long faalt. Het is een beeld dat kan optreden bij vele ziektebeelden, vaak bij een longontsteking, maar ook na een andere ontsteking zoals een alveesklierontsteking. Als er naast deze ziektebeelden matig-ernstige ARDS optreedt, dan heeft dat een enorme impact op de overlevingskans, welke fors lager zal uitvallen. Daarnaast heeft het een negatief effect op de kwaliteit van leven na ziekenhuisontslag. De behandeling van ARDS is lastig, dit komt mede doordat ARDS op zichzelf geen ziekte is, maar ontstaat door een andere ziekte. Het is dus van belang om eerst deze onderliggende ziekte, bijvoorbeeld de longontsteking of alveesklierontsteking, te ontdekken en te behandelen. Het juist en snel stellen van de diagnose ARDS is een belangrijk onderdeel van deze richtlijn. Patiënten met matige tot ernstige ARDS worden in principe altijd beademd, tenzij er een niet beademen beleid is afgesproken. Maar beademing kan ook ARDS veroorzaken, de kunst is om zo voorzichtig mogelijk te beademen. Dit noemen we longprotectief beademen en een aantal modules in deze richtlijn zijn hieraan gewijd. Daarnaast is er een module gewijd aan beademing in buikligging en worden er twee aanvullende medicamenteuze strategieën voor de behandeling van matig-ernstige ARDS besproken. De module over spierverslappers, is meer ter ondersteuning van longprotectieve beademing, de andere module over ontstekingsremmers grijpt meer in op het onderliggende proces van ARDS. De behandeling van matig-ernstige ARDS is complex en de primaire behandeling wordt op de Intensive Care verricht door de intensivist en de verpleegkundigen, zo nodig in

samenwerking met andere specialisten uit het ziekenhuis. Echter, soms is de behandeling zo complex, dat er overleg plaatsvindt met een ander ziekenhuis over de te volgen behandeling en een eventuele overname. Hoe dit te organiseren is in de laatste module beschreven.

Meer informatie voor patiënten komt beschikbaar op www.thuisarts.nl. Deze informatie zal nog worden toegevoegd.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie en klankbordgroep met vertegenwoordigers vanuit verschillende verenigingen (NVIC, NIV, NVALT, NVA, NVvTG, V&VN, NVvR, NVT, NVKF en V&VN). Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van FCIC/IC Connect. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar FCIC/IC Connect en de Patiëntenfederatie Nederland.

Andere relevante richtlijnen

In 2023 is de richtlijn 'ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies' gepubliceerd (Grasseli, 2023). Deze richtlijn is daar waar er sprake is van overlap gecontroleerd met deze richtlijn, waarbij, tenzij expliciet aangegeven in de tekst, de aanbevelingen uit de ESICM richtlijn op hoofdlijnen gelijk zijn aan de aanbevelingen zoals geformuleerd in de nu voorliggende richtlijn.

Verantwoording

Leeswijzer

Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elk van de in deze richtlijn opgenomen modules worden geplaatst.

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: [datum]
Geautoriseerd door: [Vereniging 1], initiatiefnemer
[Vereniging 2], etc.
[Patiëntvereniging]
Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financierder heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2020 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met ARDS.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Endeman	Internist-intensivist, opleider Intensive Care, Erasmus MC, Rotterdam	Secretaris GIC, lid sectie IC NIV aanpassing juli 2022: voorzitter van de gemeenschappelijke intensivisten commissie (GIC) (onbetaald)	Travelgrant/speakers fee voor IC-symposium Kenya augustus 2018 door GETINGE Advanced mechanical ventilation is een speerpunt van wetenschappelijk	Bij modules die specifiek gaan over apparatuur ontwikkeld door GETINGE: Wanneer dit onderwerp geprioriteerd wordt zal een vice-voorzitter worden aangewezen en werkgroep lid niet

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
			<p>onderzoek van de Intensive Care van het Erasmus MC</p> <p>aanpassing juli 2022: PI van een onderzoek naar Flow Controlled Ventilation gesponsord door Ventinova. Dat is een beademingsmachine. Open Lung Concept 2.0: Flow Controlled Ventilation</p>	meebeslissen over dit onderwerp
Pauw	Intensivist longarts Martini Ziekenhuis Groningen	Secretaris sectie IC NVALT (onbetaald), instructeur FCCS-cursus NVIC (vergoeding per gegeven cursus, gemiddeld 1-2x/jaar)	Maart 2023: Spreker congres pulmonologie vogelvlucht: pulmonary year in review m.b.t. IC-onderwerpen	Geen
Jonkman	<p>* Technisch geneeskundige (klinisch technoloog), PhD kandidaat en research manager, afdeling Intensive Care Volwassenen, Amsterdam UMC, locatie Vumc (t/m 2021)</p> <p>* Research fellow dept. Critical Care Medicine, St. Michael's Hospital, University of</p>	Bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Technische Geneeskunde (NVvTG), vice-voorzitter t/m mei 2021	Adviesfunctie (consultancy) bij Liberate Medical LLC (Kentucky, USA), een medical device company dat een niet-invasieve elektrische spierstimulator ontwikkelt voor het trainen van de expiratiespiers (buikspieren) tijdens kunstmatige beademing. Betaald consultancy werk, ongeveer 1-2	Onderwerpen niet-invasieve elektrische spierstimulatie en gepersonaliseerde kunstmatige beademing middels advanced respiratory monitoring worden niet behandeld in de richtlijn. Mochten deze toch worden toegevoegd, dan zal werkgroep lid niet als auteur van deze specifieke modules worden aangesteld.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
	<p>Toronto, Canada (gedetacheerd vanuit VUmc voor periode jan-dec 2020)</p> <p>aanpassing juli 2022: Technisch geneeskundige en onderzoeker Intensive Care Volwassenen Erasmus MC, Rotterdam (sinds 2022)</p>		<p>dagdelen per jaar (2018 -2020)</p> <p>Deelname aan diverse nationale en internationale investigator-initiated wetenschappelijke onderzoeken naar gepersonaliseerde kunstmatige beademing middels advanced respiratory monitoring (o.a. ademspierfunctie en elektrische impedantie tomografie) bij de IC-patiënt. Deels in het kader van voormalig promotieonderzoek</p> <p>Waaronder: * lid stuurgroep CAVIARDS-trial (Careful Ventilation in (COVID-19-induced) Acute Respiratory Distress Syndrome, NCT03963622), internationale investigator-initiated studie naar gepersonaliseerde beademingsstrategie bij ARDS, geen persoonlijke financiële vergoeding</p>	

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Samuels	Anesthesioloog – Intensivist, te Franciscus Gasthuis & Vlietland aanpassing Juli 2022: Anesthesioloog-Intensivist, te HMC	* MICU intensivist – betaald * FCCS teacher – betaald * bestuurslid sectie IC NVA aanpassing Juli 2022: FCCS en ATLS instructeur (vergoeding per gegeven cursus) Waarnemer als Intensivist op de IC (betaald) Voorzitter sectie IC, NVA (onbetaald)	Geen	Geen
De Graaff (tot Januari 2021)	Intensivist – Internist, St Antonius ziekenhuis Nieuwegein, fulltime	Bestuurslid Stichting NICE, vrijwilligerswerk	Geen	Geen
Determann (vanaf Februari 2021)	Intensivist OLVG	Gastdocent Amstelacademie (betaald)	Geen	Geen
Brackel-Welten	* Voorzitter patiëntenorganisatie IC Connect, onbetaald, tot 1-1-2022 * Bestuurslid Stichting Family en patient centered Intensive Care (Stichting FCIC), onbetaald, tot 1-1-2022 * Jeugdarts KNMG, niet praktiserend * voormalig IC-patiënte	Geen	Voorzitterschap IC Connect, bestuurslid Stichting FCIC, tot 1-1-2022	Geen

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Snoep	* Ventilation Practitioner 25% * IC-verpleegkundige 75% aanpassing juli 2022: Ventilation Practitioner/ IC-verpleegkundige Leids Universitair Medisch Centrum	Hamilton Medicaï expert panel Netherlands, sinds 2022. Onbetaald	Geen	Geen
Ramjankhan	Cardio-thoracaal chirurg UMCU	Geen	Geen	Geen
Ter Wee	Klinisch Fysicus in opleiding - Medisch Spectrum Twente	Geen	Geen	Geen
Vogels	*Radioloog met aandachtsgebied thoracale en abdominale radiologie * Fellow Thoraxradiologie Maatschap Radiologie Oost Nederland (MRON) locatie MST Enschede Toevoeging juli 2022:	Geen	Geen	Geen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
	Radioloog met als aandachtsgebied thoracale en abdominale radiologie als maatschapslid bij MRON licatie ZGT Almelo/Hengelo			

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van de Patiëntenfederatie Nederland, Stichting FCIC, IC Connect en het Longfonds voor deelname aan de schriftelijke knelpunteninventarisatie en deelname van een afgevaardigde van Stichting FCIC en IC Connect in de werkgroep. De resultaten van de schriftelijke knelpunteninventarisatie zijn besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland, Stichting FCIC, IC Connect en het Longfonds. De eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijnen-database).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er waarschijnlijk geen substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Diagnostiek van ARDS	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module Methode van beademing – Volumina	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar

Module	Uitkomst raming	Toelichting
		verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module Methode van beademing – PEEP	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module Methode van beademing – Buikligging	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module Corticosteroiden	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module Spierverslappers	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
		financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met ARDS. Tevens zijn IGJ, NFU, NHG, NVZ, Patiëntenfederatie Nederland, STZ, V&VN, NVIC, NVA, NIV, NVALT, NVvTG, NVVC, NVN, NVKF, Longfonds, FCIC/IC Connect en ventilation practitioners uitgenodigd om knelpunten aan te dragen via een enquête. Een overzicht hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de

literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> - er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de

overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties uit de werkgroep voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, Arabi YM, Baroncelli F, Beitler JR, Bellani G, Bellingan G, Blackwood B, Bos LDJ, Brochard L, Brodie D, Burns KEA, Combes A, D'Arrigo S, De Backer D, Demoule A, Einav S, Fan E, Ferguson ND, Frat JP, Gattinoni L, Guérin C, Herridge MS, Hodgson C, Hough CL, Jaber S, Juffermans NP, Karagiannidis C, Kesecioglu J, Kwizera A, Laffey JG, Mancebo J, Matthay MA, McAuley DF, Mercat A, Meyer NJ, Moss M, Munshi L, Myatra SN, Ng Gong M, Papazian L, Patel BK, Pellegrini M, Perner A, Pesenti A, Piquilloud L, Qiu H, Ranieri MV, Riviello E, Slutsky AS, Stapleton RD, Summers C, Thompson TB, Valente Barbas CS, Villar J, Ware LB, Weiss B, Zampieri FG, Azoulay E, Cecconi M; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):727-759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326646; PMCID: PMC10354163.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to

interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol.* 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module Diagnostiek van ARDS

Uitgangsvraag

Hoe kan de diagnose ARDS gesteld worden?

Inleiding

ARDS is in opzet een simpele syndroomdiagnose, doch wordt in de praktijk vaak gemist (LUNG SAFE studie, Laffey, 2016). In de praktijk wordt deze diagnose veelal alleen gesteld op basis van de PaO₂/FiO₂-ratio al dan niet in combinatie met beeldvorming. Het gevaar hiervan is dat de vertaling van behandelingen zoals beschreven in de literatuur alleen mogelijk zijn door ARDS en de ernst van ARDS op de juiste wijze te diagnosticeren en te classificeren volgens de Berlin-criteria.

ARDS is alleen een syndroomdiagnose en geen etiologische diagnose. De etiologische diagnose is wel van belang om adequate therapie in te stellen voor het onderliggend lijden. Het gevaar van het louter stellen van de syndroomdiagnose ARDS is dat deze etiologische diagnose over het hoofd wordt gezien. Veel voorkomende etiologische diagnoses van ARDS zijn pneumonie, aspiratie en abdominale sepsis.

Tot slot is er een groeiend besef dat ARDS een heterogene aandoening is met meerdere fenotypes. Door deze te bepalen zou een meer geïndividualiseerde behandeling mogelijk moeten zijn. Dit hoofdstuk beschrijft hoe men de syndroomdiagnose ARDS kan stellen en hoe men de ernst kan classificeren. Daarnaast bevat het een voorstel voor een algoritme om de onderliggende diagnose te identificeren en geeft het een overzicht over de huidige mogelijkheden om fenotypes van ARDS te kunnen bepalen.

Search and select

Due to limited resources, and a lack of guidelines and international accepted diagnostic algorithms, the working group decided not to perform a systematic literature search. Recommendations will be based on considerations that are drafted by members of the working group and based on expert opinion. If possible, statements will be substantiated by literature. The main goal of this algorithm is to identify the patient with ARDS, classify severity and search for underlying disease.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie/methode van diagnose en de kwaliteit van het bewijs

Een diagnostisch algoritme voor ARDS is op te delen in 4 stappen:

- Het stellen van de syndroomdiagnose ARDS (ingangscriterium)
- Het classificeren van de ernst van ARDS (prognose)
- Het identificeren van de etiologie van ARDS (behandeling onderliggend lijden)
- Het bepalen van het subtype/fenotype van ARDS (effect van therapie)

Stellen van de diagnose ARDS

ARDS is een syndroom diagnose welke gesteld wordt volgens de Berlin criteria (ARDS Definition Task Force, 2012; Tabel 1). Dit is noodzakelijk als start criterium voor prognosticering en om te bepalen welke beademingsstrategie en behandelingen van toepassing zijn. Het screenen op ARDS kan dagelijks plaatsvinden door gebruik te maken van de PaO₂/FiO₂ ratio. Als deze ≤ 300 mmHg is, bij een patiënt met ≥ 5 cmH₂O PEEP, dan is er mogelijk sprake van ARDS. Door vervolgens de overige criteria te controleren kan de definitieve diagnose ARDS gesteld worden. Hierbij is ook beeldvormende diagnostiek nodig, zodra er een redelijke verdenking op ARDS ontstaat. Daarbij dient het stellen van de diagnose altijd gepaard te gaan met het uitsluiten van hydrostatisch longoedeem

(cardiogeen, hypervolemie), met de kanttekening dat ARDS ook kan bestaan bij patiënten met cardiaal falen.

Tabel 1: Berlin criteria:

'Berlin Criteria' voor ARDS		
Tijd	Respiratoire symptomen begonnen binnen 1 week na een bekende uitlokkende factor* voor ARDS of nieuwe/verslechterende kliniek in de afgelopen week.	
Beeldvorming	Bilaterale opaciteit op een X-thorax of densiteit op een CT scan (niet volledig verklaard door atelectase, pleura-effusie, of nodi).	
Oorsprong van longoedeem	Respiratoir falen niet volledig toe te schrijven aan cardiaal falen of volume overbelasting. Hydrostatisch pulmonaal oedeem moet uitgesloten worden indien er geen risicofactoren voor ARDS aanwezig zijn.	
Ernst o.b.v. mate van hypoxemie	Mild	$200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ($26 < PaO_2/FiO_2 < 40$ kPa) bij PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
	Matig	$100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg ($13 < PaO_2/FiO_2 < 26$ kPa) bij PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
	Ernstig	$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg ($PaO_2/FiO_2 < 13$ kPa) bij PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
* klinische risicofactoren: pneumonie, aspiratie, rookinhalatie, bijna verdrinking, sepsis, pancreatitis, trauma, grote chirurgische ingreep, bloedtransfusie (dan spreekt men van transfusion-related lung injury; TRALI).		

Classificeren van de ernst van ARDS

De ernst van ARDS wordt vastgesteld aan de hand van de PaO₂/FiO₂ ratio, zoals ook weergegeven in Tabel 1 en correleert met de prognose van ARDS. Voor deze classificatie geldt dat het PEEP niveau 5 cmH₂O of hoger moet zijn. Dit maakt dat formeel de diagnose ARDS alleen gesteld kan worden in patiënten met (non)invasieve beademing. Dit is in tegenstelling tot de onlangs verschenen ARDS richtlijn van de ESICM, waarbij de diagnose ARDS ook overwogen kan worden bij non-invasieve beademing en 'high flow zuurstoftherapie'. Het is van belang de ernst van ARDS vast te stellen, daar studies naar de behandeling van ARDS vaak voornamelijk gericht zijn op patiënten met matig-ernstige of alleen ernstige ARDS en mogelijk niet van toepassing zijn op patiënten met milde ARDS.

Identificeren etiologie ARDS

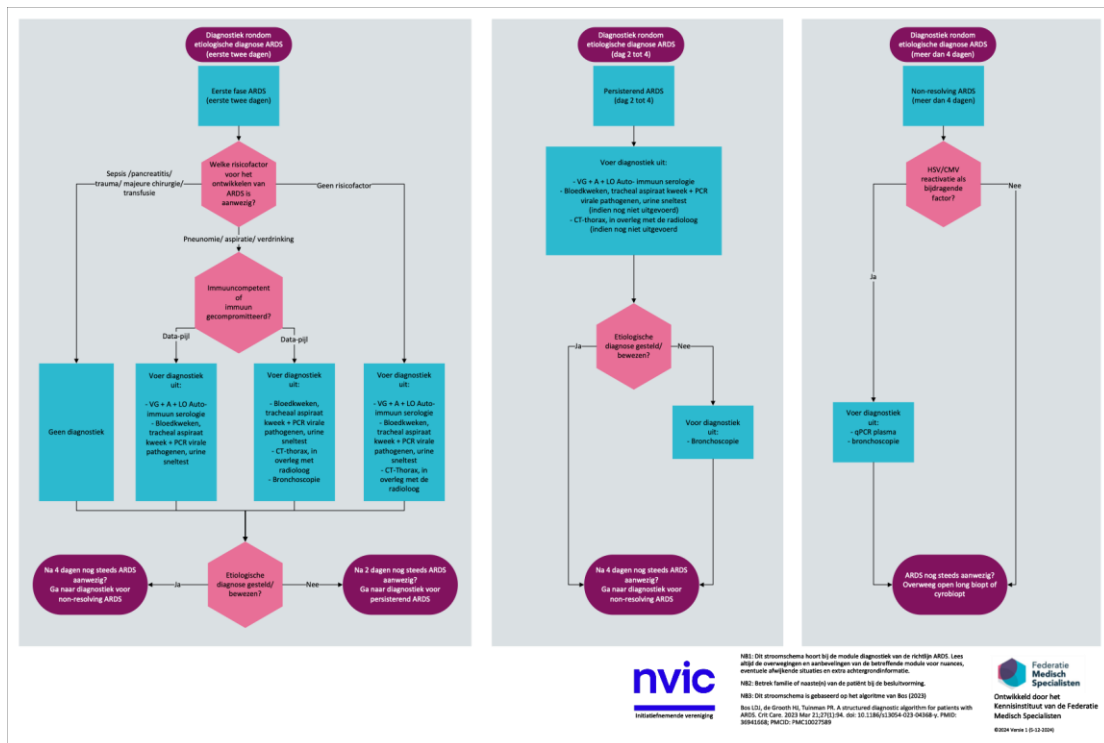
Een groot deel van de behandelingen beschreven in deze richtlijn zijn ondersteunend en hebben als doel om additieve beademingsschade, ventilator induced lung injury (VILI), te voorkomen. Deze schade kan op zichzelf weer leiden tot (het verergeren van) ARDS. De behandeling is echter ook afhankelijk van het etiologische substraat. Er zijn meerdere etiologische substraten die kunnen resulteren in ARDS, met als meest voorkomende oorzaken bacteriële pneumonie, aspiratie en non-pulmonale sepsis. Dit spectrum loopt van infectieuze tot inflammatoire oorzaken, waarbij de behandeling bij infectieuze oorzaken gericht is op het bestrijden van het micro-organisme, en de behandeling bij inflammatoire oorzaken gericht is op het moduleren van de immuunrespons. Dit voorbeeld van twee wezenlijk andere behandelingen illustreert het belang om de onderliggende oorzaak van ARDS te identificeren. De complexiteit van deze diagnosestelling wordt vergroot doordat er sprake kan zijn van meerdere oorzaken of een evolutie van de ene aandoening naar de andere, inclusief het ontstaan van eerdergenoemde beademing gerelateerde schade.

De werkgroep stelt voor een diagnostisch algoritme te gebruiken in elk ziekenhuis om de etiologische diagnose van ARDS te identificeren. Het doel van een algoritme is om binnen een beperkte tijdsduur de etiologische diagnose van ARDS vast te kunnen stellen. Als het ARDS-beeld niet herstelt (het zogenaamde “non-resolving” ARDS), zoek dan naar een onderhoudende of nieuwe factor die het aanhoudende ARDS-beeld kan verklaren (zoals infectieuze oorzaken als pneumonie obv verschillende bacteriele, virale en/of fungale verwekkers). Ook daarin kan een algoritme met een tijdsinterval ondersteunend zijn. Tijd is een wezenlijk onderdeel van elk algoritme. Een algoritme omvat daarnaast de verschillende diagnostische modaliteiten die noodzakelijk zijn om de etiologische diagnose te stellen. De toepassing van deze modaliteiten is opgedeeld in verschillende stappen die afhankelijk zijn, van de epidemiologie van de initiële aandoening, de noodzaak tot snelle diagnose en de mate van invasiviteit en de bijkomende risico's. Tot slot kan een algoritme helpen bij de beslissing wanneer een patiënt moet worden overgeplaatst naar een ander centrum voor aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld voor het nemen van een longbiopt). Er is geen literatuur over wat het optimale algoritme is om de onderliggende oorzaak van ARDS te diagnosticeren. Derhalve heeft de werkgroep gezocht naar reeds in de Nederlandse situatie toegepaste algoritmes. Een voorbeeld van een dergelijk diagnostisch algoritme (Bos, 2023) dat kan worden gebruikt en waarin de werkgroep zich kan vinden, is opgenomen als Figuur 1. Dit algoritme kan worden aangepast aan de lokale mogelijkheden en protocollen, in samenspraak met ondersteunende specialismen (bijvoorbeeld welk radiologisch protocol gebruikt moet worden gericht op de vraagstelling). Let wel, dit algoritme is een voorbeeld, de werkgroep wil hiermee met name het belang onderstrepen van de in de ogen van de werkgroep noodzaak tot identificeren van de onderliggende oorzaak van ARDS.

Bepalen van fenotype/subclassificatie van ARDS

Naast de verschillen in etiologie, bestaan er ook verschillende subgroepen, subphenotypes en endotypes die van invloed kunnen zijn op het succes van de behandeling van ARDS. Dit wordt ook als zodanig herkend en gedefinieerd in de recente ESICM richtlijn ARDS. Hoewel het bepalen van deze fenotypes niet altijd even makkelijk is, en de relatie met de uitkomst van behandelingen nog maar beperkt onderzocht is, is de werkgroep van mening dat bewustwording van de huidige bekende verschijningsvormen kan bijdragen aan beter begrip van het ziektebeeld en het in de toekomst mogelijk te verwachten succes van interventies (Khan, 2021). Nu maken we ook al gebruik van subgroepen, namelijk op basis van de PaO₂/FiO₂ ratio om te bepalen of bepaalde interventies bij ARDS zinvol zijn. Retrospectieve analyse van de LOVS (Meade, 2008) en ExPress trials (Mercat, 2008) suggereert dat toepassing van een hoge PEEP positieve effecten heeft op de mortaliteit in patiënten met een oxygenatie response (>25 toename in PaO₂/FiO₂ ratio) (Goligher, 2014), met sterkere effecten in patiënten met ernstigere hypoxemie (slechtere PaO₂/FiO₂ ratio).

Vooralsnog zijn er twee wijze van fenotyperen goed beschreven: een inflammatoire en een morfologische manier van fenotyperen (Matthay et al., ICM 2020). De inflammatoire fenotypering wordt bepaald door een set van biomarkers en klinische karakteristieken. Het is nog onduidelijk of het inflammatoire type meer gevoelig is voor immuunmodulatie. Mogelijk hebben hyperinflammatoire fenotypes een betere outcome bij hoge PEEP (Calfee, 2014) en liberaler vochtbeleid (Famous, 2017). Een deel van deze biomarkers zijn niet in elk ziekenhuis te bepalen, wat de toepasbaarheid vooralsnog beperkt maakt. De morfologische fenotypering gebeurt aan de hand van een CT-scan. Dit kan helpen bepalen of een long minder of meer gevoelig is voor hogere PEEP (**zie hiervoor de module 'Module Methode van beademing – PEEP'**).



Figuur 1: Voorbeeld van een diagnostisch algoritme voor de diagnosestelling van ARDS (op basis van Bos (2023)). Afkortingen (van boven naar beneden, en van links naar rechts): Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), voorgeschiedenis (VG), anamnese (A), lichamelijk onderzoek (LO), polymeer keten reactie (PCR), Herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV), Quantitative real time PCR (qPCR).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

ARDS wordt gekenmerkt door een hoge morbiditeit en mortaliteit, afhankelijk van ernst, fenotype, onderliggend lijden, uitlokkende factoren en bijkomend orgaanfalen. Voor de patiënt is een korte opnameduur, lage morbiditeit en mortaliteit het meest van belang, zodat de gevolgen voor hun kwaliteit van leven en gezondheid op de lange termijn zo beperkt mogelijk zijn. Voor patiënten is het juist stellen van de syndroomdiagnose, maar ook het identificeren van het onderliggend lijden van belang. Het identificeren van onderliggend lijden maakt een meer geïndividualiseerde behandeling mogelijk, die de prognose van het onderliggend lijden gunstig kan beïnvloeden. Het meest prangende voorbeeld is de patiënt met ARDS ten gevolge van een ventilator geassocieerde pneumonie met een goed gevoelig micro-organisme (goed te behandelen met antibiotica en reële kans op herstel) tegenover de patiënt met een vergevorderd stadium van longfibrose (weinig tot geen behandelopties en mogelijkheden tot herstel).

Kosten (middelenbeslag)

Het juist stellen van de diagnose ARDS en het inschatten van de ernst kan gebruik worden gemaakt van de middelen die voor elke Intensive Care reeds beschikbaar zijn. Dit brengt geen extra kosten met zich mee.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Wel zal in het uitwerken van een diagnostisch algoritme aangepast worden op de lokale situatie tijd en energie zetten met ook overleg in de eigen regio indien er afspraken gemaakt worden over niet direct beschikbare diagnostische modaliteiten (bijvoorbeeld het longbiopt).

Aanbevelingen

Richtlijn Acute Respiratory Distress Syndrome
 Autorisatie fase december 2023

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien de argumentatie dat het juist stellen van de syndroom diagnose ARDS en het stellen van de juiste onderliggende diagnose van invloed is op de behandeling en de prognose, lijkt het waarschijnlijk dat de voordelen van een diagnostisch algoritme opwegen tegen de belasting hiervan voor de patiënt.

Aanbeveling 1: Syndroomdiagnose/Ernst

Monitor de beademde patiënt met een $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio < 300 mmHg en een PEEP ≥ 5 cmH₂O dagelijks op de ontwikkeling van ARDS.

Stel de syndroomdiagnose ARDS volgens de Berlin criteria.

Classificeer de ernst van ARDS volgens de Berlin criteria.

Aanbeveling 2: Identificeren etiologie ARDS

Maak gebruik van een diagnostisch algoritme om de etiologie te identificeren. Dit diagnostisch algoritme bevat:

- een tijdspad om de etiologische diagnose snel te stellen;
- een stappenplan met hierin verschillende diagnostische modaliteiten ingedeeld op basis van epidemiologie en noodzaak tot snelle diagnose;
- een beschrijving van het moment om diagnostiek elders te verrichten als deze lokaal niet beschikbaar is.

Aanbeveling 3: Fenotypering ARDS

Realiseer je dat ARDS een heterogene aandoening is, waarbij subclassificaties kunnen leiden tot een ander behandelbeleid.

Literatuur

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452

Bos LDJ, de Grooth HJ, Tuinman PR. A structured diagnostic algorithm for patients with ARDS. Crit Care. 2023 Mar 21;27(1):94. doi: 10.1186/s13054-023-04368-y. PMID: 36941668; PMCID: PMC10027589..

Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2014 Aug;2(8):611-20. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9. Epub 2014 May 19. PMID: 24853585; PMCID: PMC4154544.

Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, Calfee CS; ARDS Network. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 1;195(3):331-338. doi: 10.1164/rccm.201603-0645OC. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 15;198(12):1590. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep 1;200(5):649. PMID: 27513822; PMCID: PMC5328179.

Khan YA, Fan E, Ferguson ND, Precision Medicine and Heterogeneity of Treatment Effect in Therapies for Acute Respiratory Distress Syndrome, CHEST (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.009>.

Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, ... & Ferguson ND (2014). Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med.*190(1):70-6

Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, Brochard L, Clarkson K, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Heunks LM, Kurahashi K, Laake JH, Larsson A, McAuley DF, McNamee L, Nin N, Qiu H, Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):1865-1876. doi: 10.1007/s00134-016-4571-5. Epub 2016 Oct 18. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2017 Nov 14;: PMID: 27757516.

Meade, M. O., Cook, D. J., Guyatt, G. H., Slutsky, A. S., Arabi, Y. M., Cooper, D. J., ... & Lung Open Ventilation Study Investigators, F. T. (2008). Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(6), 637-645.

Mercat, A., Richard, J. C. M., Vielle, B., Jaber, S., Osman, D., Diehl, J. L., ... & Brochard, L. (2008). Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(6), 646-655.

Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, Ware LB, Bos LDJ, Sinha P, Beitler JR, Wick KD, Curley MAQ, Constantin JM, Levitt JE, Calfee CS. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2136-2152. doi: 10.1007/s00134-020-06296-9. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33206201; PMCID: PMC7673253.

Bijlagen bij Module Diagnostiek ARDS

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>Monitor de beademde patiënt met een PaO₂/FIO₂-ratio < 300 mmHg en een PEEP ≥ 5 cmH₂O dagelijks op de ontwikkeling van ARDS.</p> <p>Stel de syndroomdiagnose ARDS volgens de Berlin criteria.</p> <p>Classificeer de ernst van ARDS volgens de Berlin criteria.</p> <p>Maak gebruik van een diagnostisch algoritme om de etiologie te identificeren. Dit diagnostisch algoritme bevat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • een tijdspad om etiologische diagnose snel te stellen; 	< 1 jaar	Nihil	Aanwezigheid diagnostische modaliteiten	Afwezigheid diagnostische modaliteiten	Contact met andere specialismen, in bijzonder long geneeskunde, medische microbiologie en virologie, klinische chemie, pathologie en immunologie	Intensivist (NVIC)	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<ul style="list-style-type: none"> • een stappenplan met hierin verschillende diagnostische modaliteiten ingedeeld op basis van epidemiologie en noodzaak tot snelle diagnose; • een beschrijving van het moment om diagnostiek elders te laten verrichten als dit lokaal niet mogelijk is. <p>Realiseer je dat ARDS een heterogene aandoening is, waarbij subclassificaties kunnen leiden tot een ander behandelbeleid.</p>							

Module Methode van beademing - Volumina

Uitgangsvraag

- 5 Welke parameters kunnen het beste worden gebruikt bij het doseren van het teugvolume bij longprotectieve beademing van de patiënt met matig-ernstige ARDS?

Inleiding

10 Respiratoire ondersteuning door beademing is frequent nodig ter overbrugging van de behandeling van ARDS. Onderzoeken van de afgelopen twee decennia hebben aangetoond dat longen door beademing kunnen beschadigen, o.a. door eind-inspiratoire overrekking. Sinds de ARMA-trial uit 2000 (ARDSnet investigators, 2000) is beademing met lagere teugvolumes, gedoseerd op het voorspelde lichaamsgewicht, met beperken van de plateaudruk, de standaard geworden in patiënten met ARDS en opgenomen in de internationale richtlijn van de ESICM (Grasselli, 2023).

15 Er bestaan verschillen in de interpretatie en uitvoering van het advies uit de internationale richtlijnen. De LUNG SAFE studie (Laffey, 2016) liet zien dat in de praktijk met enige regelmaat grotere teugvolumes worden toegepast zolang de plateaudruk dit toe laat. Daarentegen zijn afgelopen jaren meerdere studies gepubliceerd die driving pressure als onafhankelijke parameter voor mortaliteit laten zien en hiermee suggereren dat dosering van het teugvolume op de statische compliantie een betere strategie zou zijn in vergelijking met dosering op het voorspelde gewicht (Amato 2015, Guerin 2016, Laffey 2016, Villar 2017).

25 De driving pressure is gedefinieerd als het teugvolume gedeeld door de statische compliantie en kan gezien worden als een maat voor de cyclische rek, oftewel strain van de alveoli. De plateaudruk is een maat voor eind-inspiratoire (over)rekking en wordt bepaald door de totale hoeveelheid PEEP en de driving pressure samen. In deze module wordt besproken op basis van welke parameters het teugvolume zo

30 longprotectief mogelijk kan worden ingesteld: gedoseerd op het voorspelde gewicht, gestuurd op de driving pressure. Indien in de module wordt gesproken over driving pressure limited strategy wordt een beademingsstrategie bedoeld waarbij de driving pressure wordt gebruikt voor verlaging van het teugvolume en niet voor aanpassingen in PEEP.

35

Search and select

The working group decided to focus the literature review on driving pressure. For other relevant parameters as discussed in the introduction, international guidelines regarding these topics and expert opinion will be discussed in the considerations.

40

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of a driving pressure limited invasive ventilation strategy compared to a conventional invasive ventilation strategy in patients with ARDS on mortality, quality of life, duration of ventilation, length of ICU-stay, ventilation parameters and adverse events/complications?

45

P: Adult patients with moderate-severe ARDS receiving mechanical ventilation at ICU

I: Driving pressure limited invasive mechanical ventilation strategy

C: Conventional invasive mechanical ventilation strategy

O: Mortality (28 days, in-hospital, or 60 days); Quality of life; ICU length of stay; Ventilator-free days; Tidal Volume; Plateau pressure; Ventilation (PaCO₂/pH); Organ failure; Barotrauma

5 Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality as a critical outcome measure for decision making; and quality of life, ICU length of stay, ventilator-free days, tidal volume, plateau pressure, PaCO₂/pH, organ failure and barotrauma as important outcome measures for decision making.

10

The working group defined the outcome measures as follows:

- Mortality: 28-day mortality, 60-day mortality, in-hospital mortality
- Quality of life: as measured by validated questionnaires
- Ventilator-free days: at day 28
- Organ failure: as per the SOFA score
- ICU-length of stay, tidal volume, plateau pressure, PaCO₂/pH and barotrauma: as per the definitions used in the included literature.

15

20

The working group defined the following values as minimal clinically (patient) important differences:

- Mortality: $0.95 \leq \text{risk ratio (RR)} \leq 1.05$
- Quality of life: mean difference (MD) >10% of maximum score
- ICU length of stay: MD ≥ 1 day
- Ventilator-free days: MD ≥ 1 day
- Tidal volume: MD $\geq 10\%$
- Plateau pressure: MD $\geq 10\%$
- Ventilation (PaCO₂/pH): MD $\geq 10\%$
- Organ failure (SOFA score): mean difference (MD) $\leq 10\%$
- Barotrauma: $0.91 \leq \text{RR} \leq 1.10$

25

30

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until February 9th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 315 hits. Studies were selected based on the following criteria:

35

- Systematic review, RCT or observational (comparative) research;
- Published >2000;
- Included adult invasive mechanical ventilated patients with moderate-severe ARDS;
- Comparison between driving pressure limited ventilation strategy and conventional ventilation strategy;
- Reported at least one of the outcome measures (mortality, quality of life, ICU-length of stay, ventilator-free days, tidal volume, plateau pressure, ventilation (PaCO₂/pH), organ failure (SOFA score) or barotrauma).

40

45

Twenty-three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

50

Summary of literature

No studies were included in the analysis of the literature.

Conclusions

5

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on 28-day mortality when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on in-hospital mortality when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	--

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on 60-day mortality when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on quality of life when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	--

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on ICU length of stay when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on the number of ventilated free days when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

10

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on tidal volume when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on plateau pressure when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on ventilation (PaCO ₂ , pH) when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on organ failure when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	--

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of a driving pressure limited ventilation strategy on the number of patients with barotrauma when compared to conventional invasive mechanically ventilated patients with moderate-severe ARDS. <i>Sources: -</i>
---------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

5

Teugvolume gedoseerd op het voorspelde lichaamsgewicht en plateaudruk

De werkgroep heeft geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar het effect van gelimiteerde teugvolumes ten opzichte van conventionele teugvolumes, omdat de internationale richtlijn van de ESICM (Grasselli, 2023) is gebaseerd op de meest recente literatuur. Sinds het verschijnen van deze richtlijn zijn geen nieuwe vergelijkbare trials verricht bij ARDS-patiënten. Volgens deze richtlijn (Grasselli, 2023) wordt geadviseerd het teugvolume te doseren op 4 – 8 ml/kg voorspeld gewicht met beperking van de plateaudruk tot maximaal 30 cmH₂O. Het voorspelde gewicht wordt berekend als $50 + [0,91 \times (\text{lengte in cm} - 152,4)]$ kg voor mannen en als $45,5 + [0,91 \times (\text{lengte in cm} - 152,4)]$ kg voor vrouwen. De plateaudruk wordt gedefinieerd als de druk gemeten na een korte (0,3-0,5 seconde) eind-inspiratoire pauze (Fan, 2017). De werkgroep staat achter deze aanbevelingen over het instellen van het teugvolume. De werkgroep merkt wel op dat sinds het verschijnen van de internationale richtlijn meerdere studies verricht zijn naar het effect van ultra-lage teugvolumes gedoseerd op voorspeld lichaamsgewicht in combinatie met extra-corporele ondersteuning. Behandeling met extra-corporele ondersteuning valt echter buiten het bestek van deze richtlijn. De **richtlijn ECLS** is ten tijde van publicatie van deze module in herziening.

Driving pressure

Het advies van de internationale richtlijn is niet volledig ten aanzien van het teugvolume. Zo blijft het onduidelijk of een teugvolume van 8 ml/kg voorspeld gewicht net zo goed is als 4 of 6 ml/kg voorspeld gewicht zolang de plateaudruk niet >30 cmH₂O uitkomt. Vanuit fysiologisch perspectief komt dit neer op beantwoorden van de vraag of de mate van cyclische rek als een oorzaak van ventilator-induced lung injury gezien kan worden. De driving pressure wordt gedefinieerd als het teugvolume gedeeld door de statische compliantie en geeft de alveolaire druktoename weer op het moment dat het teugvolume is toegediend. Driving pressure is daarmee dus een maat voor de cyclische rek en is te bepalen door het verschil te berekenen tussen de plateaudruk en de totale PEEP. De totale PEEP wordt gemeten na een seconde eind-expiratoire pauze.

35

De werkgroep heeft uitgezocht of personaliseren van het teugvolume op een bepaalde maximale waarde van de driving pressure meerwaarde heeft ten opzichte van het advies van de internationale richtlijn. Hiervoor heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar het effect van een driving pressure gestuurde beademingsstrategie ten opzichte van een conventionele beademingsstrategie in patiënten met matig-ernstige ARDS. Uit de literatuuranalyse kwamen geen RCT's naar voren die voldeden aan de selectiecriteria. Hierdoor is er momenteel geen bewijs uit prospectief gerandomiseerd onderzoek

40

beschikbaar om een robuuste aanbeveling te doen ten aanzien van een driving pressure gestuurde beademingsstrategie. Er bestaat dan ook een kennislacune ten aanzien van het effect van een driving pressure gestuurde beademingsstrategie ten opzichte van een conventionele beademingsstrategie.

- 5 Er zijn wel meerdere observationele studies beschikbaar die de waarde van driving pressure hebben onderzocht.

10 Een retrospectief onderzoek van Amato (2015) op basis van data van 9 trials van patiënten met ARDS liet met multivariate analyse zien dat het relatieve risico op de mortaliteit toeneemt indien de driving pressure een grens van ongeveer 15 cmH₂O overschrijdt. In deze studie bleek dat driving pressure een onafhankelijke voorspeller was voor mortaliteit. Dit kon niet voor plateaudruk worden aangetoond. Tevens liet clusteranalyse zien dat de relatie tussen plateaudruk en mortaliteit in de onderzochte cohorten werd beïnvloed door de driving pressure en niet door PEEP. Voorts werd met mediation analyse aannemelijk

15 gemaakt dat driving pressure de enige parameter is die van invloed is op mortaliteit. Dit gold zowel voor de teugvolume trials als de PEEP-trials.

20 Een retrospectief onderzoek van Guerin (2016) liet op basis van data van 2 trials van ARDS-patiënten met multivariate analyse een verhoogde mortaliteit zien bij eenzelfde afkapwaarde van 15 cmH₂O. In de multivariate analyse bleken driving pressure en plateaudruk beide onafhankelijke parameters voor mortaliteit. Dit verschil met de studie van Amato (2015) is mogelijk te verklaren op basis van het strikt hanteren van teugvolume en PEEP op het protocol van de ARMA-trial terwijl in de studie van Amato (2015) ook patiënten zijn geïnccludeerd die met conventionele teugvolumes en hogere of lagere PEEP zijn

25 beademd.

30 De LUNG SAFE studie (Laffey, 2016) is een prospectieve observationele studie waarin data van ruim 2377 ARDS-patiënten uit 50 landen zijn verzameld. In 40% van de data was driving pressure beschikbaar. Deze studie liet een verhoogde mortaliteit zien bij patiënten met een driving pressure boven de 14 cmH₂O. In multivariate analyse was driving pressure onafhankelijk geassocieerd met mortaliteit. Deze resultaten werden recentelijk (na onze gepubliceerd na onze search datum) bevestigd in een tweede observationele studie met bijna 13.000 patiënten ([Urner, 2023](#)).

35 De studie van Villar (2017) is verricht op basis van data van drie trials. In deze studie is met univariate analyse een afkapwaarde van 19 cmH₂O gevonden voor een associatie tussen driving pressure en mortaliteit. In deze studie werd tevens een associatie gevonden tussen plateaudruk en mortaliteit. In tegenstelling tot de analyses van Amato (2015) en Guerin

40 (2016) is geen multivariate analyse verricht.

45 Tezamen laten de hierboven besproken studies een duidelijke associatie tussen driving pressure en mortaliteit zien waarbij er op basis van de multivariate analyses van Amato (2015) en Guerin (2016) een afkapwaarde van 15 cmH₂O lijkt te bestaan voor verhoogde mortaliteit. Deze bevindingen doen vermoeden dat het waarschijnlijk zinvol is om na het instellen van het teugvolume op het voorspelde gewicht routinematig de driving pressure te meten en het teugvolume te verlagen indien de driving pressure boven de 15 cmH₂O uitkomt. Een aanvulling op deze bevindingen werd gedaan in een recente retrospectieve analyse van Goligher (2021.) Hierin werd onderzocht of het effect van teugvolume verlagings

50 verschillend is bij patiënten met een verschillende totale compliantie van het respiratoire systeem. De gunstige effecten van verlaging van het teugvolume bleken voornamelijk te

- gelden voor patiënten met een lagere longcompliantie. Met andere woorden, grotere teugvolumes zijn vooral schadelijk als de driving pressure hoog is. Deze analyse suggereert hiermee dat driving pressure inderdaad een bepalende factor is. Samengevat lijkt het hiermee van meerwaarde om routinematig de driving pressure te bepalen om te beoordelen of het teugvolume klein genoeg is. Een teugvolume van 6 ml/kg voorspeld gewicht zou verder verlaagd moeten worden als de driving pressure boven de 15 cmH₂O uitkomt. Anderzijds biedt de uitkomst van de studie van Goligher (2021) ook ruimte om een groter teugvolume te accepteren als de driving pressure laag genoeg is.
- 10 Toch zijn er enkele kanttekeningen op deze strategie. Een kleine prospectieve randomized controlled feasibility trial van Romano (2020, buiten inclusiecriteria van de literatuursearch wegens focus op milde ARDS), liet zien dat bij een driving pressure gestuurde beademingsstrategie gemiddeld genomen een verlaging van het teugvolume nodig is, i.e. tot lager dan 6 ml/kg voorspeld gewicht. Dit resulteert frequent in het ontstaan van, of
- 15 verergering van respiratoire acidose. Dit kan in enige mate geaccepteerd worden (permissive hypercapnia) en deels opgevangen worden door het ophogen van de ademfrequentie. In de belangrijkste trial naar het effect van lagere teugvolumina (ARMA-trial (ARDSnet investigators, 2000)) hoorde het accepteren van respiratoire acidose tot het protocol voor beademing met lagere teugvolumes. Het bleek een acceptabele strategie
- 20 gezien de mortaliteitsreductie in deze arm. Het advies om met teugvolumes van 4-8 ml/kg voorspeld gewicht te beademen en zelfs lager als dit teugvolume gepaard gaat met een driving pressure boven de 15 cmH₂O kan daarmee niet los gezien worden van een advies omtrent het accepteren van enige mate van respiratoire acidose. Er zijn echter situaties denkbaar waarbij dit beleid twijfelachtig is, bijvoorbeeld bij pulmonale hypertensie en
- 25 verhoogde intracranieële druk. Een alternatief in deze situaties is het verhogen van de ademfrequentie. Onderzoek heeft echter laten zien dat mortaliteit ook geassocieerd is met een variabele waarin de ademfrequentie verwerkt is, de mechanical power. Mechanical power is de energie per tijd die wordt afgegeven aan het respiratoire systeem en bevat dus alle componenten die mogelijk ventilator induced lung injury kunnen geven, zoals druk,
- 30 volume, flow en ademhalingsfrequentie (Giosa, 2019). Het is daarom denkbaar dat verlaging van het teugvolume bij een driving pressure gestuurde beademingsstrategie leidt tot een toename van de mechanical power met mogelijk andere uitkomst op de mortaliteit. Een recente heranalyse van zes RCT's naar longprotectieve beademing (Costa, 2021) liet zien dat niet alleen mechanical power, maar ook een simpeler model met een combinatie van driving pressure en ademfrequentie ($[4 \times \text{driving pressure}] + \text{ademfrequentie}$), geassocieerd was met mortaliteit. In deze multivariate analyse bleek hypercapnie niet geassocieerd met mortaliteit maar ademfrequentie wel. Dit ondersteunt daarmee het beperken van de ademfrequentie met accepteren van enige mate van hypercapnie. Het is op basis van de literatuur niet mogelijk een grens voor pCO₂ of pH aan te geven maar een redelijke strategie
- 40 lijkt te zijn om een pCO₂ tot 60 mmHg en pH tot 7,25 te accepteren conform de inclusiecriteria van de EOLIA trial (Combes, 2018) waarin de rol van VV-ECMO werd onderzocht.
- Een andere kanttekening op een driving pressure gestuurde beademingsstrategie is het feit dat verlaging van teugvolume frequent dysynchronie geeft wat kan leiden tot breath stacking met double triggering. De diepere sedatie of verslapping die vaak gebruikt wordt om dit tegen te gaan is geassocieerd met diafragmadysfunctie, beperktere mogelijkheden tot ondersteunende beademing en mobilisatie, langere beademingsduur en IC-behandelduur.
- 50

Bovenstaande overwegingen meegenomen is de werkgroep van mening dat het bepalen van de driving pressure inzicht geeft in de ademmechanica en het effect van het teugvolume op de long. Het teugvolume kan initieel worden ingesteld op 4-8 ml/kg voorspeld gewicht. De werkgroep is van mening dat overwogen moet worden het teugvolume te verlagen als de driving pressure boven de 15 cmH₂O uitkomt. Hierbij moeten bovenstaande overwegingen ten aanzien van mate van hypercapnie, ademfrequentie, dyssynchronie en mate van sedatie en verslapping worden meegewogen. De werkgroep is van mening is dat in de meeste situaties hypercapnie en de daarmee gepaard gaande respiratoire acidose geaccepteerd kan worden tot een waarde rondom een pCO₂ van 60 mmHg en pH van 7,25. Aanpassing van de driving pressure tot ≤15 cmH₂O moet ook resulteren in een plateaudruk ≤30 cmH₂O. Als de plateaudruk na aanpassing van de driving pressure toch >30 cmH₂O komt moet overwogen worden de PEEP te verlagen. Uitzonderingen kunnen worden gemaakt als met transpulmonale drukmeting en elektrische impedantie tomografie (EIT) aannemelijk kan worden gemaakt dat een hogere plateaudruk kan worden geaccepteerd. Als bij beperken van driving pressure en plateaudruk de pCO₂ > 60 mmHg en pH <7,25 blijft dan kan worden overlegd met een ECLS-centrum in het netwerk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het gebruiken van driving pressure bij de beademing van patiënten met ARDS geeft mogelijk een lagere mortaliteit. Omdat deze strategie wordt toegepast bij gesedeerde patiënten zijn er voor de patiënt geen merkbare nadelen waardoor dit vanuit patiënten perspectief een goede toevoeging kan zijn aan de beademingsstrategie. Voor patiënten is ook het lange termijn herstel van de longfunctie van belang. Studies die dit onderwerp onderzoeken ontbreken, dit is een kennislacune.

Kosten (middelenbeslag)

Aan het bepalen van het voorspelde gewicht zijn geen kosten verbonden. Het bepalen van de driving pressure kan met alle beademingsmachines op de Intensive Care gedaan worden. Aan het gebruiken van een driving pressure gestuurde beademingsstrategie zijn geen kosten verbonden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat voor implementatie er een directe beschikbaarheid moet zijn van het voorspelde gewicht van patiënten. Dit wordt bij voorkeur ingebouwd in het elektronische patiëntendossier zodat het eenvoudig oproepbaar is. Het teugvolume kan daarnaast eenvoudig aan het bed worden ingesteld en worden bijgesteld aan de hand van de gemeten driving pressure.

Aanbevelingen

Op basis van de resultaten uit de literatuur en de overwegingen ten aanzien van de meerwaarde van het meten van de driving pressure heeft de werkgroep besloten tot de volgende aanbevelingen:

Doseer het teugvolume op 4 – 8 ml/kg voorspelde gewicht met beperking van de plateaudruk tot 30 cmH₂O.

Bepaal de driving pressure na het instellen van het teugvolume.

Overweeg bij een driving pressure >15 cmH₂O, het teugvolume te verlagen tot een driving pressure van maximaal 15 cmH₂O wordt bereikt.

Overweeg een respiratoire acidose te accepteren tot een pCO₂ ≤ 60mmHG en pH ≥7.25.

Literatuur

- 5 Amato, M.B.P., Maureen, M.D., Slutsky, A.S., Brochard, L., Costa, E.L.V., ...& Carvalho, C.R.R. (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The new England journal of medicine*, 372: 747-755.
- 10 Bellani G., Laffey, J.G., Pham, T., Fan, E. (2016). The LUNG SAFE study: a presentation of the Pprevalence of ARDS according to the Berlin Definition! *Critical Care*, 20(1): 268.
- 15 Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385. PMID: 29791822.
- 20 Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, Mercat A, Meade M, Morais CCA, Goligher E, Carvalho CRR, Amato MBP. Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Aug 1;204(3):303-311. doi: 10.1164/rccm.202009-3467OC. PMID: 33784486.
- 25 Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1253-1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 1;195(11):1540. PMID: 28459336.
- 30
- 35 Giosa, L., Busana, M., Pasticci, I., Bonifazi, M., Macri, M.M., Romitti, F.,...Gattinoni, L. (2019). Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care medicine experimental*, 7:61,2019.
- 40 Goligher, E.C., Costa, E.L.V., Yarnell, C.J., Brochard, L.J., Stewart, T.E., Tomlinson, G., Brower, R.G., Slutsky, A.S., Amato, M.P.B. (2021) Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med*.;203(11):1378-1385
- 45 Grasselli, G., Calfee C.S., Camporata L., Poole D., Amato M.B.P., ...& Cecconi M on behalf of the European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS (2023) ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med* 2023, 49: 727-759.
- 50 Guerin, C., Papazian, L. Reignier, J., Ayzac, L., Loundou, A., Forel, J-M. (2016). Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Critical care*;20(1):384.

- 5 Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, Brochard L, Clarkson K, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Heunks LM, Kurahashi K, Laake JH, Larsson A, McAuley DF, McNamee L, Nin N, Qiu H, Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):1865-1876. doi: 10.1007/s00134-016-4571-5. Epub 2016 Oct 18. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2017 Nov 14;; PMID: 27757516.
- 10 Pereira Romano, M. L., Maia, I. S., Laranjeira, L. N., Damiani, L. P., Paisani, D. D. M., Borges, M. D. C., ... & Cavalcanti, A. B. (2020). Driving pressure–limited strategy for patients with acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized clinical trial. *Annals of the American Thoracic Society*, 17(5), 596-604.
- 15 The acute respiratory distress syndrome network (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the respiratory distress syndrome. *The new England journal of medicine*, 342: 1301-1308.
- 20 Urner M, Jüni P, Rojas-Saunero LP, Hansen B, Brochard LJ, Ferguson ND, Fan E. Limiting Dynamic Driving Pressure in Patients Requiring Mechanical Ventilation. *Crit Care Med.* 2023 Jul 1;51(7):861-871. doi: 10.1097/CCM.0000000000005844. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36971437.
- 25 Villar, J., Martin-Rodriguez, C., Dominguez-Berrot, A.M., Fernandez, L., Ferrando, C., Soler, J.A., ... Kacmarek, R.M. (2017). A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Critical care of medicine*;45(5):843-850.

Bijlagen bij Module Methode van beademing - Volumina

Implementatieplan

5

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Doseer het teugvolume op 4 – 8 ml/kg voorspeld gewicht met beperking van de plateau druk tot 30 cmH ₂ O.	<1 jaar	Geen	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Beschikbaarheid voorspeld gewicht, ontbreken kennis aflezen plateau druk	Beschikbaar maken voorspeld gewicht, bv in computer aan het bed of in /bij beademingsmachine	Intensivist/ ventilation practitioner/ IC-verpleegkundige behorend tot beademingswerkgroep (NVIC, V&VN)	
Bepaal de driving pressure na het instellen van het teugvolume.	<1 jaar	Geen	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Ontbreken kennis correct aflezen plateau druk en totale PEEP	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Intensivist/ ventilation practitioner/ IC-verpleegkundige behorend tot beademingswerkgroep (NVIC, V&VN)	
Overweeg bij een driving pressure >15 cmH ₂ O het teugvolume te verlagen tot een driving pressure van maximaal 15 cmH ₂ O wordt bereikt.	<1 jaar	Geen	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Ontbreken kennis over deze strategie	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Intensivist/ ventilation practitioner/ IC-verpleegkundige behorend tot beademingswerkgroep (NVIC, V&VN)	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg een respiratoire acidose te accepteren tot een $pCO_2 \leq 60$ mmHg en $pH \geq 7.25$.	<1 jaar	Geen	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Ontbreken kennis over deze strategie	Scholing intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen	Intensivist/ ventilation practitioner/ IC-verpleegkundige behorend tot beademingswerkgroep (NVIC, V&VN)	

5 Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Romano, 2020	Type of study: RCT Setting and country: multicentre, Brazil	<u>Inclusion criteria:</u> - ARDS according to the Berlin criteria - receiving mechanical ventilation - time from the first blood gas	Driving pressure limited strategy: Patients were ventilated using volume-controlled or pressure support modes. Driving pressure was measured once daily with	Conventional strategy: Patients were ventilated using the volume-controlled mode according to the ARDSNet strategy, or pressure-support mode. In both cases, the target tidal volume was 6	<u>Length of follow-up:</u> 28 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: none Control: none <u>Incomplete outcome data:</u>	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>28th day mortality, n(%)</u> I: 7 (43.8%) C: 5 (33.3%)	Author's conclusion: <i>In patients with ARDS, a mechanical ventilation strategy that limits driving pressure by using very low tidal volumes is feasible in comparison with the conventional strategy.</i>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
	Funding and conflicts of interest: not reported conflicts of interest: nothing to report	measurement showing hypoxemia to randomisation was ≤5 days - Potentially eligible patients were ventilated according to the protocol for protective ventilation using low tidal volumes (ARDSNet) for 3 hours. After this period, ventilation parameters were adjusted for a PEEP of 10 cmH ₂ O and fraction of inspired oxygen (FiO ₂) of 100% for 30 minutes, and subsequently a new arterial blood sample for gas analysis was collected. For patients ventilated with a PEEP of >16 cmH ₂ O, PEEP values were maintained. If arterial oxygen	the patients sedated and, if necessary, paralyzed. The strategy was based on keeping the tidal volume controlled at the level associated with a driving pressure of 10 cmH ₂ O. When the minimum allowed tidal volume (4 ml/kg PBW) generated a driving pressure of 10 cm H ₂ O, we considered this tidal volume of 4 ml/kg PBW as the target. Similarly, when the maximum allowed tidal volume (8 ml/kg PBW) generated a driving pressure of 10 cmH ₂ O, a tidal volume of 8 ml/kg PBW was maintained.	ml/kg PBW and the plateau pressure was maintained at <30 cmH ₂ O. The tidal volume was reduced to 5 or 4 ml/kg PBW if the plateau pressure was <30 cmH ₂ O The levels of PEEP and FiO ₂ were set using the ARDSNet low-PEEP table, targeting a peripheral oxygen saturation between 90% and 95%, or PaO ₂ between 60 and 80 mmHg	missing values for respiratory variables (tidal volume, plateau pressure) Intervention: day 2: n=2 day 3: n=4 Control: none day 2: n=1 day 3: n=1 Reasons for missing outcome not reported (probably due to mortality and extubation)	RD: -10.4 (95%CI -50.9 to 30.1) p=0.72 <u>In-hospital mortality, n(%)</u> I: 7 (43.8%) C: 8 (53.3%) RD: 9.6 (95%CI 231.9 to 51.1) p=0.72 <u>ICU- mortality, n(%)</u> I: 6 (37.5%) C: 8 (53.3%) RD: 9.6 (95%CI 231.9 to 51.1) p=0.72 <u>Quality of life</u> Not reported <u>Organ failures</u> Not reported <u>ICU length of stay, median days (IQR)</u> I: 11.4 (7.8 to 18) C:15.3 (7.7 to 29.3) RD 3.9 (95%CI 26.9 to 18.7) p=0.45 <u>Length of hospital stay, median days (IQR)</u> I: 19.3 (10.9 to 29.2)	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
		<p>tension (PaO₂)/FiO₂ was still <300 and driving pressure was >13 cmH₂O the patients were considered eligible.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - younger than 18 years - any contraindication to hypercapnia (e.g. suspected or diagnosed intracranial hypertension, and acute coronary syndrome) - high likelihood of death within 24 hours after the initial evaluation - exclusive palliative care - high-output bronchopleural fistula - severe disturbances of thoracic compliance (e.g. 				<p>C: 21.4 (12.3 to 37.2)</p> <p>RD 2.0 (95%CI -10.5 to 22.3) p=0.55</p> <p><u>Days of free mechanical ventilation in 28 days, median days (IQR)</u> I: 9.5 (5.2 to 11.5) C: 11 (6 to 27)</p> <p>RD 1.5 (95%CI -4.5 to 18.5) p=0.28</p> <p><u>Tidal Volume day 1, mean ml/kg of predicted bodyweight (SD)</u> I: 4.3 (0.5) C: 5.8 (0.5)</p> <p>p<0.001</p> <p><u>Plateau pressure day 1, mean cm/H₂O (SD)</u> I: 20.1 (3.2) C: 24.5 (3.8)</p> <p>p=0.002</p> <p><u>Ventilation (PaCO₂/pH)</u> Not reported</p> <p><u>Barotrauma in the first 7 days, n(%)</u> I: 1 (6.2%)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
		<p>kyphoscoliosis and tetanus) - other according to the judgement of the attending physician</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 16 Control:15</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>Mean age (SD):</i> <i>I: 45.1 (18.4) years</i> <i>C: 51.9 (14.9) years</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 37.5% Female</i> <i>C: 26.7% Female</i></p> <p><i>No. of nonpulmonary organ failures, mean (SD):</i> <i>I: 2.4 (1.1)</i> <i>C: 2.5 (0.7)</i></p> <p><i>Days intubated before randomization,</i></p>				<p>C: 0 (0%)</p> <p>RD -6.2 (95%CI -24.4 to 11.9) p>0.99</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
		<p>median (IQR): I: 1.5 (1 to 3) C: 2 (1 to 4.5)</p> <p>PaO₂/FiO₂, mean (SD): I: 218.5 (121.8) C: 210.6 (57.1)</p> <p>Tidal volume, ml/kg predicted body weight, mean (SD): I: 5.9 (0.4) C: 5.7 (0.6)</p> <p>Plateau airway pressure, cmH₂O, mean (SD): I: 24.2 (3.0) C: 25 (3.0)</p> <p>Driving pressure, mmHg, mean (SD): I: 14.9 (2.7) C: 15.1 (2.5)</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					

Notes:

5

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated? ^a	Was the allocation adequately concealed? ^b	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? ^c Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent? ^d	Are reports of the study free of selective outcome reporting? ^e	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? ^f	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure ^g
Romano, 2020	Definitely yes; Reason: generated using the appropriate software	Definitely yes; Reason: Concealment of the randomization list was ensured by an	Definitely no; Reason: Clinicians were not blinded regarding	Probably yes; Reason: No Loss to follow-up in intervention and	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	LOW (mortality, barotrauma)

		automated, entralized, internet-based system with 24-hour availability, developed by the HCor Research Institute	assigned interventions because this was not feasible.	control group. Missing data in respiratory outcome variables was probably caused by mortality and extubation and analysed with linear mixed models.			Some concerns (length of stay, days of free mechanical ventilation, tidal volume, plateau pressure)
--	--	--	---	---	--	--	---

1. Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevent that knowledge of patient assignment influences data analysis.
4. If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.
5. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
6. Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body. Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.
7. Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Amato, 2015	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Aoyama, 2018	Different research question
Aoyama, 2018	Narrative review
Bellani, 2019	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Blondonnet, 2019	Does not fit PICO (P: mechanical ventilated patients critically ill at risk for ARDS)
Chen, 2019	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Chiumello, 2016	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
De Jong, 2018	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Dianti, 2020	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Fonseca, 2017	Narrative review
GuÃ©rin, 2016	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Gupta, 2020	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Laffey, 2016	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Lanspa, 2019	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Raymondos, 2017	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Regunath, 2019	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Romano, 2020	Does not fit PICO (P: mostly mild ARDS patients included)
Tejerina, 2017	Does not fit PICO (P: mechanical ventilated patients due to braininjury)
Toufen Junior, 2018	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Villar, 2017	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Wu, 2020	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Yehya, 2020	No comparison between driving controlled and conventional mechanical ventilation
Young, 2019	Narrative review

Literature search strategy**5 Zoekverantwoording****Algemene informatie**

Database(s): Embase, Ovid/Medline	Datum: 4-1-2021, 9-2-2021
Periode: 2000-	Talen: nvt

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	38	17	40
RCTs	174	64	193
Observationele studies	80	72	83
Overig			
Totaal			315

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#15	(#1 OR #2) AND (#10 OR #11 OR #12) sleutelartikelen	2
#14	#12 NOT #11 NOT #10 OBS	80
#13	#11 NOT #10 RCT	174
#12	#6 AND #9	185
#11	#6 AND #8	101
#10	#6 AND #7 SR	38
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6344739
#8	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2519278
#7	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab	541002

No.	Query	Results
	OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT (('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	
#6	#5 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	259
#5	#3 AND #4	576
#4	'driving pressure'/exp OR 'driving pressure':ti,ab,kw OR 'driving force*':ti,ab,kw OR 'strain respiratory system':ti,ab,kw OR 'lung pressure'/exp OR 'lung pressure':ti,kw OR 'pulmonary pressure':ti,ab,kw	31310
#3	'respiratory distress syndrome'/exp OR 'ards':ti,ab,kw OR 'adult respiration distress*':ti,ab,kw OR 'adult respiratory distress*':ti,ab,kw OR 'lung shock':ti,ab,kw OR 'posttraumatic lung failure*':ti,ab,kw OR 'posttraumatic pulmonary insufficienc*':ti,ab,kw OR 'shock lung*':ti,ab,kw OR 'acute respiration distress':ti,ab,kw OR 'acute respiratory distress':ti,ab,kw OR 'acute chest syndrome'/exp OR 'acute chest syndrome*':ti,ab,kw	95185
#2	32069068	1
#1	aoyama AND 2018 AND ccm AND association AND of AND driving AND p ressure AND mortality AND among AND ventilated AND patients AND wi th AND acute AND respiratory AND distress AND syndrome	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	11 not 10 not 9 OBS	72

12	10 not 9 RCT	64
11	5 and 8	112
10	5 and 7	77
9	5 and 6 SR	17
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3760367
7	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2087471
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	480877

5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	245
4	limit 3 to yr="2000 -Current"	296
3	1 and 2	308
2	(driving pressure or driving force or strain respiratory system or lung pressure or pulmonary pressure).ti,ab,kf.	19266
1	exp Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or exp acute chest syndrome/ or ards.ti,ab,kf. or adult respiration distress*.ti,ab,kf. or adult respiratory distress*.ti,ab,kf. or lung shock.ti,ab,kf. or posttraumatic lung failure*.ti,ab,kf. or posttraumatic pulmonary insufficienc*.ti,ab,kf. or shock lung*.ti,ab,kf. or acute respiration distress.ti,ab,kf. or acute respiratory distress.ti,ab,kf. or acute chest syndrome*.ti,ab,kf.	34859

Module Methode van beademing - PEEP

Uitgangsvraag

5 Wat is de rol van positieve eind-expiratoire druk (PEEP) bij de beademing van een patiënt met matig-ernstige ARDS?

Inleiding

10 PEEP wordt toegepast om de gasuitwisseling en respiratoire mechanica van de long te verbeteren door het verhogen van het eind-expiratoire longvolume. Waar initieel PEEP vooral werd gebruikt als een tijdelijke methode om de oxygenatie te verbeteren, is het nu algemeen erkend dat de belangrijkste rol van PEEP is om de risico's op het ontstaan of verergeren van ventilator-induced lung injury (VILI) te verminderen. Een adequaat PEEP niveau in atelectatische longregio's, verbetert de regionale longcompliantie, vermindert shunt en vermindert het cyclisch sluiten en heropenen van alveoli, resulterend in een meer
15 homogene (en minder schadelijke) ventilatie. Ondanks dat er diverse gerandomiseerde klinische studies naar hogere vs. lagere PEEP niveaus zijn verricht, blijft het onduidelijk welk PEEP niveau het beste kan worden toegepast bij kunstmatig beademde patiënten met matig-ernstige ARDS. Zijn er klinische factoren die kunnen identificeren welke patiënten baat kunnen hebben bij een hoge PEEP en welke patiënten baat kunnen hebben bij een lage
20 PEEP? Hoe zou je het PEEP-niveau kunnen optimaliseren? Deze module vat het huidige bewijs voor het toepassen van hoge of lage PEEP samen, en bediscussieert mogelijke toekomstige methoden die gebruikt zouden kunnen worden voor het optimaliseren van het PEEP niveau bij de individuele patiënt. Het effect van rekruteren (recruitment) valt buiten de context van deze module.

25

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of using a higher PEEP in comparison to a lower PEEP strategy on mortality, ventilator-free days, oxygenation and barotrauma (i.e., pneumothorax) in patients with
30 ARDS receiving mechanical ventilation?

P: Adult patients with ARDS receiving mechanical ventilation at ICU;

I: Higher PEEP strategy;

C: Lower PEEP strategy;

35 O: Mortality (28-day, hospital, or 60-day); Quality of life; Organ failure (SOFA score); Ventilator-free days on day 28; Oxygenation (PaO₂/FiO₂ ratio); Barotrauma/Pneumothorax.

Relevant outcome measures

40 The guideline development group considered mortality as a critical outcome measure for decision making; and quality of life, organ failure, ventilator-free days, oxygenation, barotrauma/pneumothorax as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- 45 • Mortality: 28-day mortality, 60-day mortality, in-hospital mortality.
- Quality of life: as measured by validated questionnaires.
- Organ failure: as per the SOFA score.
- Ventilator-free days at day 28.
- Oxygenation, barotrauma/pneumothorax as per the definitions used in the included literature.

50

The working group defined the following values as minimal clinically (patient) important differences:

- Mortality: $0.95 \leq \text{risk ratio (RR)} \leq 1.05$.
- Quality of life: mean difference (MD) $>10\%$ of maximum score.
- 5 • Organ failure (SOFA score): mean difference (MD) $\leq 10\%$.
- Ventilator-free days: MD ≥ 1 day.
- PaO₂/FIO₂ ratio: MD $\geq 10\%$.
- Barotrauma/pneumothorax: $0.90 \leq \text{RR} \leq 1.10$.

10 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 29th of October 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1408 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- 15 • Systematic review.
- Published after the year 2000.
- Mechanically ventilated patients with ARDS were included.
- Comparison between higher and lower PEEP strategies.
- Not setting PEEP based on transpulmonary pressure targets using an esophageal
- 20 balloon.
- Outcome measures were mortality, quality of life, organ failure, ventilator-free days, oxygenation and/or barotrauma.

Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab

25 Methods), and two systematic reviews were included.

To find relevant RCTs that were published after the search date (December 2017) of the included systematic reviews, an additional selection was performed. Studies were selected based on the following criteria:

- 30 • Randomized controlled trial.
- Published after December 2017.
- Mechanically ventilated patients with ARDS were included.
- Comparison between higher and lower PEEP strategies.
- Not setting PEEP based on transpulmonary pressure targets using an esophageal
- 35 balloon.
- Outcome measures were mortality, quality of life, organ failure, ventilator free days, oxygenation and/or barotrauma.

No additional RCTs were selected based on title and abstract screening.

40 Results

Two systematic reviews (Walkey, 2017; Guo, 2018) were 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.

45 **Summary of literature**

Description of studies

Guo (2018) performed a systematic review and meta-analysis regarding the efficacy of using higher PEEP versus lower PEEP in patients with ARDS. A systematic search was performed in December 2017 using MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINHALL and Web of Science. The

50 authors included RCTs comparing higher PEEP with lower PEEP. Participants were adult patients with acute respiratory failure, acute lung injury or acute respiratory distress

syndrome. A total of nine RCTs (n=3612) were included. Studies were assessed as low risk of bias. Four of the RCTs reported by Guo (2018) were included in the current review. The other five RCTs did not fulfill the inclusion criteria of the current review (reasons for exclusion are noted in the evidence table).

5

Walkey (2017) performed a systematic review and meta-analysis regarding the efficacy of using higher PEEP versus lower PEEP in patients with ARDS. A systematic search was performed in September 2016 using MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central register of controlled trial. The authors included RCTs comparing different strategies to determine PEEP levels. Participants were adult patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. In total, eight RCTs (n=2728; mean age: 55 years) were included. Studies were assessed as low risk of bias. The authors performed a sensitivity analysis stratifying by studies using protocolized recruitment maneuvers as cointervention with higher PEEP. Five RCTs were relevant for the current review. The other three RCTs did not fulfill the inclusion criteria of the current review (reasons for exclusion are noted in the evidence table).

10

15

The RCTs included in both systematic reviews were:

Brower (2004), Cavalcanti (2017), Hodgson (2011), Kacmarek (2016), Meade (2006), and Mercat (2008). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables.

20

The studies of Brower (2004), Kacmarek (2016), Meade (2006) and Mercat (2008) were early terminated. Most studies limited enrolment of ARDS patients to disease severity of moderate-to-severe ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg) (Cavalcanti, 2017; Hodgson, 2011; Kacmarek, 2010), whereas some studies used selection criteria of patients with PaO₂/FiO₂ ratio <250 mmHg (Meade, 2008) or <300 mmHg (Brower, 2004; Mercat, 2008).

25

The comparison of high and lower PEEP level groups will be reported for each outcome measure. PEEP levels of the intervention and control groups are shown in table 1. In addition to the main comparison, a sensitivity analysis was performed for studies based on the use of protocolized recruitment maneuvers in the higher PEEP group (Cavalcanti, 2017; Hodgson, 2011; Kacmarek, 2016; Meade, 2006) or no protocolized recruitment maneuvers (Mercat, 2008). Note that Brower (2004) was reported as a different group since recruitment maneuvers were only performed in the first 80 patients enrolled.

30

35

Table 1: PEEP levels at day 1 (24h)

	Level of higher PEEP (cmH ₂ O) (intervention group) Mean ± SD	Level of lower PEEP (cmH ₂ O) (control group) Mean ± SD
Brower (2004)	14.7 ± 3.5	8.9 ± 3.5
Cavalcanti (2017)	16.2 (95%CI: 15.9 to 16.6)	12.0 (95%CI: 11.7 to 12.3)
Hodgson (2011)	15 ± 1	10 ± 0.5
Kacmarek (2016)	15.8 ± 3.8	11.6 ± 3.5
Meade (2006)	15.6 ± 3.9	10.1 ± 3.0
Mercat (2008)	14.6 ± 3.2	7.1 ± 1.8

Results

40

28-day mortality

Four of the included RCTs in Walkey (2017) and Guo (2018) that were selected for the current review reported 28-day mortality rate in a population of 2960 patients (see meta-analysis in figure 1). Only Mercat (2008) reported the effect of a higher PEEP strategy without a lung recruitment maneuver versus a lower PEEP strategy. The difference was clinically relevant (RR; 0.89 95% CI 0.72 to 1.11) in favor of the higher PEEP strategy.

5

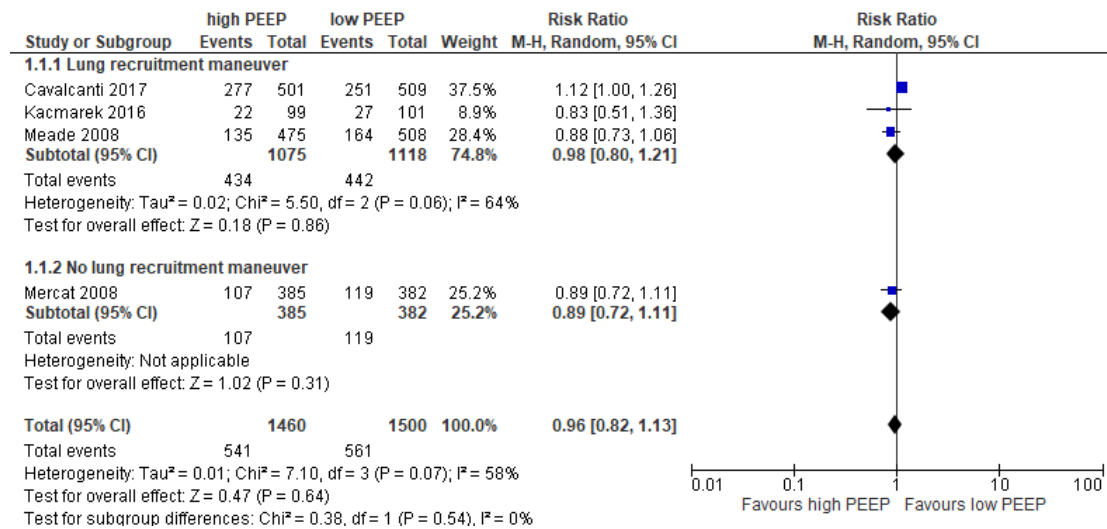


Figure 1: meta-analysis of effect of higher PEEP versus lower PEEP on 28-day mortality

10

60-day mortality

Two of the included relevant RCTs in Walkey (107) and Guo (2018) reported 60-day mortality rate in a total population of 967 patients; both studies combined a higher PEEP strategy with a lung recruitment maneuver. The risk ratio between a higher PEEP strategy combined with a lung recruitment maneuver and a lower PEEP strategy was clinically relevant (RR 0.90; 95% CI 0.76 to 1.06, see figure 2) in favor of the higher PEEP strategy.

15

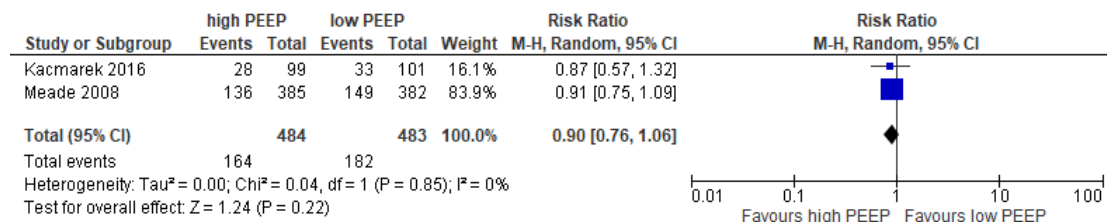


Figure 2: meta-analysis of effect of higher PEEP versus lower PEEP on 60-day mortality

20

In-hospital mortality

All included relevant RCTs reported in-hospital mortality rate in a total population of 3527 patients (see meta-analysis in figure 3). Only Mercat (2008) reported the effect of a higher PEEP strategy without a lung recruitment maneuver versus a lower PEEP strategy. The difference was clinically relevant (RR 0.91, 95% CI 0.76 to 1.09) in favor of the higher PEEP strategy.

25

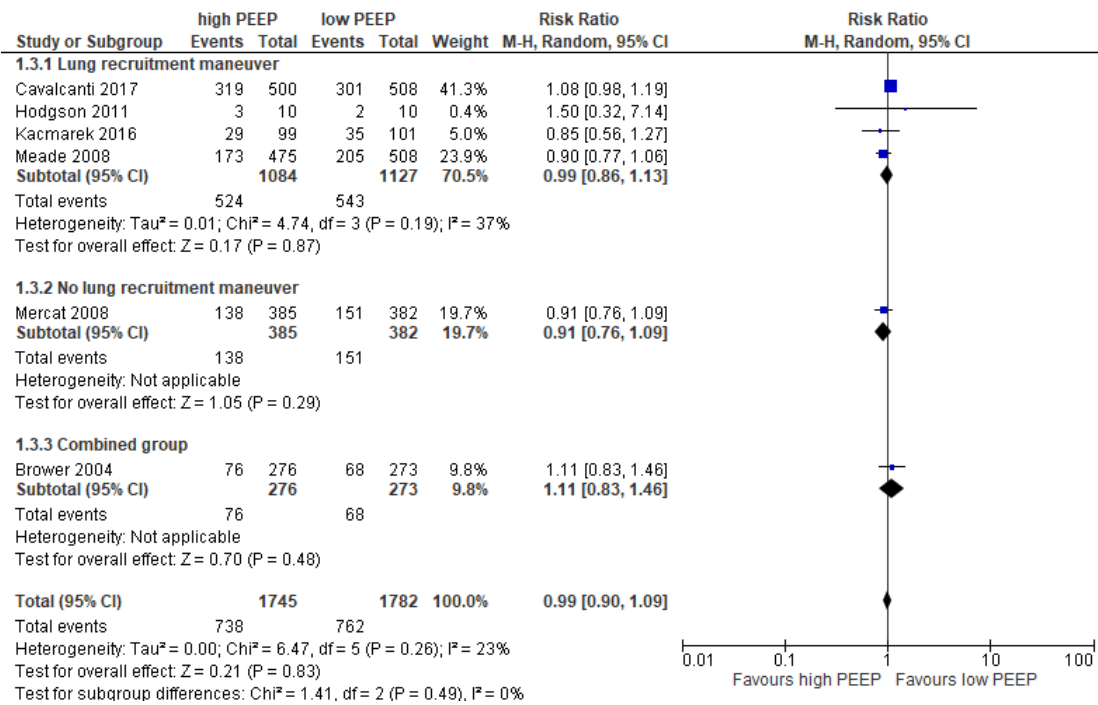


Figure 3: meta-analysis of effect of higher PEEP versus lower PEEP on in-hospital mortality

5 Quality of life

No studies investigating the effect of higher versus lower PEEP on quality of life of patients with ARDS and meeting the inclusion criteria were found.

Organ failure

- 10 Only one of the included RCTs in Walkey (2017) (Hodgson, 2011) reported the SOFA score for organ failure in patients treated with a higher PEEP strategy combined with a lung recruitment maneuver compared to a lower PEEP strategy. The mean difference in SOFA score (-0.1; 95% CI -0.52 to 0.32) that was measured in 20 patients at day 7 after enrolment was not clinically relevant (intervention group mean 8.6 SD 0.3); control group mean (8.4 SD
- 15 0.6).

Ventilator-free days

- 20 Five of the included RCTs in Walkey (2017) and Guo (2018) reported the number of ventilator free days on day 28. Two RCTs are included in the meta-analysis (MD -1.00; 95% CI -1.88 to -0.11), see figure 4, n=1599) with effects in favor of the low PEEP group. Two RCTs reported median (IQR) values and could not be included (see table 2, n=967). Differences between medians were 1 and 4 days in favor of a higher PEEP strategy.

Table 2: Effect of higher PEEP versus lower PEEP on number of ventilator free days at day 28: median (IQR)

25

Study	Higher PEEP	Lower PEEP
Lung recruitment maneuver		
Kacmarek, 2016	8 (0 to 20)	7 (0 to 20)
No lung recruitment maneuver		
Mercat, 2008	7 (0 to 19)	3 (0 to 17)

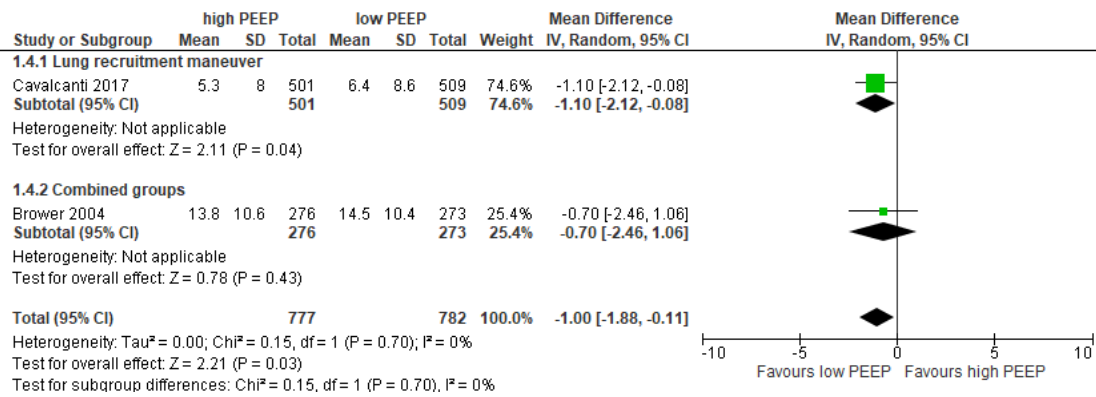


Figure 4: meta-analysis of effect of higher PEEP versus lower PEEP on ventilator free days at day 28

5 Only Mercat (2008) reported the effect of a higher PEEP strategy without a lung recruitment maneuver versus a lower PEEP strategy. The increased number of ventilator-free days in the higher PEEP group is considered as clinically relevant in ARDS patients with a PaO₂/FiO₂ <300 mmHg.

10 **Oxygenation**

Six of the included relevant RCTs in Walkey (2017) and Guo (2018) reported oxygenation for 3370 patients. Oxygenation was measured by PaO₂/FiO₂ ratio recorded approximately 24 hours after trial enrollment (see meta-analysis in figure 5) and was increased in the high PEEP group for all studies. Only Mercat (2008) reported the effect of a higher PEEP strategy without a lung recruitment maneuver versus a lower PEEP strategy. The mean difference was clinically relevant (MD 68.00; 95% CI 55.96 to 80.04 mmHg) in favor of the higher PEEP strategy.

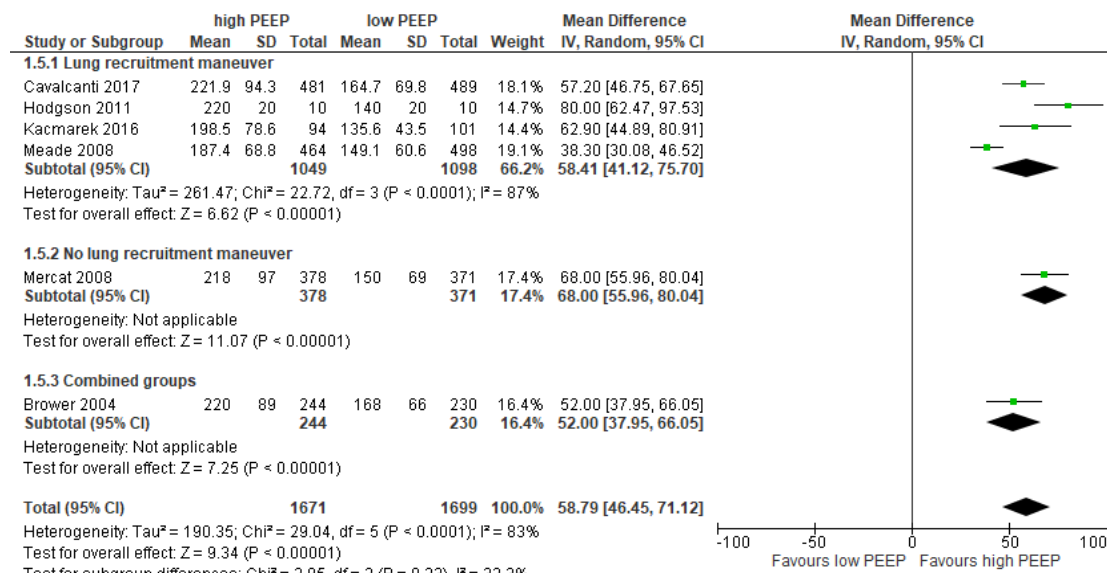


Figure 5: meta-analysis of effect of higher PEEP versus lower PEEP on oxygenation

Barotrauma/pneumothorax

Five of the included relevant RCTs in Walkey (2017) and Guo (2018) reported rate of barotrauma for a total study population of 3329 patients (see meta-analysis in figure 6).

25 Only Mercat (2008) reported the effect of a higher PEEP strategy without a lung recruitment maneuver versus a lower PEEP strategy. The difference was clinically relevant (RR 1.17; 95% CI 0.68 to 2.03) in favor of the lower PEEP strategy.

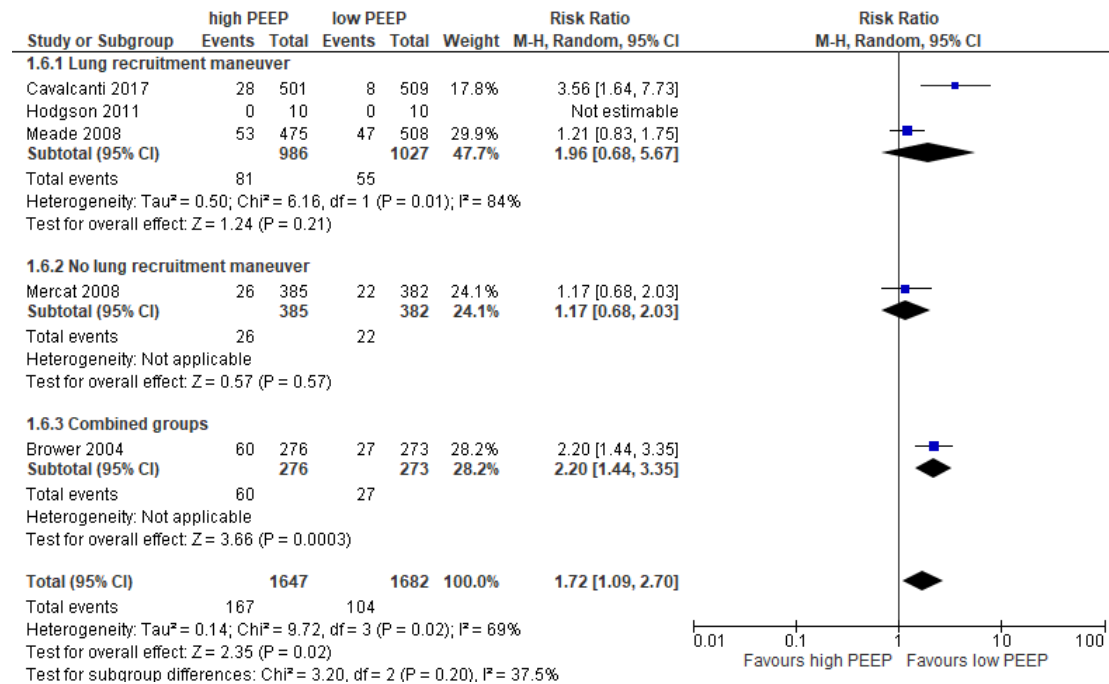


Figure 6: meta-analysis of effect of higher PEEP versus lower PEEP on barotrauma

5

Level of evidence of the literature

28-day mortality

To exclude indirectness due to combining a higher PEEP strategy with a lung recruitment maneuver, only the study investigating the effect of a higher PEEP strategy exclusively (Mercat, 2008) was graded. The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to very low because of risk of bias (one level as study terminated early) and imprecision (two levels due to wide confidence crossing both borders of clinical relevance).

60-day mortality

The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to very low because of risk of bias (one level as studies terminated early), indirectness (one level, because the intervention of higher PEEP was combined with lung recruitment maneuvers) and imprecision (two levels, due to wide confidence intervals crossing both borders of clinical relevance).

In-hospital mortality

To exclude indirectness due to combining a higher PEEP strategy with a lung recruitment maneuver, only the study investigating the effect of a higher PEEP strategy exclusively (Mercat, 2008) was graded. The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to very low because of risk of bias (one level as study terminated early) and imprecision (two levels due to wide confidence intervals crossing both borders of clinical relevance).

Quality of life

The evidence could not be graded as no studies investigating the effect of higher versus lower PEEP on quality of life of patients with ARDS and meeting the inclusion criteria were found.

Organ failure

5 The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to very low because of indirectness (one level, because the intervention of higher PEEP was combined with lung recruitment maneuvers) and imprecision (two levels, as only one study was included with very low numbers of participants).

Ventilator free days

10 To exclude indirectness due to combining a higher PEEP strategy with a lung recruitment maneuver, only the study investigating the effect of a higher PEEP strategy exclusively (Mercat, 2008) was graded. The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to very low because of risk of bias (one level as study terminated early) and imprecision (two levels as only one study was included with unknown confidence intervals).

Oxygenation

15 To exclude indirectness due to combining a higher PEEP strategy with a lung recruitment maneuver, only one study investigating the effect of a higher PEEP strategy exclusively (Mercat, 2008) was graded. The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to low because of risk of bias (one level as study terminated early) and imprecision (one level as only one study was included).

Barotrauma

25 To exclude indirectness due to combining a higher PEEP strategy with a lung recruitment maneuver, only the study investigating the effect of a higher PEEP strategy exclusively (Mercat, 2008) was graded. The level of evidence regarding the outcome measure started at high level and was downgraded to very low because of risk of bias (one level as study terminated early) and imprecision (two levels due to wide confidence interval crossing both borders of clinical relevance).

30 Conclusions

Very low GRADE	It is uncertain whether a higher PEEP strategy results in a difference in 28-day mortality in mechanically ventilated patients with ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <300 mmHg) compared to a lower PEEP strategy. <i>Sources: Mercat, 2008 (Guo, 2018; Walkey, 2017)</i>
-----------------------	--

Very low GRADE	It is uncertain whether a higher PEEP strategy results in a difference in 60-day mortality in mechanically ventilated patients with ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <200 mmHg or <250 mmHg) compared to a lower PEEP strategy. <i>Sources: Kacmarek, 2016; Meade, 2008 (Guo, 2018; Walkey, 2017)</i>
-----------------------	--

Very low GRADE	It is uncertain whether a higher PEEP strategy results in a difference in in-hospital mortality in mechanically ventilated patients with ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <300 mmHg) compared to a lower PEEP strategy. <i>Sources: Mercat, 2008 (Guo, 2018; Walkey, 2017)</i>
-----------------------	---

- GRADE	No conclusions could be drawn on quality of life as no studies investigating the effect of higher versus lower PEEP on quality of life of patients with ARDS and meeting the inclusion criteria were found.
Very low GRADE	It is uncertain whether a higher PEEP strategy results in a difference in SOFA-score in mechanically ventilated patients with ARDS (PaO ₂ /FiO ₂ ratio <200 mmHg) compared to a lower PEEP strategy. <i>Sources: Hodgson, 2011 (Walkey, 2017)</i>
Very low GRADE	It is uncertain whether a higher PEEP strategy results in a difference in ventilator-free days at day 28 in mechanically ventilated patients with ARDS (PaO ₂ /FiO ₂ ratio <300 mmHg) compared to a lower PEEP strategy. <i>Sources: Mercat, 2008 (Walkey, 2017)</i>
Low GRADE	A higher PEEP strategy may result in a better oxygenation in mechanically ventilated patients with ARDS (PaO ₂ /FiO ₂ ratio <300 mmHg) compared to a lower PEEP strategy. <i>Sources: Mercat, 2008 (Walkey, 2017)</i>
Very low GRADE	It is uncertain whether a higher PEEP strategy results in a difference in number of barotrauma in mechanically ventilated patients with ARDS (PaO ₂ /FiO ₂ ratio <300 mmHg) compared to a lower PEEP strategy <i>Sources: Mercat, 2008 (Guo, 2018; Walkey, 2017)</i>

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

10 De werkgroep heeft een systematische literatuuranalyse uitgevoerd ten aanzien van de effectiviteit van de toepassing van een beademingsstrategie met hoge PEEP vergeleken met een beademingsstrategie met lage PEEP in patiënten met ARDS. De Express studie van Mercat (2008) was leidend in het beschrijven van de uitkomstmaten voor deze richtlijnmodule, daar dit de enige studie was die hoge versus lage PEEP heeft vergeleken
15 zonder het toepassen van een long recruitment maneuver in de hoge PEEP groep.

Ten aanzien van de cruciale uitkomstmaat mortaliteit is het door de zeer lage bewijskracht onzeker of een beademingsstrategie met hoge PEEP ten opzichte van lage PEEP een effect heeft op de mortaliteit in patiënten met ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio <300 mmHg). De zeer lage
20 bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten wordt met name veroorzaakt doordat er maar één studie beschikbaar is welke het exclusieve effect van een hoge versus lage PEEP onderzocht heeft, en die beschikbare studie is daarnaast ook nog voortijdig beëindigd. Belangrijke, maar niet cruciale uitkomstmaten, kunnen maar beperkt richting geven aan de
25 klinische besluitvorming vanwege de (zeer) lage bewijskracht. Een beademingsstrategie met hoge PEEP lijkt te resulteren in een hogere oxygenatie vergeleken met een beademingsstrategie met lage PEEP in patiënten met ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio <300 mmHg). Het effect op de SOFA-score in patiënten met ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg) en het

effect op het aantal beademingsvrije dagen en het aantal barotrauma's in patiënten met ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio <300 mmHg) is onzeker.

5 Op basis van de besproken literatuur blijven er onduidelijkheden bestaan over het optimale PEEP niveau bij ARDS. Daarnaast blijft het discutabel welk PEEP niveau als 'hoog' wordt beschouwd, daar dit varieerde tussen de geïnccludeerde studies in deze module (Literatuursamenvatting, Tabel 1), en deze interpretatie ook varieert tussen landen en zelfs verschillende centra in hetzelfde land. Op basis van de huidige literatuur, met name de studie van Mercat (2008), interpreteert de werkgroep een hoge PEEP als een PEEP tussen 10 12-15 cmH₂O, en een lage PEEP als een PEEP tussen 5-9 cmH₂O. Het minimale PEEP niveau van 5 cmH₂O is in lijn met de Berlin criteria om aan ARDS te voldoen en tevens het laagste niveau wat toegepast is in de diverse studies.

15 Een recente meta-analyse van Danti (2022) is gepubliceerd na de afronding van de literatuuranalyse van deze richtlijn. De conclusies van deze meta-analyse, namelijk dat een hoge PEEP een betere uitkomst geeft dan een lagere PEEP, mits dit gebeurt zonder voorafgaande recruitment manoeuvre, is gelijk aan de conclusies van de hier beschreven literatuursamenvatting en in lijn met de opgestelde aanbevelingen. Men moet zich echter realiseren dat dit gaat om een zwakke aanbeveling wegens het gebrek aan sterk bewijs uit 20 de literatuur.

Personaliseren van PEEP en invloed van lung recruitability

25 De ExPress methode van Mercat (2008) om hoge PEEP in te stellen is gebaseerd op het doel om de long te openen en gelijktijdig overdistentie te voorkomen, door het ophogen van PEEP totdat een plateau druk van 28-30 cmH₂O wordt bereikt. Dit is een eenvoudige en makkelijk te implementeren methode, maar garandeert helaas niet een optimale PEEP bij iedere patiënt. Deze methode zal daarnaast resulteren in een relatief hoge PEEP bij 30 patiënten met een hoge compliantie (lage driving pressure), wat contra-intuïtief is. Bij het interpreteren van alle beschreven studies is het belangrijk te realiseren dat geen van de studies heeft gepoogd om te identificeren welke patiënten baat hebben bij het ophogen van PEEP; er is geen rekening gehouden met de mate van lung recruitability.

35 Vanuit fysiologisch perspectief resulteert lung recruitment bij het ophogen van PEEP in verbetering van de gasuitwisseling en respiratoire mechanica. Verbeteringen in hypoxemie en dode ruimte of compliantie worden soms gebruikt om het effect van hoge PEEP te beoordelen. Retrospectieve analyse van de LOVS (Meade, 2008) en ExPress trials (Mercat, 2008) suggereert dat toepassing van een hoge PEEP positieve effecten heeft op de mortaliteit in patiënten met een oxygenatie respons (>25 toename in PaO₂/FiO₂ ratio) (Goligher, 2014), met sterkere effecten in patiënten met ernstigere hypoxemie. Het kijken 40 naar *alleen* de oxygenatie respons en FiO₂ behoefte is echter geen goede methode om de individuele respons te bepalen. De impact van PEEP op ventilator-induced lung injury (VILI) wordt hierin niet direct betrokken en veranderingen in oxygenatie kunnen ook worden beïnvloed door hemodynamische factoren door o.a. de invloed van PEEP op cardiac output.

45 Idealiter zou je gebruik willen maken van een geïndividualiseerde benadering om lung recruitability te voorspellen om op basis daarvan voor een hoge of lage PEEP te kiezen. Tot op heden zijn er echter geen betrouwbare en praktische methoden aan het bed beschikbaar om lung recruitability te meten en daarmee te beoordelen of een patiënt baat heeft bij hoge of lage PEEP. Klassieke technieken om de lung recruitability te meten zijn CT-scans voor het 50 kwantificeren van de hoeveelheid gerekruteerd longvolume bij hoge PEEP, de nitrogen washin-washout techniek voor het meten van longvolumina, of het maken van meerdere

druk-volume curves in combinatie met metingen van longvolumina (Chiumello, 2016; Amato, 2016). Deze methoden hebben praktische nadelen en zijn niet geschikt voor routinematige toepassing aan het bed. Toekomstige onderzoeken moeten uitwijzen wat de beste methode is om te bepalen welke patiënt baat kan hebben bij hoge PEEP. Hierbij valt te denken aan transpulmonale drukmetingen, elektrische impedantie tomografie (in combinatie met decremental PEEP-trial) (Frerichs, 2017), recruitment-to-inflation ratio (Chen, 2020), en morfologie o.b.v. CT of echografie van de long (Constantin, 2019; Bellani, 2017). Daarna dient onderzocht te worden of het instellen van PEEP op basis van die diagnostische methoden leidt tot betere klinische uitkomsten. Wegens het gebrek aan huidig bewijs kan de werkgroep geen specifieke aanbevelingen maken over de toepassing van deze technieken.

Totdat duidelijk is welke methodieken het beste de optimale (of minimale) PEEP op individueel patiënt niveau voorspellen, en de benodigde apparatuur hiervoor breed beschikbaar is, is de meest beschreven methode om onderscheid te maken o.b.v. de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio waarbij hogere PEEP kan worden toegepast bij matig-ernstige ARDS. Een alternatief op basis van fysiologie is de decremental PEEP trial (ART trial; Calvacantie, 2017). Voor het bepalen van het minimale PEEP niveau dient rekening te worden gehouden met het airway closure fenomeen (Chen, 2018; Chen, 2020).

Een geïndividualiseerde benadering zou kunnen worden toegepast op basis van verschillende parameters. Deze worden hieronder kort toegelicht om ter overweging mee te geven.

Longmorfologie

Beoordeling van de longmorfologie op een CT-scan kan helpen in het selecteren van patiënten voor behandeling met hogere PEEP. Constantin (2019) rapporteerde in een intention-to-treat analyse geen verschil in uitkomsten tussen een geïndividualiseerde en standaard benadering. Een verschil werd wel gevonden na een post-hoc analyse, waarbij correctie plaatsvond voor patiënten waarbij longmorfologie verkeerd was beoordeeld op CT-scan of X-thorax. Interessant daarbij was dat met name de inschattingfout een effect had op de uitkomst: een hogere mortaliteit werd gezien bij patiënten waar misclassificatie plaatsvond. Het goed kunnen inschatten van lung recruitability op basis van longmorfologie is gevoelig voor misinterpretatie en daardoor mogelijk lastig te implementeren.

Decremental PEEP trial

Het doel van een decremental PEEP trial is om het PEEP niveau te bepalen dat benodigd is om een long open te houden na long recruitment. Met deze benadering wordt een hoog PEEP niveau ingesteld (bijv. 20-25 cmH₂O), waarna PEEP in stapjes van ± 2 cmH₂O wordt verlaagd, elke ± 30 -120 seconde. Op elk niveau wordt de compliantie gemeten om de PEEP behorende bij de optimale compliantie te bepalen (Cavalcanti, 2017). Andere studies gebruikten arteriële oxygenatie (Borges, 2006; Girgis, 2005; Toth, 2007) of dode ruimte (Fengmei, 2012) in plaats van compliantie als target parameter om de beste PEEP tijdens de decremental PEEP trial te bepalen. De bruikbaarheid van de decremental PEEP trial is echter nog wat discutabel, daar er in de literatuur verschillende methoden (incl. de duur van elke PEEP stap), te monitoren parameters, en methodes voor rekruteren voorafgaand aan de decremental PEEP trial worden gerapporteerd, alsmede wat de optimale PEEP moet zijn na de procedure.

Airway closure

Bij airway closure vallen de luchtwegen compleet dicht bij een druk onder de airway opening pressure (AOP). Airway closure heeft belangrijke consequenties daar het kan leiden tot een verhoogd risico op ventilator-induced lung injury (VILI) door het herhaaldelijk openen en

sluiten van de distale luchtwegen wanneer PEEP onder de AOP staat ingesteld. Daarnaast kan het resulteren in een misleidende meting van de eind-expiratoire luchtwegdruk en dus een foutieve meting van de driving pressure: het zal resulteren in een overschatting van de daadwerkelijke driving pressure, en dus in een lagere compliantie dan daadwerkelijk het geval is. In de aanwezigheid van een airway closure fenomeen is het dus belangrijk dat het PEEP niveau minimaal ter hoogte van de AOP ingesteld wordt. Airway closure wordt vaak niet herkend aan het bed, maar kan worden gemeten met een druk-volume curve of druk-tijd curve tijdens een inflatie met lage flow (Chen, 2018; Chen, 2020).

10 *PEEP-FiO₂ tabellen*

Combinaties van PEEP en FiO₂ om een streef saturatie of PaO₂ te behalen zijn gebruikt in ARDS Network studies en worden in diverse landen/centra toegepast. Alhoewel het gebruik van PEEP/FiO₂ tabellen vanuit logistiek oogpunt handig lijkt, is de werkgroep van mening dat er eerst een poging gedaan zou moeten worden om PEEP individueel in te stellen, gebruikmakend van een van de bovenstaande technieken, alvorens terug te vallen op deze tabellen. Het gebruik van tabellen wordt bekritiseerd omdat PEEP hiermee niet ingesteld wordt op basis van individuele longmechanica en daarmee de tabellen maar weinig gebaseerd zijn op empirisch bewijs. Ondanks dat de tabellen op populatie-niveau niet inferieur waren aan andere vormen van PEEP instellen, hebben de PEEP/FiO₂ tabellen de neiging om de hoogste PEEP te selecteren bij patiënten die niet reageren in termen van oxygenatie (Grasso, 2007; Terragni, 2007). De tabellen garanderen daarmee niet de optimale PEEP in elke individuele patient. De werkgroep doet daarnaast, bij gebrek aan bewijs, geen uitspraak over welke van de tabellen (lage PEEP/hoge FiO₂ vs. hoge PEEP/lage FiO₂) superieur is aan de ander.

25

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Matig-ernstige ARDS wordt gekenmerkt door een significante mortaliteit, maar ook morbiditeit, ook op langere termijn. Het belang voor de patiënt is dat beademing met een optimale PEEP is gericht op het openhouden van de long en tegelijkertijd het voorkomen van additieve schade. Er is een noodzaak om de behandeling te individualiseren. Echter vooralsnog zijn de tools om dit uit te voeren niet beschikbaar. Hier ligt een voor patiënten belangrijke kennislacune.

35 Kosten (middelenbeslag)

Het toepassen van hoge of lage PEEP heeft geen invloed op kosten. Het individualiseren van het bepalen van PEEP in de toekomst kan vragen om te investeren in extra apparatuur, maar zou ook kunnen resulteren in kortere IC-opnameduur. Echter de kosteneffectiviteit hiervan is onbekend.

40

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het instellen van het juiste PEEP niveau bij patiënten met matige-ernstige ARDS zal, ook met de adviezen uit deze richtlijn, een dagelijks dilemma blijven aan het bed van de patiënt. De belangrijkste aanbevelingen zijn dat het instellen van PEEP om een geïndividualiseerde benadering vraagt, echter dat de wijze waarop te individualiseren nog een onderwerp van wetenschappelijk onderzoek is. Dit maakt dat het van belang is om als vakgroep onderling af te spreken welke modaliteiten gebruikt worden om PEEP te optimaliseren, en bij de patiënt vast te leggen op welke wijze het optimale PEEP niveau bepaald is. Daarbij is het ook van belang dat IC-verpleegkundigen mee worden genomen in deze beslissingen via dagelijkse visites/overdracht en kennisdeling.

50

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

5 PEEP is een belangrijk onderdeel van beademing bij matig-ernstige ARDS en gerelateerd aan het ontstaan of verergeren van ventilator induced lung injury (VILI) wanneer de druk in de longen te hoog wordt (Slutsky, 2013). Het klinisch voordelige effect van ofwel hoge of lage PEEP varieert tussen patiënten en is dus afhankelijk van de individuele response op PEEP: er is behoefte aan een gestandaardiseerde benadering, maar deze is nog niet beschikbaar. Op basis van de huidige literatuur is het daarom niet mogelijk om een generieke aanbeveling te schrijven voor het instellen van PEEP. Dit heeft er ook in geresulteerd dat de ESICM ARDS richtlijn geen uitspraak doet over het instellen van PEEP in ARDS in het algemeen en dat deze richtlijn uitsluitend een overweging geeft voor het instellen van PEEP bij severe ARDS.

10 Bij het instellen van lage of hoge PEEP is het uiteraard belangrijk om long-protectieve beademing te continueren met lage teugvolumina en met de driving pressure binnen de vermoedelijke streefwaarden (zie Module 'Methode van beademing - Volumina').

Op basis van bovenstaande overwegingen heeft de werkgroep besloten tot het formuleren van de volgende aanbevelingen.

20 Wees bewust dat PEEP een belangrijk onderdeel is van beademing bij patiënten met matig-ernstige ARDS en gerelateerd is aan het ontstaan of verergeren van Ventilator Induced Lung Injury (VILI). De respons op het ophogen van PEEP varieert tussen patiënten, waardoor het niet mogelijk is om een generieke aanbeveling te geven voor het instellen van PEEP.

Overweeg een hogere PEEP toe te passen bij ernstige ARDS in afwezigheid van mogelijkheden om het optimale PEEP niveau te individualiseren.

Monitor de plateaudruk en de driving pressure na het ophogen van PEEP. Weeg de risico's en overige voor- en nadelen van het verder ophogen van de PEEP af voor de individuele patiënt wanneer de vermoedelijke grenzen van long-protectief beademen (plateaudruk (28-30 cmH₂O) en driving pressure (15 cmH₂O)) worden bereikt.

Stel PEEP minimaal in op 5 cmH₂O.

Wees bewust van het effect van PEEP op de hemodynamiek en de compliantie.

25

Overweeg de inzet van aanvullende diagnostische metingen zoals transpulmonale drukmetingen, elektrische impedantie tomografie, recruitment-to-inflation ratio en longmorfologie o.b.v. CT bij geïndividualiseerde PEEP titratie als de vaardigheden hiertoe aanwezig zijn in de kliniek. Wees je hierbij bewust dat er nog onvoldoende literatuur beschikbaar is om harde aanbevelingen te formuleren m.b.t. het instellen van PEEP op basis van deze methodes.

Literatuur

- 5 Amato MB, Santiago RR. The Recruitability Paradox. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1192-1195.
- Bellani, G., Rouby, J.-J., Constantin, J.-M., & Pesenti, A. (2017). Looking closer at acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care*, 23(1), 30–37.
- 10 Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(3):268-278.
- Brower, R. G. e.a.; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. (2004). Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 351(4), 327-336.
- 15 Cavalcanti, A. B., Suzumura, É. A., Laranjeira, L. N., de Moraes Paisani, D., Damiani, L. P., Guimarães, H. P., ... & de Carvalho, C. R. R. (2017). Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs lower PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Jama*, 318(14), 1335-1345.
- 20 Chen L, DelSorbo L, Grieco DL, Shklar O, Junhasavasdikul D, Talias I, et al. Airway closure in acute respiratory distress syndrome: an underestimated and misinterpreted phenomenon. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2018;197(1):132–6.
- 25 Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Soliman I, Sklar MC, Rauseo M, Ferguson ND, Fan E, Richard JM, Brochard L. Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jan 15;201(2):178-187. doi: 10.1164/rccm.201902-0334OC.
- 30 Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant J-Y, ... & Pereira B, Futier E (2019). Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*, 7:870-80.
- 35 Chiumello D, Marino A, Brioni M, Cigada I, Menga F, Colombo A, Crimella F, Algieri I, Cressoni M, Carlesso E, Gattinoni L. Lung Recruitment Assessed by Respiratory Mechanics and Computed Tomography in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. What Is the Relationship? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1254-1263.
- 40 Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, Talmor D, Ball L, Meade M, Hodgson C, Beitler JR, Sahetya S, Nichol A, Fan E, Rochweg B, Brochard L, Slutsky AS, Ferguson ND, Serpa Neto A, Adhikari NK, Angriman F, Goligher EC. Association of PEEP and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Feb 18.
- Fengmei G, Jin C, Songqiao L, Congshan Y, Yi Y. Dead space fraction changes during PEEP

- titration following lung recruitment in patients with ARDS. *Respir Care* 2012; 57(10):1578-1585.
- Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, Bodenstern M, Gagnon H, Bohm SH, Teschner E, Stenqvist O, Mauri T, Torsani V, Camporota L, Schibler A, Wolf GK, Gommers D, Leonhardt S, Adler A, group Ts. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax* 2017; 72: 83-93
- 5
- Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care* 2006; 51(10):1132-1139.
- 10
- Grasso S, et al (2007) ARDSnet Ventilatory Protocol and Alveolar Hyperinflation: Role of Positive End-Expiratory Pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 176:761–767
- Guo, L., Xie, J., Huang, Y., Pan, C., Yang, Y., Qiu, H., & Liu, L. (2018). Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology*, 18(1), 1-11.
- 15
- Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, ... & Ferguson ND (2014). Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med*.190(1):70-6
- 20
- Hodgson, C. L., Tuxen, D. V., Davies, A. R., Bailey, M. J., Higgins, A. M., Holland, A. E., ... & Nichol, A. D. (2011). A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care*, 15(3), 1-9.
- 25
- Kacmarek, R. M., Villar, J., Sulemanji, D., Montiel, R., Ferrando, C., Blanco, J., ... & Suárez-Sipmann, F. (2016). Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Critical care medicine*, 44(1), 32-42.
- Meade, M. O., Cook, D. J., Guyatt, G. H., Slutsky, A. S., Arabi, Y. M., Cooper, D. J., ... & Lung Open Ventilation Study Investigators, F. T. (2008). Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(6), 637-645.
- 30
- Mercat, A., Richard, J. C. M., Vielle, B., Jaber, S., Osman, D., Diehl, J. L., ... & Brochard, L. (2008). Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(6), 646-655.
- 35
- Slutsky A.S., Ranieri, V.M. (2013), Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. Nov 28;369(22):2126-36
- Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al (2007) Tidal Hyperinflation during Low Tidal Volume Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:160–166
- 40
- Toth I, Leiner T, Mikor A, Szakmany T, Bogar L, Molnar Z. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(3):787-793.
- 45
- Walkey, A. J., Del Sorbo, L., Hodgson, C. L., Adhikari, N. K., Wunsch, H., Meade, M. O., ... & Fan, E. (2017). Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis.

Bijlagen bij module Methode van beademing - PEEP

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>Wees bewust dat PEEP een belangrijk onderdeel is van beademing bij patiënten met matig-ernstige ARDS en gerelateerd is aan het ontstaan of verergeren van VILI. De respons op het ophogen van PEEP varieert tussen patiënten, waardoor het niet mogelijk is om een generieke aanbeveling te geven voor het instellen van PEEP.</p> <p>Overweeg een hogere PEEP toe te passen bij ernstige ARDS in afwezigheid van mogelijkheden om het optimale PEEP niveau te individualiseren.</p> <p>Monitor de plateaudruk na het ophogen van PEEP. Weeg de risico's en overige voor- en nadelen van het verder ophogen van de PEEP af voor</p>	<1 jaar	Geen toename in kosten (tenzij apparatuur voor het mogelijk individualiseren van het PEEP niveau wordt aangeschaft, naar eigen invulling van de afdeling (denk aan EIT,	Er dient een keuze gemaakt te worden in welke PEEP strategie te gebruiken. Dit dient in een protocol verwerkt te worden. Daarna dient het behandelteam getraind te zijn in de handelingen beschreven in het protocol.	Geen	Keuze maken voor strategie Lokaal protocol maken Training van het team	Intensivisten, IC-verpleegkundigen (NVIC, V&VN)	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>de individuele patiënt wanneer de vermoedelijke grenzen van long-protectief beademen (plateaudruk (~28-30 cmH₂O) en driving pressure (15 cmH₂O)) worden bereikt.</p> <p>Stel PEEP minimaal in op 5 cmH₂O.</p> <p>Wees bewust van het effect van PEEP op de hemodynamiek en de compliantie.</p> <p>Overweeg de inzet van aanvullende diagnostische metingen zoals transpulmonale drukmetingen, elektrische impedantie tomografie, recruitment-to-inflation ratio en morfologie o.b.v. CT bij geïndividualiseerde PEEP titratie als de vaardigheden hiertoe aanwezig zijn in de kliniek. Wees je hierbij bewust dat er nog onvoldoende literatuur</p>		transpulmonale drukmetingen))					

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
beschikbaar is om harde aanbevelingen te formuleren m.b.t. het instellen van PEEP op basis van deze methodes.							

Evidence tables

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Guo 2018 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to December 2017</i> A: Amato 1998 B: Ranieri 1999 C: Brower 2004 D: Villar 2006 E: Meade 2006 F: Mercat 2008 G: Talmor 2008 H: Huh 2009 I: Cavalanti 2017 <u>Study design:</u> RCT A: RCT B: RCT C: RCT D: RCT E: RCT F: RCT G: RCT H: RCT I: RCT <u>Setting and Country:</u> Not reported	Inclusion criteria SR: - design: RCT - comparing higher PEEP with lower PEEP whether to ventilate with low tidal volume, that provided the numbers of patients with higher PEEP and lower PEEP - acute respiratory failure, acute lung injury or acute respiratory distress syndrome - reporting mortality PICO: P: Mechanically ventilated, adult patients with ARDS I: Higher PEEP C: Lower PEEP O: mortality (28day, ICU, hospital), barotrauma Exclusion criteria SR: - retrospective studies	A: Lower inflection point + 2cmH2O B: Lower inflection point + 2cmH2O C: FiO2-PEEP (ARDSnet) D: Lower inflection point + 2cmH2O E: FiO2-PEEP F: Pplat G: Transpulmonary pressure H: saturation decrease more than 2% and drop of static compliance I: Maximum alveolar recruitment by compliance + 2cmH2O	A: FiO2-PEEP B: FiO2-PEEP C: FiO2-PEEP (PEEP more than 12 cmH2O) D: FiO2-PEEP E: FiO2-PEEP F: FiO2-PEEP G: FiO2-PEEP H: FiO2-PEEP I: FiO2-PEEP	<u>End-point of follow-up:</u> Not further reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported, but low risk of bias for missing data reported for each study	<u>Outcome hospital mortality</u> Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.63 (0.39 to 1.02) C: 1.11 (0.83 to 1.46) D: 0.57 (0.36 to 0.91) E: 0.90 (0.77 to 1.06) F: 0.91 (0.75 to 1.09) I: 1.08 (0.98 to 1.19) Pooled effect (random effects model): 0.92 [95% CI 0.79 to 1.07] favoring higher PEEP Heterogeneity (I ²): 66% Subanalysis 1: With positive oxygenation response: A, D, E, F Pooled effect (random effects model): 0.83 [95% CI 0.69 to 0.98] favoring higher PEEP Heterogeneity (I ²): 42%	Studies excluded for current review: - Amato 1998: published before 2000 - Huh, 2009: did not demonstrate differences in PEEP levels between groups - Ranieri 1999: published before 2000 - Talmor 2008: use of transpulmonary pressure targets in intervention group - Villar 2006: used low tidal volume in intervention group, but not in control group. Data extracted from individual studies: <u>Cavalanti 2017</u> <u>28-day mortality</u> Higher PEEP: 277 of 501 patients Lower PEEP: 251 of 509 patients <i>In-hospital mortality:</i>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Funding: non-commercial Conflicts of interest: none</p>	<p>- studies re-analysing previously published data - studies involving children and infants</p> <p><i>9 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: I: 29 patients, 36 yrs C: 24 patients, 33 yrs B: I: 18 patients, 51 yrs C: 19 patients, 49 yrs C: I: 276 patients, 54 yrs C: 273 patients, 49 yrs D: I: 50 patients, 48 yrs C: 45 patients, 52 yrs E: I: 475 patients, 54.4 yrs C: 508 patients, 56.9 yrs F: I: 385 patients, 60 yrs C: 382 patients, 60 yrs G: I: 30 patients, 54.5 yrs</p>				<p>Without positive oxygenation response: C, I Pooled effect (random effects model): 1.08 [95% CI 0.98 to 1.19] favoring lower PEEP Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Subanalysis 2: PEEP≥10cmH2O: E, I Pooled effect (random effects model): 1.00 [95% CI 0.84 to 1.19] Heterogeneity (I²): 72%</p> <p>PEEP<10cmH2O: A, C, D, F Pooled effect (random effects model): 0.83 [95% CI 0.64 to 1.08] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 62%</p> <p>Combined: A, C, D, E, F, I Pooled effect (random effects model): 0.92 [95% CI 0.79 to 1.07] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 66%</p>	<p>Higher PEEP: 319 of 500 patients Lower PEEP: 301 of 508 patients</p> <p><i>Ventilator free days until 28 days: Mean (SD) Higher PEEP: 5.3 (8.0) Lower PEEP: 6.4 (8.6)</i></p> <p><i>Oxygenation after 24 hours: Mean (95%CI) Higher PEEP: 221.9 (213.5 to 230.4), 481 patients Lower PEEP: 164.7 (158.5 to 170.9), 489 patients</i></p> <p><i>Barotrauma <7days: Higher PEEP: 25 of 501 patients Lower PEEP: 8 of 509 patients</i></p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>C: 31 patients, 51.2 yrs H: I: 30 patients, 55 yrs C: 27 patients, 62 yrs I: I: 501 patients, 51.2 yrs C: 509 patients, 56 yrs</p> <p><u>Sex:</u> A: not reported B: I: 39% Male C: 53% Male C: I: 57% Male C: 53% Male D: I: 46% Male C: 60% Male E: I: 59% Male C: 60% Male F: I: 68% Male C: 66% Male G: I: 63% Male C: 55% Male H: I: 60% Male C: 63% Male I: I: 62% Male C: 62% Male</p>				<p>Subanalysis 3: PaO2/FiO2: C Pooled effect (random effects model): 1.11 [95% CI 0.83 to 1.46] Favours lower PEEP Heterogeneity (I²): -</p> <p>PaO2/FiO2: A, D, E, F, I Pooled effect (random effects model): 0.88 [95% CI 0.74 to 1.05] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 72%</p> <p>Combined: A, C, D, E, F, I Pooled effect (random effects model): 0.92 [95% CI 0.79 to 1.07] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 66%</p> <p><u>Outcome 28 day mortality</u> Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.54 (0.31 to 0.91) B: 0.67 (0.34 to 1.35) E: 0.88 (0.73 to 1.06)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Groups comparable at baseline? Not reported				<p>F: 0.89 (0.72 to 1.11) G: 0.43 (0.17 to 1.07) H: 1.20 (0.60 to 2.39) I: 1.12 (1.00 to 1.26)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.88 [95% CI 0.72 to 1.07] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 64%</p> <p>Subanalysis 1: With positive oxygenation response: A, E, F, G, H Pooled effect (random effects model): 0.83 [95% CI 0.67 to 1.01] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 37%</p> <p>Without positive oxygenation response: B, I Pooled effect (random effects model): 0.98 [95% CI 0.63 to 1.53] favoring lower PEEP Heterogeneity (I²): 51%</p> <p>Subanalysis 2:</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>PEEP\geq10cmH₂O: G, E, I Pooled effect (random effects model): 0.93 [95% CI 0.70 to 1.24] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 76%</p> <p>PEEP<10cmH₂O: A, B, H, F Pooled effect (random effects model): 0.80 [95% CI 0.60 to 1.07] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 33%</p> <p><u>Outcome ICU mortality</u> Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>A: 0.54 (0.31 to 0.91) H: 0.97 (0.56 to 1.68) E: 0.87 (0.73 to 1.04) D: 0.56 (0.34 to 0.91) I: 1.09 (0.98 to 1.21)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.83 [95% CI 0.65 to 1.07] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 75%</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>Subanalysis 1: With positive oxygenation response: A, D, E, H Pooled effect (random effects model): 0.74 [95% CI 0.56 to 0.98] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 47%</p> <p>Without positive oxygenation response: I Pooled effect (random effects model): 1.09 [95% CI 0.98 to 1.21] favoring lower PEEP Heterogeneity (I²): -</p> <p>Subanalysis 2: PEEP≥10cmH2O: E, I Pooled effect (random effects model): 0.98 [95% CI 0.79 to 1.23] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 78%</p> <p>PEEP<10cmH2O: A, D, H Pooled effect (random effects model):</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>0.65 [95% CI 0.45 to 0.94] Favours higher PEEP Heterogeneity (I²): 32%</p> <p><u>Outcome barotrauma</u> Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>A: 0.17 (0.04 to 0.68) H: 0.90 (0.20 to 4.09) E: 1.23 (0.85 to 1.79) F: 1.17 (0.68 to 2.03) D: 0.45 (0.09 to 2.43) I: 3.56 (1.64 to 7.73) C: 2.20 (1.44 to 3.35)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.24 [95% CI 0.74 to 2.09] favoring lower PEEP Heterogeneity (I²): 72%</p> <p>Subanalysis 1: With positive oxygenation response: A, D, E, F, H Pooled effect (random effects model): 0.85 [95% CI 0.48 to 1.49] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 53%</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						Without positive oxygenation response: C, I Pooled effect (random effects model): 2.50 [95% CI 1.64 to 3.79] favoring lower PEEP Heterogeneity (I ²): 13%	
Walkey 2017 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to September 2016</i> A: Amato, 1998 B: Brower, 2004 C: Villar, 2006 D: Meade, 2008 E: Mercat, 2008 F: Talmor, 2008 G: Hodgson, 2011 H: Kacmarek, 2016 <u>Study design:</u> A: RCT B: RCT C: RCT D: RCT E: RCT F: RCT G: RCT	Inclusion criteria SR: - design: RCT - comparing strategies to determine PEEP levels - adult patients with acute lung injury or ARDS PICO: P: Mechanically ventilated, adult patients with ARDS I: Higher PEEP, above what is needed for oxygenation goals C: Lower PEEP, titrated to oxygenation goals O: Mortality (28d, hospital); Organ failures; Ventilator free days; Barotrauma; Oxygenation (PaO ₂ /FIO ₂)	Describe intervention: A: - VT<6 ml/kg body weight - Pressure control ventilation <40 cmH ₂ O - PEEP at Pflex + 2 cmH ₂ O - Recruitment maneuvers B: - Higher PEEP/FIO ₂ chart - Recruitment maneuvers in first 80 patients enrolled C: - VT 5–8 ml/kg ideal body weight - Pressure control ventilation	Describe control: A: - VT 12 ml/kg - Volume control ventilation - PEEP set to O ₂ goals B: - Lower PEEP/FIO ₂ chart - Pplat>30 cmH ₂ O C: - VT 9–11 ml/kg - PEEP ≥5 cmH ₂ O to O ₂ goals D: - Lower PEEP/FIO ₂ chart - Pplat<30 cmH ₂ O E: - PEEP 5–9 cmH ₂ O to meet O ₂ goals	<u>End-point of follow-up:</u> Reported for mortality: A: 28 days/hospital/ICU B: up to 60 days C: ICU, hospital D: hospital, 28 day, ICU E: 28, 60 days F: 28, 180 days G: hospital H: 28, 60 days, ICU, hospital <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported, but low risk of bias for missing data reported for each study	<u>Outcome mortality</u> Defined as 28-day mortality, substituted with hospital mortality if needed Effect measure: RR[95% CI]: B: 1.11 (0.83 to 1.46) D: 0.88 (0.73 to 1.06) E: 0.89 (0.72 to 1.11) F: 0.43 (0.17 to 1.07) G: 1.50 (0.32 to 7.14) H: 0.83 (0.51 to 1.36) Pooled effect (random effects model): 0.91 [95% CI 0.80 to 1.03] favoring higher PEEP Heterogeneity (I ²): 2% n=2580	Studies excluded for current review: - Amato 1998: published before 2000 - Talmor 2008: use of transpulmonary pressure targets in intervention group - Villar 2006: used low tidal volume in intervention group, but not in control group. GRADE: Mortality: Moderate (downgrading for imprecision) Barotrauma: Moderate (downgrading for imprecision)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>H: RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> Not reported,</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Funding: not reported Conflicts of interests: DH discloses relationships with Philips Respiration, Ventec Life Systems, Jones and Bartlett, McGraw Hill, UpToDate, Daedalus Enterprises, and ABIM Pulmonary Disease Board.</p>	<p>Exclusion criteria SR: - PEEP levels did not demonstrate a difference in achieved PEEP levels between the two groups</p> <p><i>8 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p>N Not reported for total individual study, only for sub-analyses In total, 2728 adults with ARDS, of whom 35% died, were included in the SR.</p> <p><u>Mean age (SD)</u> Not reported per individual study; <i>I: 55.3 (16.2) years</i> <i>C: 55.2 (16.0) years</i></p> <p><u>Sex:</u> Not reported per individual study; 61% of trial participants were men.</p>	<p>- PEEP at Pflex + 2</p> <p>D: - Higher PEEP/FIO2 chart - Pplat < 40 cmH2O - Recruitment maneuvers</p> <p>E: - PEEP titrated to Pplat 30 cmH2O</p> <p>F: - PEEP to keep end-expiratory TPP within 0–10 cmH2O - Inspiratory TPP<25 cmH2O - Using esophageal balloon</p> <p>G: - Stepwise recruitment w/ PEEP to 30 cmH2O - Then decremental PEEP to O2 desaturation</p> <p>H: - Stepwise recruitment with PEEP to 35–45 cmH2O - Then decremental PEEP to best dynamic compliance</p>	<p>F: - Lower PEEP/FIO2 chart - Pplat<30 cmH2O</p> <p>G: - Lower PEEP/FIO2 chart</p> <p>H: - Lower PEEP/FIO2 chart</p>		<p>Note: A and C were excluded because they did not use LTV in lower PEEP control groups Effect measure: RR[95% CI]: Individual study data not reported. 2 studies (A+C) included: Pooled effect [random effects model]: 0.58 [95% CI 0.41 to 0.82] favoring higher PEEP. Heterogeneity (I²): not reported. n=128</p> <p>A secondary analysis including all trials was performed: Effect measure: RR[95% CI]: Individual study data not reported. 8 studies included: Pooled effect (random effects model): 0.84 [95% CI 0.71 to 0.99] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 83% n=2728</p>	<p>New organ failure: Moderate (downgrading for imprecision)</p> <p>Ventilator free days: Moderate (downgrading for imprecision)</p> <p>Data extracted from individual studies: <u>Brower 2004</u> <u>Hospital mortality:</u> Higher PEEP: 27.5% Lower PEEP: 25.1%</p> <p>No of ventilator-free days (28 days): Mean(SD) Higher PEEP: 13.8 (10.6) Lower PEEP: 14.5 (10.4)</p> <p><u>Oxygenation after 24 hours:</u> mean(SD) Higher PEEP: 2020(89), 244 patients Lower PEEP: 168 (66), 230 patients</p> <p><u>% barotrauma:</u></p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Groups comparable at baseline? Not reported				<p>A subgroup analysis of trials based on use of protocolized recruitment maneuvers in the higher PEEP groups (five trials; n = 1,435; RR, 0.89; 95% CI, 0.70–1.12) (B, D, E, G, H) or no protocolized recruitment maneuvers (two trials; n = 1,145; RR, 0.94; 95% CI, 0.79–1.12) (B, E) did not reveal a subgroup effect for mortality (P = 0.69).</p> <p>In addition, trials that used high versus low PEEP/FIO2 tables (two trials; n = 1,532; RR, 0.96; 95% CI, 0.77–1.20) did not show significantly different mortality results than trials comparing physiological-based PEEP settings to PEEP/FIO2 tables (four trials;</p>	<p>Higher PEEP: 11% Lower PEEP: 10%</p> <p><u>Hodgson 2011</u> <i>Hospital mortality:</i> Higher PEEP: 3 of 10 patients Lower PEEP: 2 of patients</p> <p><i>SOFA score day 7:</i> mean (SD) Higher PEEP: 8.3 (0.3) Lower PEEP: 8.4 (0.6)</p> <p><i>Length of ventilation (hours): median (IQR)</i> Higher PEEP: 180 (87 to 298) Lower PEEP: 341 (131 to 351)</p> <p>Oxygenation after 24 hours: Mean (SD) Higher PEEP: 2020 (20), 10 patients Lower PEEP: 140 (20), 10 patients</p> <p><i>Barotrauma <7 days:</i> Higher PEEP: 0 of 10 patients Lower PEEP: 0 of 10 patients</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>n = 1,048; RR, 0.86; 95% CI, 0.71–1.05; P = 0.13)</p> <p><u>Outcome barotrauma</u></p> <p>Effect measure: RR[95% CI]: Individual study data not reported. 5 studies included:</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.09 [95% CI 0.84 to 1.40] favoring lower PEEP Heterogeneity (I²): not reported</p> <p><u>Outcome new organ failures</u></p> <p>Effect measure: RR[95% CI]:</p> <p>Individual study data not reported. 1 studies included:</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.89 [95% CI 0.67 to 1.19] favoring higher PEEP</p>	<p><u>Kacmarek 2016:</u> <i>28-day mortality:</i> higher PEEP: 22 of 99 patients lower PEEP: 27 of 101 patients</p> <p><i>60-day mortality:</i> higher PEEP: 28 of 99 patients lower PEEP: 33 of 101 patients</p> <p><i>hospital mortality:</i> higher PEEP: 29 of 99 patients lower PEEP: 35 of 101 patients</p> <p><i>ventilator free days at 28 days:</i> median (IQR) higher PEEP 8 (0 to 20) lower PEEP 7 (0 to 20)</p> <p><i>Oxygenation after 24 hours:</i> Mean (SD) Higher PEEP: 198.5 (78.6), 94 patients Lower PEEP: 135.6 (43.5), 101 patients</p> <p><u>Meade 2008</u></p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>Heterogeneity (I²): not reported</p> <p><u>Outcome new ventilator free days</u> Better indicated by higher values.</p> <p>Effect measure: MD[95% CI]: Individual study data not reported. 3 studies included:</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.69 [95% CI not reported] favoring higher PEEP</p> <p>Heterogeneity (I²): not reported</p> <p><u>Outcome oxygenation (PaO₂/FiO₂) after 24 hours</u></p> <p>Effect measure: MD[95% CI]: B: 52.00 (37.95 to 66.05) D: 38.30 (30.08 to 46.52)</p>	<p><i>28-day mortality</i> Higher PEEP: 135 of 475 patients Lower PEEP: 164 of 508 patients</p> <p><i>hospital mortality</i> Higher PEEP: 173 of 475 patients Lower PEEP: 205 of 508 patients</p> <p><i>Days of mechanical ventilation: median (IQR)</i> higher PEEP: 10 (6 to 17) Lower PEEP: 10 (6 to 16)</p> <p><i>Oxygenation after 24 hours:</i> Mean(SD) Higher PEEP; 187.4 (68.8), 464 patients Lower PEEP: 149.1 (60.6, 498 patients)</p> <p><i>Barotrauma:</i> Higher PEEP: 53 of 475 Lower PEEP: 47 of 508</p> <p><u>Mercat 2008:</u> <i>28-day mortality:</i> higher PEEP: 107 of</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>E: 68.00 (55.96 to 80.04) F: 89.00 (36.36 to 141.64) G: 80.00 (62.47 to 97.53) H: 62.90 (44.89 to 80.91)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 61.24 [95% CI 45.92 to 76.57] favoring higher PEEP Heterogeneity (I²): 84%</p> <p>Oxygenation (PaO₂/FiO₂) was improved for patients randomized to higher PEEP (PaO₂/FIO₂ mean 61 mmHg higher [95% CI, 46–77];</p> <p>PaCO₂ was unchanged (1.5 mmHg higher [95% CI, 20.48 to 3.41]).</p>	<p>385 patients lower PEEP: 119 of 382 patients</p> <p><i>60-day mortality:</i> higher PEEP: 136 of 385 patients lower PEEP: 149 of 382 patients</p> <p><i>hospital mortality:</i> higher PEEP: 138 of 385 patients lower PEEP: 151 of 382 patients</p> <p><i>Organ failure free (28 days):</i> median (IQR) higher PEEP: 2 (0 to 16) lower PEEP: 6 (0 tot 18)</p> <p>Ventilator free days (1-28 das) median (IQR) Higher PEEP: 7 (0 to 19) Lower PEEP: 3 (0 to 17)</p> <p><i>Oxygenation after 24 hours:</i> mean (SD) Higher PEEP: 218 (97), 378 patients</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
							<p>Lower PEEP: 150 (69), 371 patients</p> <p>Pneumothorax (28 days) Higher PEEP: 26 of 385 Lower PEEP: 22 of 382</p> <p><u>Villar 2006</u> <i>Hospital mortality:</i> Higher PEEP: 28 of 50 patients Lower PEEP: 17 of 53 patients</p> <p><i>Organ failure (additional number of organs after randomisation):mean (95%CI)</i> Higher PEEP: 0.3 (0 to 0.7) Lower PEEP: 1.2 (0.7 to 1.6)</p> <p><i>Ventilator free days at 28 days: mean (SD)</i> Higher PEEP: 10.9 (9.4) Lower PEEP: 6.0 (7.9)</p> <p><i>Oxygenation after 24 hours: Mean(SD)</i></p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
							<p>Higher PEEP: 139 (43), 50 patients Lower PEEP: 124 (54), 45 patients</p> <p><i>Barotrauma</i> Higher PEEP: 4 of 50 patients Lower PEEP: 2 of 53 patients</p>

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Walkey 2017	Yes	Yes	No (only differences with Santa Cruz were explained)	No (only interventions described and summarized characteristics of the total study population were described; no information regarding patient characteristics per study)	NA (only RCTs included)	Yes	Yes	Yes	No
Guo 2018	Yes	Yes	No	Yes	NA (only RCTs included)	Yes	Yes	Yes	No

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Dianti, 2020	Does not fit PICO (wrong outcome)
Kasenda, 2016	Different research question
Santa Cruz, 2013	More recent review available
Dasenbrook, 2011	More recent review available
Briel, 2010	More recent review available
Oba, 2009	More recent review available
Phoenix, 2009	More recent review available
Putensen, 2009	More recent review available

Literature search strategy

5 *Algemene informatie*

Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 29-10-2020
Periode: 2000-	Talen: nvt

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	293	130	314*
RCTs	819	574	1094*
Observationele studies	527	444	675
Overig			
Totaal			1408/2083

* In Rayyan

10 *Zoekstrategie*

Embase, 29-10-2020

No.	Query	Results
#17	#16 NOT #11 NOT #10 = OBS	527
#16	#9 AND #15	1097
#15	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6176170
#14	#9 AND #13 = Sleutelartikelen gevonden	2
#13	#1 OR #2	2

No.	Query	Results
#12	#11 NOT #10= RCT	819
#11	#4 AND #9	957
#10	#3 AND #9 = SR	293
#9	#8 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	4149
#8	#7 NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR pediatr*:ti,ab OR paediatr*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	8739
#7	#5 AND #6	11607
#6	'positive pressure ventilation'/exp OR (((hyperbaric OR pressure) NEAR/2 (respirat* OR ventilat* OR breathing)):ti,ab,kw) OR 'positive end expiratory pressure':ti,ab,kw OR peep:ti,ab,kw	72119
#5	'respiratory distress syndrome'/exp OR 'ards':ti,ab,kw OR 'adult respiration distress*':ti,ab,kw OR 'adult respiratory distress*':ti,ab,kw OR 'lung shock':ti,ab,kw OR 'posttraumatic lung failure*':ti,ab,kw OR 'posttraumatic pulmonary insufficienc*':ti,ab,kw OR 'shock lung*':ti,ab,kw OR 'acute respiration distress':ti,ab,kw OR 'acute respiratory distress':ti,ab,kw OR 'acute chest syndrome'/exp OR 'acute chest syndrome*':ti,ab,kw	91797
#4	('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	1978846
#3	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	676708
#2	20197533 AND briel = Sleutelartikel	1
#1	29043834 AND walkey = Sleutelartikel	1

Ovid/Medline, 29-9-2010

- 1 exp Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or exp acute chest syndrome/ or
5 ards.ti,ab,kf. or adult respiration distress*.ti,ab,kf. or adult respiratory
distress*.ti,ab,kf. or lung shock.ti,ab,kf. or posttraumatic lung failure*.ti,ab,kf. or
posttraumatic pulmonary insufficienc*.ti,ab,kf. or shock lung*.ti,ab,kf. or acute
respiration distress.ti,ab,kf. or acute respiratory distress.ti,ab,kf. or acute chest
syndrome*.ti,ab,kf. (33300)
- 10 2 exp positive pressure ventilation/ or ((hyperbaric or pressure) adj2 (respirat* or
ventilat* or breathing)).ti,ab,kf. or 'positive end expiratory pressure'.ti,ab,kf. or
peep.ti,ab,kf. (37722)
- 3 1 and 2 (4256)
- 4 3 not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or
15 schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or
teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or
pediatr*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or
adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or
women.ti,ab,kf.)) (4025)
- 20 5 4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or
comment/ or editorial/) (3022)
- 6 limit 5 to yr="2000 -Current" (2114)
- 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or
25 metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or
prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature")
adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or
((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or
((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature
30 adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data
extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy"
and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf.
or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2
(review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or
35 overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or
(metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/
or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (458575)
- 8 (randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized
controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or
Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical
40 trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized
controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic*

- adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2039535)
- 9 6 and 7 (130) = **SR**
- 10 6 and 8 (654)
- 5 11 10 not 9 (574) = **RCT**
- 12 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3550570)
- 10
- 13 6 and 12 (740)
- 15 14 13 not 10 not 9 (444) = **Observationeel**
- 15 from 9 keep 1-130 (130)
- 16 from 11 keep 1-574 (574)
- 17 from 14 keep 1-444 (444)

Module Methode van beademing - Buikligging

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van buikligging bij beademde patiënten met matig-ernstige ARDS?

5

Inleiding

Kunstmatige beademing in buikligging wordt al vele jaren toegepast bij patiënten met ARDS. De fysiologische mechanismen waardoor patiënten baat kunnen hebben bij buikligging zijn een verbeterde ventilatie-perfusie match, een vergroting van het eind-expiratoire longvolume met daarbij een meer homogene distributie van teugvolumina door long recruitment en veranderingen in thoraxwand mechanica. De LUNG SAFE studie (Bellani, 2016) en de APRONET-studie (Guérin, 2018) hebben laten zien dat in het pre-COVID tijdperk buikligging slechts in beperkte mate werd toegepast bij ernstige ARDS. De APRONET-studie laat tevens zien dat de belangrijkste reden hiervoor is dat in de praktijk buikligging vaak nog als rescue-therapie wordt gezien en de ernst van de hypoxemie vaak niet ernstig genoeg wordt geacht voor het toepassen hiervan. Dit suggereert dat de identificatie van patiënten met ernstig ARDS door middel van de PaO₂/FiO₂ ratio weinig wordt gebruikt voor het starten van buikligging of dat er onvoldoende awareness is dat buikligging het risico op (of het verergeren van) ventilator-induced lung injury (VILI) vermindert (Guerin, 2018). Het beoordelen van het nut van buikligging met het oog op herhaling van toepassing van buikligging wordt verschillend gedaan. In de PROSEVA trial werd vooraf aan een nieuwe sessie de indicatie beoordeeld op basis van de P/F-ratio in rugligging conform de situatie vooraf aan de eerste poging (Guerin 2013). De APRONET studie laat zien dat ook andere argumenten gebruikt worden zoals verbetering van oxygenatie in buikligging ten opzichte van rugligging (Guerin 2018). Ook de duur van buikligging is variabel tussen verschillende centra.

Deze module geeft een samenvatting van het bewijs van de mogelijke klinische voordelen van beademing in buikligging, en wanneer en hoe lang buikligging wordt aanbevolen. Deze module focust zich op matig-ernstige ARDS-patiënten die gecontroleerd beademd worden.

30

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectivity of mechanical ventilation in the prone position in comparison to mechanical ventilation in supine position on mortality, PaO₂/FiO₂ ratio, Quality of Life (QoL) and adverse events in patients with ARDS?

35

P: Adult patients with ARDS receiving invasive mechanical ventilation at the ICU

I: Mechanical ventilation in the prone position

C: Mechanical ventilation in the supine position

O: Mortality, PaO₂/FiO₂ ratio on day 7 to 10, QoL, adverse events (unplanned central catheter removal, unplanned extubation, endotracheal tube obstruction, ventilator-associated pneumonia, and pressure sores)

40

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality as a critical outcome measure for decision making; and PaO₂/FiO₂ ratio, QoL and adverse events as important outcome measures for clinical decision making.

45

The working group defined the outcome measures as follows:

Short-term mortality: 10-30-day mortality or IC mortality (according to Bloomfield 2015)

50

Long-term mortality: 31-180-day mortality or in-hospital mortality (according to Bloomfield 2015)

PaO₂/FiO₂ ratio on day 7 to 10: according to definitions used in the studies

QoL: according to definitions used in the studies.

5 Adverse events: according to definitions used in the studies.

The working group defined the following values as a minimal clinically (patient) important differences:

Mortality: $0.95 \leq RR \leq 1.05$ $-0.05 \leq RD \leq 0.05$

10 PaO₂/FiO₂ ratio: MD $\geq 10\%$

QoL: MD $\geq 10\%$ of maximum score from a validated questionnaire

Adverse events: $0.91 \leq RR \leq 1.10$, or if RR is not available: $-0.10 \leq RD \leq 0.10$

Search and select (Methods)

15 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 17-11-2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 360 articles. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review or RCT

20 - Published ≥ 2000

- Mechanically ventilated patients with ARDS admitted to the ICU

- Comparison between prone and supine position

- Intervention period for more than two days

- Outcome measures as described in PICO

25 23 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

30 One systematic review (Bloomfield, 2015) was included in the analysis of the literature. A second systematic review (Munshi, 2017) was included for one outcome measure. 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.

35 **Summary of literature**

Description of studies

Bloomfield (2015) conducted a Cochrane systematic literature review and meta-analysis regarding the effect of mechanical ventilation in the prone positioning compared with mechanical ventilation in the supine position for adult patients with acute respiratory failure, but most included studies focused on adult patients with ARDS. The search of Bloomfield (2015) was updated in 2014 using CENTRAL, Ovid MEDLINE, EMBASE, CINAHL and LILACS in Ovid MEDLINE for eligible randomized controlled trials. In total 9 RCTs and a study reporting follow-up subgroup analyses of one of the RCTs were included. For the current review we excluded one RCT (Leal, 1997) as the intervention period was less than two days and the study was published prior to 2000 (being two of our exclusion criteria) and we excluded the subgroup analysis (Chiumello, 2012). Table 1 shows an overview of the RCTs that were included in the current review.

50 Note that Bloomfield (2015) mentioned three studies reporting (additional) results of RCTs who were waiting for classification. Two of these studies could not be included in the current literature review (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods),

but data of Girard (2014), reporting a secondary outcome measure (pressure sores) of Guerins (2013) RCT, will be included in the current literature review.

5 Munshi (2017) conducted a systematic literature review with the same papers as included in Bloomfield (2015). In the current review, Munshi (2017) was only used for the outcome measure unplanned catheter removal as this measure was not reported by Bloomfield (2015).

Table 1. Study characteristics of included studies

Author, year	N P=prone S=supine	Criteria for enrollment*	Mean or median duration of prone position	Lung-protective ventilation mandated (low tidal volume)#	Quit early [¶]
Gattinoni, 2001	P: n=152 S: n=152	Mild, moderate, severe ARDS	7 hrs daily for 4.7 days	no	Yes
Guerin 2004	P: n=413 S: n=378	ARF (mild, moderate, severe ARDS in 791/802 patients)	8 hrs daily for 4 days [‡]	no	No
Voggenreiter 2005	P: n=21 S: n=19	Mild ARDS for >24 hrs or moderate-severe ARDS for >8 hrs	11 hrs daily for 7 days	yes	Yes
Mancebo 2006	P: n=76 S: n=60	Moderate-severe ARDS, four quadrant infiltrates on chest X-ray	17 hrs daily for 10 days	no	Yes
Chan 2007	P: n=11 S: n=11	Moderate-severe ARDS due to CAP	24 hrs daily for 4.4 days	yes	Yes
Fernandez 2008	P: n=21 S: n=19	Moderate-severe ARDS	18 hrs daily for NR number of days	yes	Yes
Taccone 2009	P: n=168 S: n=174	Moderate-severe ARDS	18 hrs daily for 8 days	yes	No
Guerin 2013	P: n=237 S: n=229	Moderate-severe ARDS with PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg and FiO ₂ >60% after 12–24 hrs of optimal management	17 hrs daily for 4 days	yes	No

10 [‡]median; ARDS = acute respiratory distress syndrome; ARF = acute respiratory failure; CAP = community-acquired pneumonia; NR=Not Reported

*ARDS severity according to Berlin definition: PaO₂/FiO₂ 200–300 mmHg as mild, PaO₂/FiO₂ 100–200 mmHg as moderate, and PaO₂/FiO₂ <100 mmHg as severe ARDS.

Lung-protective ventilation <8 ml/kg predicted body weight.

15 [¶]All “yes” results were due to slow enrollment.

Results

Mortality, short term (10-30 days or ICU-mortality)

20 Seven of the included RCTs (Chan, 2007; Fernandez, 2008; Gattinoni, 2001; Guerin, 2004; Guerin, 2013; Mancebo, 2006; Taccone, 2009) in Bloomfield (2015) that were selected for the current review reported short term mortality. Because of heterogeneity within studies, results in the current review are reported for subgroups (duration of proning, disease severity and hours after meeting entry criteria or starting ventilation, see figure 1).

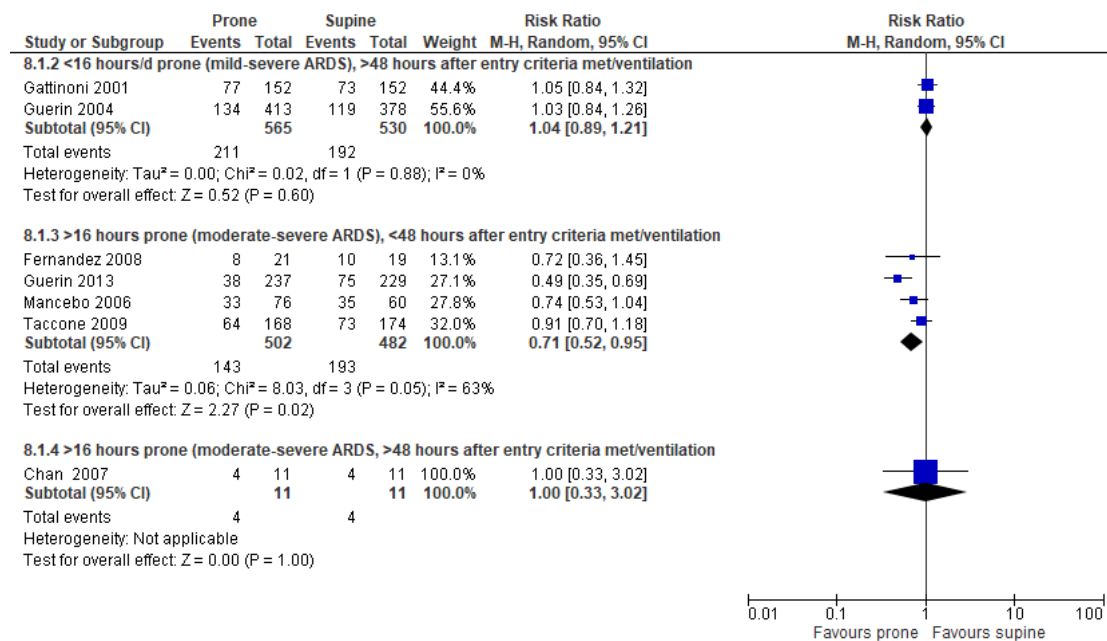
25

Mild-severe ARDS, <16 hours proning, starting after 48 hours:

211 out of 565 (37.3%) prone patients died compared to 192 out of 530 (36.2%) patients who were treated in supine position (RR 1.04; 95%CI 0.89 to 1.21). This difference was not clinically relevant.

5 Moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting within 48 hours:
143 out of 502 (28.5%) prone patients died compared to 193 out of 482 (40.0%) patients who were treated in supine position (RR 0.71; 95%CI 0.52 to 0.95). This difference was clinically relevant in favor of prone patients.

10 Moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting after 48 hours:
4 out of 11 (36.4%) prone patients died compared to 4 out of 11 (36.4%) patients who were treated in supine position (RR 1.00; 95%CI 0.33 to 3.02). This difference was not clinically relevant.



15 **Figure 1. Forest plot: Short-term mortality#**
Short-term mortality: 10-30-day mortality or IC mortality.

20 **Mortality, long term (>30 days)**
Eight of the included RCTs (Chan, 2007; Fernandez, 2008; Gattinoni, 2001; Guerin, 2004; Guerin, 2013; Mancebo, 2006; Taccone, 2009; Voggenreiter, 2005) in Bloomfield (2015) that were selected for the current review reported long term mortality. Because of heterogeneity within studies, results in the current review are reported for subgroups (duration of proning, disease severity and hours after meeting entry criteria or starting ventilation, see figure 2).

25 Mild-severe ARDS, <16 hours proning, starting within 48 hours:
1 out of 21 (4.8%) prone patients died compared to 3 out of 19 (15.8%) patients who were treated in supine position (RR 0.30; 95%CI 0.03 to 2.66). This difference was clinically relevant in favor of prone patients.

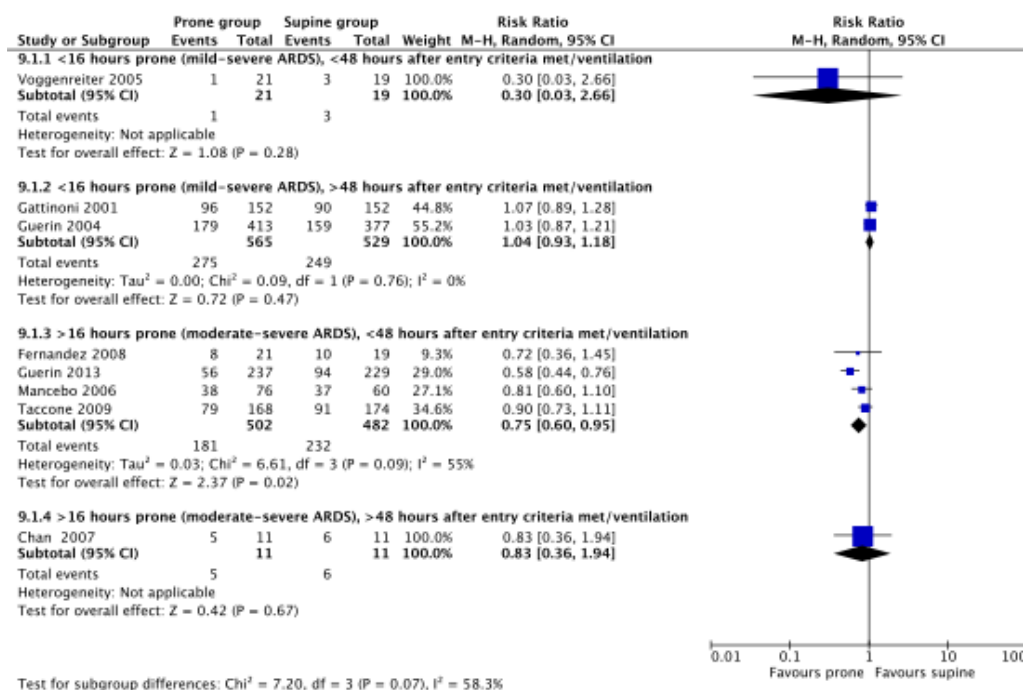
30 Mild-severe ARDS, <16 hours proning, starting after 48 hours:
275 out of 565 (48.7%) prone patients died compared to 249 out of 529 (47.1%) patients who were treated in supine position (RR 1.04; 95%CI 0.93 to 1.18). This difference was not clinically relevant.

Moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting within 48 hours:
 181 out of 502 (36.1%) proned patients died compared to 232 out of 482 (48.3%) patients who were treated in supine position (RR 0.75; 95%CI 0.60 to 0.95). This difference was clinically relevant in favor of proned patients.

5

Moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting after 48 hours:
 5 out of 11 (45.5%) proned patients died compared to 6 out of 11 (54.5%) patients who were treated in supine position (RR 0.83; 95%CI 0.36 to 1.94). This difference was clinically relevant in favor of proned patients.

10



15 **Figure 2. Forest plot: Long-term mortality#**
 # Long-term mortality: >30-day mortality or in-hospital mortality

PaO₂/FiO₂ ratio at day 7 to 10

20 Four of the included RCTs (Guerin, 2004; Guerin, 2013; Mancebo, 2006) reported the PaO₂/FiO₂ ratio at day 7 or 10. Note that Taccone (2009) also reported this quotient, but baseline PaO₂/FiO₂ ratio was measured when the patient was already in prone position. Therefore, this study was not included in this analysis. Two of the included RCTs (Gattinoni, 2001; Voggenreiter, 2005) in Bloomfield (2015) that were selected for the current review

25 reported the change in PaO₂/FiO₂ ratio. 1169 patients (prone, n=592; supine, n=577) were included in the meta-analysis of change data (figure 3). Change data from Guerin (2004) and Mancebo (2006) was calculated as the difference between first day/baseline data and day 7 or 10 data. For variance, the standard deviation at day 7 or 10 was used. Bloomfield (2015) mentioned that inflating the entered standard deviations with approximately 50% had no

30 impact on interferences. Guerin (2013) was not included in the meta-analysis as formally mandated reduction in PEEP during proning would negatively impact oxygenation and would confound the results.

The PaO₂/FiO₂ ratio was more increased (MD 24.03; 95%CI 13.35 to 34.71) in patients with ARDS who were mechanically ventilated in prone position compared to patients with ARDS who were mechanically ventilated in supine position. This difference was clinically relevant.

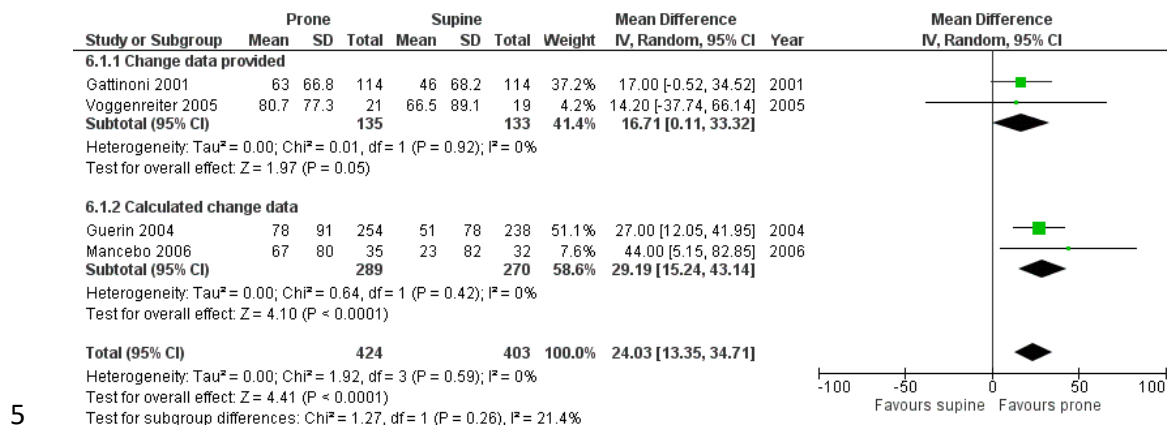


Figure 3. Forest plot: Mean increase in PaO₂/FiO₂ ratio (mmHg) at 7 or 10 days

Quality of Life

No studies reporting quality of life were included in the summary of literature.

Adverse Events

Unplanned central catheter removal

Three of the included RCTs (Chan, 2007; Gattinoni, 2001; Taccone, 2009) in Munshi (2017) that were selected for the current review reported unplanned central catheter removal. 657 patients were included in the meta-analysis (figure 4).

60 out of 325 (18.5%) proned patients had unplanned central catheter removal compared to 41 out of 332 (12.3%) patients who were treated in supine position (RD 0.03; 95%CI -0.12 to 0.18). This difference was not clinically relevant.

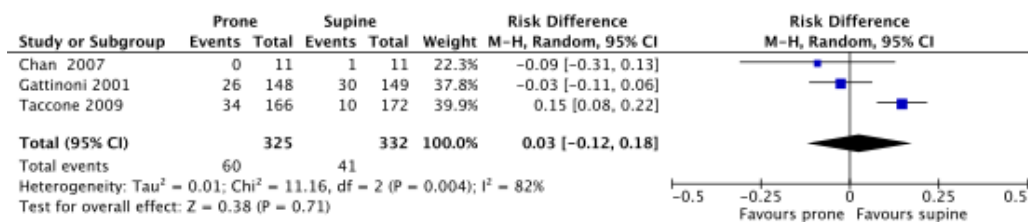


Figure 4. Forest plot: Unplanned central catheter removal

Unplanned extubation

Eight of the included RCTs (Chan, 2007; Fernandez, 2008; Gattinoni, 2001; Guerin, 2004; Guerin, 2013; Mancebo, 2006; Taccone, 2009; Voggenreiter, 2005) in Bloomfield (2015) and Munshi (2017) that were selected for the current review reported unplanned endotracheal tube extubation. 2141 patients were included in the meta-analysis (figure 5).

113 out of 1099 (10.3%) proned patients had unplanned endotracheal tube extubation compared to 98 out of 1042 (9.4%) patients who were treated in supine position (RD 0.02; 95%CI -0.01 to 0.04). This difference was not clinically relevant.

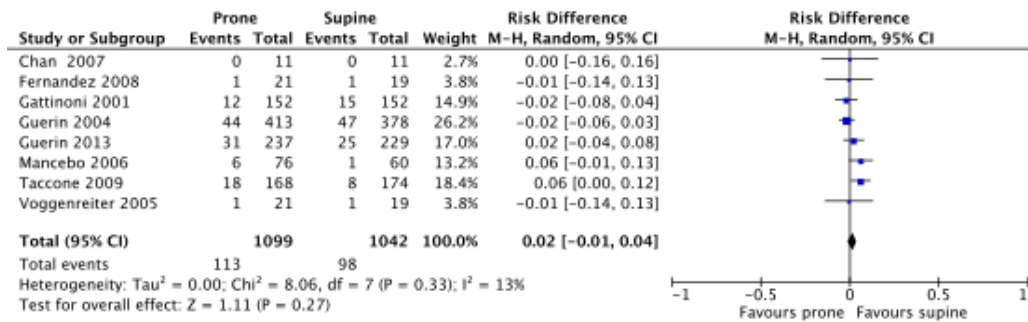


Figure 5. Forest plot: Unplanned extubation

Endotracheal tube obstruction

- 5 Three of the included RCTs (Guerin, 2004; Guerin, 2013; Taccone, 2009) in Bloomfield (2015) that were selected for the current review reported endotracheal tube obstruction. 1597 patients were included in the meta-analysis (figure 6). 130 out of 818 (15.9%) proned patients had endotracheal tube obstruction compared to 76 out of 779 (9.8%) patients who were treated in supine position (RR 1.78; 95%CI 1.22 to 2.57).
- 10 This difference was clinically relevant in favor of the supine group.

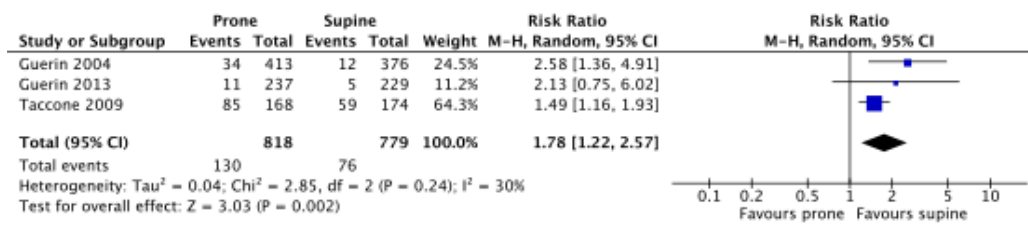


Figure 6. Forest plot: Endotracheal tube obstruction

- 15 Ventilator-associated pneumonia
- Four of the included RCTs (Fernandez, 2008, Guerin, 2004; Mancebo, 2006; Voggenreiter, 2005) in Bloomfield (2015) and Munshi (2017) that were selected for the current review reported ventilator-associated pneumonia. 1007 patients were included in the meta-analysis (figure 7).
- 20 115 out of 531 (21.7%) proned patients had ventilator-associated pneumonia compared to 118 out of 476 (24.8%) patients who were treated in supine position (RR 0.83; 95%CI 0.66 to 1.06). This difference was clinically relevant in favor of the prone group.

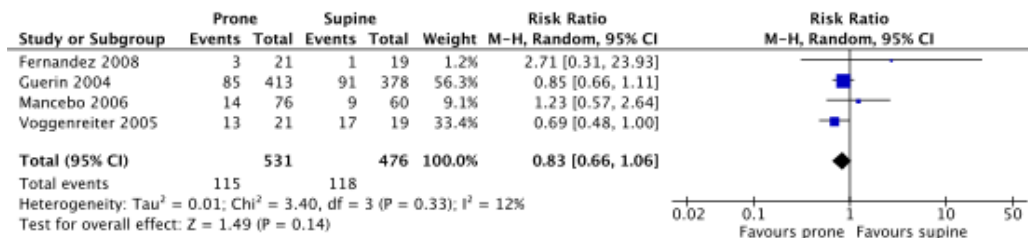


Figure 7. Forest plot: Ventilator-associated pneumonia

Pressure sores

Three of the included RCTs (Chan, 2007; Gattinoni, 2001; Voggenreiter, 2005) in Bloomfield (2015) that were selected for the current review and Girard (2014) reported pressure sores.

Guerin (2004) was not included as this study reported events per day instead of the number of patients with pressure sores. 823 patients were included in the meta-analysis (figure 8). 179 out of 416 (43.0%) prone patients had pressure sores compared to 139 out of 407 (34.1%) patients who were treated in supine position (RR 1.26; 95%CI 1.07 to 1.49). This difference was clinically relevant in favor of the supine group.

5

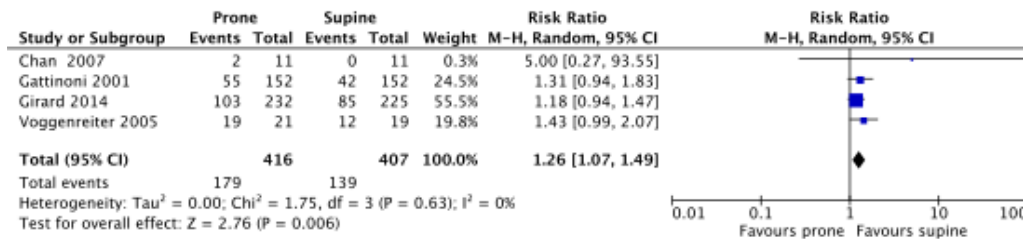


Figure 8. Forest plot: Pressure sores

10 Level of evidence of the literature

The majority of studies were terminated early due to slow enrollment. We decided not to lower the level of evidence because of slow enrollment on itself, since this is not a reason for probable bias.

15 *Mortality (short term)*

For the subgroup “mild-severe ARDS, <16 hours proning, starting after 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to very low level because of risk of bias (one level, many patients crossed over from intervention groups) and imprecision (two levels, 95% CI crossing both borders of clinical relevance).

20

For the subgroup “moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting within 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to a moderate level because of imprecision (one level, 95% CI crossing border of clinical relevance).

25 For the subgroup “moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting after 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to a very low level because of risk of bias (one level, allocation bias) and imprecision (two levels, 95% CI crossing both borders of clinical relevance).

30 *Mortality (long term)*

For the subgroup “mild-severe ARDS, <16 hours proning, starting within 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to very low level because of risk of bias (one level, differential use of co-intervention) and imprecision (two levels, 95% CI crossing both borders of clinical relevance).

35

For the subgroup “mild-severe ARDS, <16 hours proning, starting after 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to very low level because of risk of bias (one level, many patients crossed over from intervention groups) and imprecision (two levels, 95% CI crossing both borders of clinical relevance).

40

For the subgroup “moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting within 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to moderate level because of imprecision (one levels, 95% CI crossing border of clinical relevance).

For the subgroup “moderate-severe ARDS, >16 hours proning, starting after 48 hours”, the level of evidence started at high and was downgraded to very low level because of risk of bias (one level, allocation bias) and imprecision (two levels, 95% CI crossing both borders of clinical relevance).

5

PaO₂/FiO₂ ratio or quotient at day 7 to 10

The level of evidence started at high and was downgraded to low level because of risk of bias (one level, see risk of bias table) and inconsistency (one level, clinical heterogeneity between patients).

10

Quality of Life

As Chiumello (2012) did not meet inclusion criteria of the current review, results were not graded.

15

Adverse events

Unplanned central catheter removal

The level of evidence started at high and was downgraded to very low level because of risk of bias (one level, see risk of bias table), inconsistency (one level, clinical heterogeneity between patients) and imprecision (one level, low number of events).

20

Unplanned extubation

The level of evidence started at high and was downgraded to moderate level because of risk of bias (one level, see risk of bias table).

25

Endotracheal tube obstruction

The level of evidence started at high and was downgraded to low level because of risk of bias (one level, see risk of bias table) and imprecision (low number of events).

(Ventilator-associated) pneumonia

30

The level of evidence started at high and was downgraded to very low level because of risk of bias (one level, see risk of bias table), inconsistency (one level) and imprecision (low number of events).

Pressure sores

35

The level of evidence started at high and was downgraded to low level because of risk of bias (one level, see risk of bias table) and imprecision (one level, crossing the border of clinical relevance).

Conclusions

40

- GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of mechanical ventilation in the prone position that started within 48 hours for <16 hours per day, after meeting entry criteria/ventilation on short term mortality compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with all (mild, moderate and severe) ARDS.</p> <p>Sources: -</p>
--------------------	---

Very low	
-----------------	--

GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of mechanical ventilation in the prone position that started within 48 hours for < 16 hours per day, after meeting entry criteria/ventilation on long term mortality compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with all (mild, moderate and severe) ARDS.</p> <p><i>Sources: Bloomfield, 2015</i></p>
--------------	--

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of mechanical ventilation in the prone position that started after 48 hours for <16 hours per day, after meeting entry criteria/ventilation on short- and long-term mortality compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with all (mild, moderate and severe) ARDS.</p> <p><i>Sources: Bloomfield, 2015</i></p>
-----------------------	---

Moderate GRADE	<p>Mechanical ventilation in the prone position that started within 48 hours for >16 hours per day, after meeting entry criteria/ventilation probably results in a reduction in short- and long-term mortality compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with moderate-severe ARDS.</p> <p><i>Sources: Bloomfield, 2015</i></p>
-----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of mechanical ventilation in the prone position that started after 48 hours for >16 hours per day, after meeting entry criteria/ventilation on short- and long-term mortality compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with moderate-severe ARDS.</p> <p><i>Sources: Bloomfield, 2015</i></p>
-----------------------	---

Low GRADE	<p>Mechanical ventilation in the prone position may result in an increase in PaO₂/FiO₂ ratio reported at 7 to 10 days compared to mechanical ventilation in supine position in patients with ARDS.</p> <p><i>Sources: Bloomfield, 2015</i></p>
------------------	---

5

- GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of mechanical ventilation in the prone position on Quality of Life compared to mechanical ventilation in supine position in patients with ARDS.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
----------------	---

Very low GRADE	
-----------------------	--

	The evidence is very uncertain about the effect of mechanical ventilation in the prone position on unplanned catheter removal compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with ARDS. <i>Sources: Munshi, 2017</i>
--	---

Moderate GRADE	Mechanical ventilation in the prone position probably results in little to no difference in unplanned extubation compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with ARDS. <i>Sources: Bloomfield, 2015; Munshi 2017</i>
-----------------------	---

Low GRADE	Mechanical ventilation in the prone position may result in higher risk of endotracheal tube obstruction compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with ARDS. <i>Sources: Bloomfield, 2015</i>
------------------	---

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of mechanical ventilation in the prone position on ventilator-associated pneumonia compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with ARDS. <i>Sources: Bloomfield, 2015; Munshi, 2017</i>
-----------------------	--

5

Low GRADE	Mechanical ventilation in the prone position may result in more pressure sores compared to mechanical ventilation in the supine position in patients with ARDS. <i>Sources: Bloomfield, 2015; Girard, 2014</i>
------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

10 Er is een literatuuranalyse uitgevoerd naar het effect van mechanische ventilatie in buikligging vergeleken met rugligging bij patiënten met ARDS.

15 Beademing in buikligging bij een patiënt met matig-ernstige ARDS waarbij buikligging binnen 48 uur na het starten van de invasieve gecontroleerde beademing en tenminste voor 16 uur per dag wordt toegepast, geeft waarschijnlijk een lagere mortaliteit (cruciale uitkomstmaat) vergeleken met beademing in rugligging (redelijke bewijskracht). De overweging om te starten met buikligging in patiënten met matig-ernstige ARDS is met name gebaseerd op de PROSEVA-trial (Guerin, 2013). Het grootste effect van buikligging is te verwachten in patiënten met ernstige hypoxemie, omdat in de PROSEVA-trial (Guerin, 2013) alleen ARDS-patiënten met PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg zijn geïnccludeerd.

20

Voor mild-matige ARDS-patiënten, patiënten die later starten met buikligging, en patiënten die korter dan 16 uur per dag in buikligging worden beademd is het effect van buikligging op

5 het verbeteren van de uitkomst onduidelijk (zeer lage/geen bewijskracht). De zeer lage bewijskracht werd vooral veroorzaakt door het risico op bias door de studieopzet en de brede betrouwbaarheidsintervallen. De PaO₂/FiO₂ ratio op dag 7 tot 10 (belangrijke uitkomstmaat) was klinisch relevant verschillend voor de groep patiënten die in buikligging werd beademd vergeleken met de groep die in rugligging werd beademd (lage bewijskracht). De uitkomstmaat *kwaliteit van leven* werd niet gerapporteerd in de geïncorporeerde studies.

10 Verder zijn er in de literatuur meerdere complicaties beschreven. Deze werden, door de werkgroep, allen aangemerkt als belangrijke uitkomstmaat voor de besluitvorming. Het risico op ongeplande extubatie van de endotracheale tube is waarschijnlijk niet verschillend bij patiënten die worden beademd in buikligging in vergelijking met patiënten die worden beademd in rugligging (redelijke bewijskracht). Endotracheale tube obstructie lijkt wel vaker voor te komen bij patiënten die op de buik gedraaid worden (lage bewijskracht). Er lijkt een verschil te zijn in het optreden van drukplekken, met een hogere incidentie in buikligging (lage bewijskracht). Ondanks de lage bewijskracht is de werkgroep van mening dat preventieve maatregelen noodzakelijk zijn om het risico op (of het verergeren van) decubitus te verminderen. Het effect van beademing in buikligging op ongeplande centraal veneuze katheter verwijdering en pneumonie is onduidelijk (zeer lage bewijskracht). Belangrijk is dat het team alert is op het ontstaan van mogelijke complicaties bij de buikligging en tijdens het draaien, en voorzorgsmaatregelen neemt (zie paragraaf *Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie*).

25 Hoewel op basis van de uitgevoerde sensitiviteitsanalyses niet goed bepaald kan worden of factoren zoals moment van starten en de duur van buikligging een causaal verband laten zien met de uitkomst, lijken met name patiënten waarbij vroegtijdig gestart is met buikligging en buikligging voor meer dan 16 uur per dag heeft plaatsgevonden baat te hebben bij buikligging. Dit wordt niet duidelijk aangetoond bij andere subgroepen (start en duur buikligging).

30 Op basis van de PROSEVA trial (Guerin, 2013) zou buikligging in ieder geval binnen 48 uur na het optreden van PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg moeten gebeuren. Deze tijdsperiode van 48 uur die in de literatuur staat beschreven is met name het resultaat van het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek (denk aan de tijd benodigd voor het verkrijgen van informed consent voor studiedeelname). Het te verwachten effect van buikligging is volgens de werkgroep echter het grootst als er zo snel mogelijk wordt gestart met buikligging, om daarmee de kans op het optreden van additionele longschade zoveel mogelijk te verminderen (Guerin, 2020). Om die reden is de werkgroep van mening dat er na het instellen van de beademing zo snel mogelijk gestart zou moeten worden met buikligging. *tenzij* dit om klinische of logistieke redenen niet mogelijk is of het te verwachten is dat de oxygenatie na het instellen van de beademing binnen enkele uren dermate verbetert dat buikligging niet meer geïndiceerd is.

45 Buikligging laat daarnaast een positief effect op de uitkomst zien wanneer buikligging langer dan 16 uur per dag wordt toegepast. De optimale duur van buikligging is echter discutabel en meta-analyses en internationale richtlijnen rapporteren zowel afkappunten van 12 als 16 uur. In studies waarin buikligging werd toegepast voor <16 uur, was de duur van buikligging <12 uur. Vice versa, in studies waarin buikligging werd toegepast voor >12 uur, was de duur van buikligging >16 uur. De werkgroep heeft de aanbeveling van een minimale duur van 16 uur overgenomen vanuit een recente meta-analyse (Bloomfield, 2015). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van langere opeenvolgende periodes (> 24

uur) van behandeling in buikligging. Een recente review heeft de resultaten van observationele studies naar de effecten van langere ligduur in buikligging samengevat (Walter, 2023). Op basis van fysiologisch onderzoek is het aannemelijk dat de positieve effecten van buikligging langer aanhouden bij langere ligduur in buikligging. Potentiële nadelen zijn toename van decubitus, plexopathie en mogelijk toename van centraal veneuze katheter gerelateerde infecties. Omdat er nog geen gerandomiseerde studies zijn gedaan naar de uitkomsten van een langere behandelduur in buikligging lijkt het schappelijk de maximale duur in buikligging gelijk te houden aan de maximale ligduur in buikligging die in de PROSEVA trial (Guerin, 2013) is toegepast. Daar werd gestimuleerd om sessies tenminste 16 uur te laten duren, wat resulteerde in een gemiddelde ligduur in buikligging van 17 +/- 3 uur; waardoor de patient dus na 20 uur weer terug gedraaid zou moeten worden. De werkgroep is van mening dat indien een langere ligduur in buikligging (>20 uur) wordt toegepast er voldoende alertheid moet zijn op het ontwikkelen van complicaties zodat deze tijdig kunnen worden behandeld.

De verbetering van PaO₂/FiO₂ ratio op dag 7 tot 10 (lange termijn) suggereert dat buikligging heeft geresulteerd in long-protectieve beademing. Het is echter belangrijk om op te merken dat de PaO₂/FiO₂ ratio verandering op dag 7 tot 10 een andere parameter is dan de verandering in PaO₂/FiO₂ ratio *binnen enkele uren* na het toepassen van buikligging. De verbetering van PaO₂/FiO₂ ratio direct na het toepassen van buikligging is geen voorspeller voor survival in ARDS (Albert, 2014), maar het geeft een mogelijkheid om beademingsinstellingen verder te optimaliseren (zoals het afbouwen van FiO₂ en PEEP). Ook is belangrijk te noemen dat patiënten die geen directe oxygenatie verbetering tonen nog steeds voordelige effecten van buikligging kunnen ervaren (in lijn met positieve uitkomsten van de PROSEVA-trial). Dit komt waarschijnlijk door verbeterde longmechanica waardoor de kans op ventilator-induced lung injury vermindert. Dit benadrukt tevens dat de voordelige effecten van buikligging bij ernstige ARDS primair het resultaat zijn van verbetering in long homogeniteit (compliantie) en de geassocieerde reductie in regionale stress en strain. En secundair daaraan de verbetering in oxygenatie gemeten als de PaO₂/FiO₂ ratio op dag 7 tot 10. Omdat de *directe* effecten van buikligging tijdsafhankelijk zijn kunnen deze het beste aan het einde van de buikligging sessie worden gemeten. Deze directe effecten zijn eenvoudig te meten als een reductie in plateaudruk en driving pressure (in volume-gecontroleerde modus, of druk-gecontroleerde modus met streef teugvolume) en toename in teugvolume (druk-gecontroleerde modus) bij responders.

Het continueren van long-protectieve beademing is ook van belang in buikligging, en daarom wordt aanbevolen om lage teugvolumes te handhaven. Voor de onderbouwing en uitvoering hiervan verwijst de werkgroep naar de **module 'Methode van beademing – Volumina'**. Dit is met name van belang tijdens pressure control beademing waar tijdens buikligging het teugvolume kan toenemen. In dit geval dient de inspiratoire druk in pressure control te worden verlaagd.

De term responder wordt volgens de APRONET trial (Guerin, 2018) gebruikt om de indicatie voor een vervolgbehandeling in buikligging. De term responder slaat op verbetering in PaO₂/FiO₂ ratio of op verlaging van plateaudruk bij gelijkblijvend teugvolume. In de PROSEVA trial (Guerin, 2013) werden aanvullende behandelingen in buikligging verricht zolang de indicatie voor buikligging (PaO₂/FiO₂ ratio < 150 mmHg) bleef bestaan. Buikligging werd pas gestopt bij een PaO₂/FiO₂ ratio > 150 mmHg bij PEEP ≤ 10 cm H₂O en FiO₂ ≤ 60%. Er is geen literatuur die de waarde van onderscheid tussen responder en non-responder beschrijft zodat dit als kennishiaat kan worden aangemerkt.

- De enige absolute contra-indicatie voor het toepassen van buikligging is een instabiele wervelfractuur. Het toepassen van buikligging in situaties van relatieve contra-indicaties (zoals bijv. hemodynamische instabiliteit, zwangerschap, instabiele bekkenfracturen, open thorax en open buikwonden) dient op individueel patiënt niveau besproken te worden door
- 5 het behandelend team. Obesitas moet niet worden gezien als een relatieve contra-indicatie, deze patiënten hebben vaak juist baat bij buikligging. In geval van verslechtering van oxygenatie of toename van plateaudruk bij patiënten met centrale obesitas kan worden overwogen buikligging in een zandbed toe te passen.
- 10 Naast de in de literatuursamenvatting gerapporteerde adverse events, zijn er ook andere complicaties mogelijk, zoals schouderluxatie en chronische nekkachten. De werkgroep is van mening dat complicaties mogelijk gerelateerd zijn aan de ervaring van het draaiteam. Nekkachten zijn mogelijk gerelateerd aan de lange behandelduur in buikligging (>20 uur per dag).
- 15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Beademing in buikligging t.o.v. in rugligging suggereert een verbeterde kans op overleving door het verminderen van (de risico's op) secundaire longschade tijdens de kunstmatige beademing. Dit is de belangrijkste reden om buikligging toe te passen. Buikligging is een
- 20 eenvoudige en relatief veilige interventie. Potentiële relevante nadelige gevolgen voor de patiënt zijn het optreden van decubitus en het risico op schouderproblemen en chronische nekkachten, wat ook na afloop van de IC opname zorg kan behoeven. Met de juiste maatregelen (wisselligging, speciaal matras) kan verergering van decubitus worden voorkomen.
- 25 Beademing van patiënten in buikligging is een interventie die veel impact heeft op de patiënt en zijn/haar naasten. Het is noodzakelijk hier pro-actief aandacht en begeleiding aan te schenken.
- 30 Kosten (middelenbeslag)
Er zijn in principe geen additionele kosten verbonden aan het toepassen van buikligging, tenzij er speciale zandbedden of hoofdkussens worden gebruikt (dit is naar eigen invulling van de afdeling). Hierover kan de werkgroep geen aanbevelingen doen, behalve dat een zandbed voordelen heeft bij patiënten met ernstige decubitus om verdere schade te
- 35 voorkomen, maar ook bij patiënten met ernstige obesitas waarbij een zandbed een verlaging van de intra-abdominale/thoracale druk kan geven.
- Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De werkgroep is van mening dat zorgmedewerkers die buikligging uitvoeren getraind moeten zijn in deze procedure en kennis moeten hebben van bekende complicaties zodat voorzorgsmaatregelen worden genomen om complicaties te voorkomen. Hierbij kan gedacht worden aan maatregelen vooraf aan het draaien, zoals het verwijderen van ECG-plakkers op de kant waar de patiënt op komt te liggen, maatregelen tijdens het draaien zoals fixatie van de endotracheale tube en centraal veneuze katheters, correcte houding van armen ter
- 45 preventie van schouderluxatie en maatregelen na het draaien zoals het vrij leggen van de tube en de maagsonde, en regelmatige wisselligging ter preventie van decubitus. Daarnaast dient bij de implementatie ook gekeken te worden naar het arbeidstechnische aspect en haalbaarheid voor het draaiteam (m.n. bij ernstige obesitas).
- 50 **Aanbevelingen**
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de overwegingen en resultaten uit de literatuur (positief effect van buikligging op overleving indien buikligging >16 uur wordt toegepast en er vroeg gestart wordt bij ernstige ARDS (<48 uur na optreden PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg), zonder ernstige complicaties) heeft de werkgroep besloten tot het formuleren van de volgende aanbevelingen. In deze besluitvorming is meegenomen dat buikligging een eenvoudige, goedkope en relatief veilige interventie is die de risico's op (het verergeren van) ventilator-induced lung injury kan verminderen en daarmee de uitkomst (mortaliteit) kan verbeteren bij ernstige ARDS.

Pas beademing in buikligging toe bij ARDS-patiënten die gecontroleerd worden beademd en een PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg hebben, en géén absolute contra-indicatie hebben voor buikligging (instabiele wervelfractuur):

- Start direct na het optreden van PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg, tenzij dit om logistieke of praktische redenen niet haalbaar is.
- Pas minimaal 16 uur per dag buikligging toe, en niet langer dan 20 uur per sessie.
- Wees alert op het optreden van complicaties (denk aan decubitus en endotracheale tube obstructie, maar ook aan schouder luxatie).
- Continueer beademing met lage teugvolumes (zie module 'Methode van beademing - Volumina' voor optimalisatie van beademings instellingen).
- Evalueer de veranderingen in respiratoire mechanica, d.w.z. een reductie in plateaudruk en driving pressure (in volume-gecontroleerde modus, of druk-gecontroleerde modus met streef teugvolume) en toename in teugvolume (druk-gecontroleerde modus) aan het einde van de eerste sessie van de buikligging. Verlaag de pressure control indien het teugvolume in buikligging is toegenomen.
- Overweeg de verandering in PaO₂/FiO₂ ratio tijdens buikligging te gebruiken om de beademingsinstellingen te optimaliseren (afbouwen FiO₂ en PEEP indien mogelijk).

10

Literatuur

- 15 Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C; Proseva Investigators. Prone position-induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 15;189(4):494-6. doi: 10.1164/rccm.201311-2056LE. PMID: 24528322.
- 20 Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350. Erratum in: *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350. PMID: 26903337.
- 25
- Bloomfield, R., Noble, D. W., & Sudlow, A. (2015). Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (11).
- 30 Chan, M. C., Hsu, J. Y., Liu, H. H., Lee, Y. L., Pong, S. C., Chang, L. Y., ... & Wu, C. L. (2007). Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to

community-acquired pneumonia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 106(9), 708-716.

- 5 Chiumello, D., Taccone, P., Berto, V., Marino, A., Migliara, G., Lazzarini, M., & Gattinoni, L. (2012). Long-term outcomes in survivors of acute respiratory distress syndrome ventilated in supine or prone position. *Intensive Care medicine*, 38(2), 221-229.
- 10 Fernandez, R., Trenchs, X., Klamburg, J., Castedo, J., Serrano, J. M., Besso, G., ... & Lopez, M. J. (2008). Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care medicine*, 34(8), 1487-1491.
- 15 Gattinoni, L., Tognoni, G., Pesenti, A., Taccone, P., Mascheroni, D., Labarta, V., ... & Latini, R. (2001). Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *New England Journal of Medicine*, 345(8), 568-573.
- 20 Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, Meertens JH, Maia PA, Becher T, Peterson J, Larsson A, Gurjar M, Hajje Z, Kovari F, Assiri AH, Mainas E, Hasan MS, Morocho-Tutillo DR, Baboi L, Chrétien JM, François G, Ayzac L, Chen L, Brochard L, Mercat A; investigators of the APRONET Study Group, the REVA Network, the Réseau recherche de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR-recherche) and the ESICM Trials Group. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):22-37. doi: 10.1007/s00134-017-4996-5. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29218379.
- 25 Guérin, C., Gaillard, S., Lemasson, S., Ayzac, L., Girard, R., Beuret, P., ... & Kaidomar, M. (2004). Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama*, 292(19), 2379-2387.
- 30 Guérin, C., Reignier, J., Richard, J. C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T., ... & Ayzac, L. (2013). Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2159-2168.
- 35 Guérin, C., Albert, R.K., Beitler, J., Gattinoni, L., Jaber, S., Marini, J.J.,.... & Mancebo J. (2020). Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*, 46(12), 2385-2396.
- 40 Leal, R. P., Gonzalez, R., Gaona, C., Garcia, G., Maldonado, A., & Dominguez-Cherit, G. (1997). Randomized trial compare prone vs supine position in patients with ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, A745.
- 45 Mancebo, J., Fernández, R., Blanch, L., Rialp, G., Gordo, F., Ferrer, M., ... & Albert, R. K. (2006). A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(11), 1233-1239.
- 50 Munshi, L., Del Sorbo, L., Adhikari, N. K., Hodgson, C. L., Wunsch, H., Meade, M. O., ... & Fan, E. (2017). Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement 4), S280-S288.

Taccone, P., Pesenti, A., Latini, R., Polli, F., Vagginelli, F., Mietto, C., ... & Prone-Supine II Study Group. (2009). Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 302(18), 1977-1984.

5

Voggenreiter, G., Aufmkolk, M., Stiletto, R. J., Baacke, M. G., Waydhas, C., Ose, C., ... & Nast-Kolb, D. (2005). Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury—a prospective randomized trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 59(2), 333-343.

10

Walter T, Ricard JD. Extended prone positioning for intubated ARDS: a review. *Crit Care*. 2023 Jul 5;27(1):264. doi: 10.1186/s13054-023-04526-2. PMID: 37408074; PMCID: PMC10320968.

Bijlagen bij module Methode van beademing - buikligging

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>Pas beademing in buikligging toe bij ARDS-patiënten die gecontroleerd worden beademd en een PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg hebben, en géén absolute contra-indicatie hebben voor buikligging (instabiele wervelfractuur):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start direct na het optreden van PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg, tenzij dit om logistieke of praktische redenen niet haalbaar is. • Pas minimaal 16 uur per dag buikligging toe, en niet langer dan 20 uur per sessie. • Wees alert op het optreden van complicaties (denk aan decubitus en endotracheale tube 	<1 jaar	Geen toename in kosten (tenzij speciale zandbedden of hoofdkussens worden aangeschaft, naar eigen invulling van de afdeling).	Het team dient getraind zijn in het draaien van patiënten en in het herkennen van complicaties tijdens het draaien en in buikligging.	Geen	<p>Training van IC-team.</p> <p>Lokaal protocol maken.</p>	Intensivisten, IC-verpleegkundigen (NVIC, V&VN)	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>obstructie, maar ook schouder luxatie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continueer beademing met lage teugvolumes (Methode van beademing - Volumina voor optimalisatie van beademings instellingen). • Evalueer de veranderingen in respiratoire mechanica, d.w.z. een reductie in plateaudruk en driving pressure (in volume-gecontroleerde mode, of pressure-controlled mode met streef teugvolume) en toename in teugvolume (pressure-controlled mode) aan het einde van de eerste sessie van buikligging. Verlaag de pressure 							

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
control indien het teugvolume is toegenomen in buikligging. Overweeg de verandering in PaO ₂ /FiO ₂ ratio tijdens buikligging te gebruiken om de beademingsinstellingen te optimaliseren (afbouwen FiO ₂ en PEEP indien mogelijk).							

Evidence tables

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Bloomfield, 2015 study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise) *1 Munshi (2017) *2 Girard (2014)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to August 2016</i> A: Gattinoni, 2001 B: Guerin 2004 C: Voggenreiter 2005 D: Mancebo 2006 E: Chan 2007 F: Fernandez 2008 G: Taccone 2009	Inclusion criteria SR: RCTs that compared mechanical ventilation in the prone position to ventilation in the supine position in adults with ARDS any trials that enrolled patients who, in hindsight, met the more recently defined	Describe intervention: mechanical ventilation in the prone position Hours prone/day, mean or median‡ A: 7.0 B: 8.0‡ C: 11.0 D: 17.0 E: 24.0 F: 18.0	Describe control: mechanical ventilation in the supine position	<u>End-point of follow-up:</u> Mortality was determined at hospital discharge or a minimum of 90 days, if not available, the longest duration of follow-up <u>For how many participants were no complete outcome data available? (only available for mortality) (intervention/control)</u> A: n=0 B: mortality unknown	<u>Outcome measure-1</u> Effect measure: RR [95% CI]: <u>Short term mortality</u> A: 1.05 (0.84 to 1.32) B: 1.03 (0.84 to 1.26) D: 0.74 (0.53 to 1.04) E: 1.00 (0.33 to 3.02) F: 0.72 (0.36 to 1.45) G: 0.91 (0.70 to 1.18) H: 0.49 (0.35 to 0.69) Pooled effect (random effects model) of early	Brief description of author's conclusion: We found no convincing evidence of benefit nor harm from universal application of PP in adults with hypoxaemia mechanically ventilated in Intensive Care units (ICUs). Three subgroups (early implementation of PP, prolonged adoption of PP and severe hypoxaemia at study

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>H: Guerin 2013 *Leal 1997 and chiumelli not included in the current literature review</p> <p><u>Study design:</u> A: RCT [cross-over] B: RCT [cross-over] in case of severe hypoxemia C: RCT [parallel] D: RCT [cross-over] E: RCT [parallel] F: RCT [cross-over] in case of severe or life-threatening hypoxemia G: RCT [parallel] H: RCT [cross-over] in case of severe or life-threatening hypoxemia I: post-hoc analysis from RCT 'G'</p> <p><u>Setting:</u> all IC <u>Country:</u> A: NR B: NR C: NR D: NR E: NR F: NR G: NR H: France and Spain</p> <p><u>Source of funding:</u></p>	<p>Berlin criteria for ARDS were included</p> <p>Exclusion criteria SR: Prone position <2 days</p> <p><u>8 studies included</u> (n=2,129)</p> <p><u>N</u> A: 304 B: 802 C: 40 D: 142 E: 22 F: 42 G: 344 H: 466</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>Age and sex not reported in SR</u></p> <p><u>Criteria for enrollment*</u> A: Mild, moderate, severe ARDS B: ARF (mild, moderate, severe ARDS in 791 patients) C: Mild ARDS for >24 h or</p>	<p>G: 18.0 H: 17.0</p> <p>No. of days prone, mean or median± A: 4.7 B: 4.0± C: 7.0 D: 10.0 E: 4.4 F: NR G: 8.0 H: 4.0</p>		<p>for 7/385 in supine group, 4/417 in prone group C: n=0 D: mortality unknown for 2/62 in supine group, 4/80 in prone group E: n=0 F: mortality unknown for 1/20 in supine group, 1/22 in prone group G: mortality unknown for 1/175 in supine group, 1/169 in prone group H: n=0</p>	<p>mortality: RR 0.84 [95% CI 0.69 to 1.02] favoring prone positioning Heterogeneity (I²): 53%</p> <p><u>Long term mortality</u> A: 1.07 (0.89 to 1.28) B: 1.03 (0.87 to 1.21) C: 0.3 (0.03 to 2.66) D: 0.81 (0.6 to 1.1) E: 0.83 (0.36 to 1.94) F: 0.72 (0.36 to 1.45) G: 0.9 (0.73 to 1.11) H: 0.58 (0.44 to 0.76)</p> <p>Pooled effect (random effects model) of early mortality: RR 0.86 [95% CI 0.72 to 1.03] favoring prone positioning Heterogeneity (I²): 61.21%</p> <p><u>Reported by</u> *1 Defined as 28/30 day mortality unless stated otherwise A: 1.04 (0.82 to 1.34) B: 1.03 (0.84 to 1.26) B[^]: 1.03 (0.87 to 1.21) C: 0.30 (0.03 to 2.66) D: 0.81 (0.60 to 1.10) E: 1.00 (0.33 to 3.02) F: 0.72 (0.36 to 1.45) G: 0.94 (0.69 to 1.29) H: 0.49 (0.35 to 0.69) H[^]: 0.58 (0.44 to 0.76)</p>	<p>entry) suggested that prone positioning may confer a statistically significant mortality advantage. Additional adequately powered studies would be required to confirm or refute these possibilities of subgroup benefit but are unlikely, given results of the most recent study and recommendations derived from several published subgroup analyses. Meta-analysis of individual patient data could be useful for further data exploration in this regard. Complications such as tracheal obstruction are increased with use of prone ventilation. Long-term mortality data (12 months and beyond), as well as functional, neuro-psychological and quality of life data, are required if future studies are to better inform the role of PP in the management of hypoxaemic respiratory failure in the ICU.</p> <p>Sensitivity analyses were performed for lung protective ventilation,</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	No conflicts of interests reported	<p>moderate to severe ARDS for >8 h on PEEP > 5 cm H₂O</p> <p>D: Moderate to severe ARDS, four quadrant infiltrates on chest X-ray</p> <p>E: Moderate to severe ARDS due to CAP</p> <p>F: Moderate to severe ARDS</p> <p>G: Moderate to severe ARDS on PEEP > 5 cmH₂O</p> <p>H: Moderate to severe ARDS with PaO₂/FiO₂ , 150 mmHg, PEEP > 5 cm H₂O and FIO₂ > 60% after 12–24 h optimal management</p> <p><u>PaO₂/FiO₂ ratio, mean</u></p> <p>A: I=125; C=130 B: I=150; C=155 C: I=215; C=228 D: I=132; C=161 E: I=111; C=118 F: I=114; C=122 G: I=113; C=113</p>				<p># 60 day mortality \$ in-hospital mortality ^ 90 day mortality</p> <p>Pooled effect (random effects model) of early mortality: RR 0.84 [95% CI 0.68 to 1.04] favoring prone positioning Heterogeneity (I²): 59%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Defined as PaO₂/FiO₂ ratio change on Day 7-10 Effect measure: MD [95% CI]:</p> <p>A: 17.00 (-0.52 to 34.52) B: 27.00 (12.05 to 41.95) C: 14.2 (--37.74 to 66.14) D: 44.00 (5.15 to 82.85)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 24.03 [95% CI 13.35 to 34.71] favoring prone position Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Calculated from G:</u> Prone: 44 (91) Supine: 50 (77)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> (Adverse Events)</p> <p>3.1 Defined as unplanned central venous catheter removal *¹</p>	duration of prone position and severity of ARDS.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>H: I=100; C=100</p> <p><u>Lung-protective ventilation</u></p> <p>A: no B: no C: yes D: no E: yes F: yes G: yes H: yes</p> <p>Weaning protocol: A: no B: yes C: no D: yes E: no F: yes G: no H: yes</p> <p>Studies A,C,D,E,F were stopped early due to slow enrollment.</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes (unclear for age and sex and other non-medical characteristics)</p>				<p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.87 (0.54 to 1.40) E: 0.33 (0.02 to 7.39) G: 3.52 (1.80 to 6.90)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.41 [95% CI 0.41 to 4.86] favoring supine position Heterogeneity (I²): 83%</p> <p>3.2 Defined as unplanned extubation Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p><u>Reported as tracheal tube displacement</u> A: 0.80 (0.39 to 1.65) B: 0.86 (0.58 to 1.26) C: 0.90 (0.06 to 13.48) E: N/A F: 0.90 (0.06 to 13.48) G: 2.33 (1.04 to 5.21) H: 1.19 (0.76 to 1.86)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.09 [95% CI 0.85 to 1.39] favoring supine position Heterogeneity (I²): 19.78%</p> <p><u>Reported by *1</u> A: 0.81 (0.39 to 1.66) B: 0.97 (0.67 to 1.41) C: 0.90 (0.06 to 13.48) D: 4.74 (0.59 to 38.29) E: 0.33 (0.02 to 7.39) F: 0.90 (0.06 to 13.48) G: 2.33 (1.04 to 5.21)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>H: 1.20 (0.73 to 1.96)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.12 [95% CI 0.86 to 1.45] favoring supine position Heterogeneity (I²): 2%</p> <p>3.3 Defined as Endotracheal tube obstruction Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>B: 2.58 (1.36 to 4.91) G: 1.49 (1.16 to 1.93) H: 2.13 (0.75 to 6.02)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.72 [95% CI 1.35 to 2.18] favoring supine position Heterogeneity (I²): 29.86%</p> <p><u>Reported by *1</u></p> <p>B: 2.59 (1.36 to 4.92) G: 1.49 (1.16 to 1.93) H: 2.13 (0.75 to 6.02)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.76 [95% CI 1.24 to 2.50] favoring supine position Heterogeneity (I²): 26%</p> <p>3.4 Defined as ventilator associated pneumonia Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>B: 0.85 (0.66 to 1.11)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>C: 0.70 (0.40 to 1.20) D: 1.23 (0.57 to 2.64) F:2.71 (0.31 to 23.93)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.88 [95% CI 0.71 to 1.11] favoring prone position Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Reported by *1</u> B: 0.85 (0.66 to 1.11) C: 0.69 (0.48 to 1.00) D: 1.23 (0.57 to 2.64) F:2.71 (0.31 to 23.93)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.83 [95% CI 0.66 to 1.06] favoring prone position Heterogeneity (I²): 12%</p> <p>3.5 Defined as pressure sores Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p><u>Reported by *2</u> A: 1.31 (0.94 to 1.83) C: 1.43 (0.99 to 2.07) E: 5.00 (0.27 to 93.55)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.37 [95% CI 1.05 to 1.79] favoring supine position Heterogeneity (I²): 0%</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p><u>Reported by *1</u> A: 1.29 (0.84 to 2.01) B: 1.21 (1.06 to 1.41) E: 5.00 (0.27 to 93.55)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.22 [95% CI 1.06 to 1.41] favoring supine position Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Reported by *2</u> Day 7: Prone: 116/204 Supine: 79/186 p 0.005</p> <p>ICU discharge: Prone: 103/232 Supine: 85/225 p 0.151</p> <p>3.6 Quality of Life Not reported by studies included in the current review.</p>	

ARDS = acute respiratory distress syndrome; ARF = acute respiratory failure; RCT=Randomized Controlled Trial; CAP = community-acquired pneumonia; NR=Not Reported; PEEP = positive end-expiratory pressure
**ARDS according to Berlin definition, ARDS PaO₂/F_I O₂ , 300 mmHg; mild, 200–300 mmHg; moderate to severe, ,200 mmHg

5 Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Bloomfield, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes*	Yes Where appropriate pre-planned subgroup analyses were performed	Yes, visual inspection of the funnel plot did not suggest major publication bias	No

5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Chiumello, 2012	Study in SR of Bloomfield, but excluded because subgroup analyses of Taccone, 2009 were performed
Gainnier, 2003	Does not answer PICO
Gattinoni, 2001	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Voggenreiter, 2005	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Mancebo, 2006	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Chan, 2007	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Fernandez, 2008	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Taccone, 2009	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Guerin, 2013	Study in SR of Bloomfield and this literature analyses
Sud, 2014	More recent SR available; Curley (pediatric), Beuret (majority not ALI/ARDS only 7/326), Watanabe (no mortality data and quasi RCT) were excluded from this SR
Lee, 2014	More recent SR available; all refs are included in literature analysis; except Papazian and Demory (<2 days prone positioning), Beuret (majority not ALI/ARDS only 7/326) were excluded
Aoyama, 2019	Does not answer PICO: compares multiple strategies (no new studies compared to Munshi)
Sud, 2008	More recent SR available; all refs are included in literature analysis; except Leal, Papazian, Demory (short-term <2 days prone positioning), Curley (pediatric), Beuret (majority not ALI/ARDS only 7/326), Watanabe (no mortality data and quasi RCT) were excluded from this SR
Alsaghir, 2008	More recent SR available, all refs are included in literature analysis; Papazian (<2 days prone positioning) was excluded
Abroug, 2008	More recent SR available, all refs are included in literature analysis except Curley (pediatric)
Tiruvoipati, 2008	More recent SR available, all refs are included in literature analysis, except Watanabe (no mortality data and quasi RCT)
Kopterides, 2009	More recent SR available, all refs are included in literature analysis
Mounier, 2010	Wrong study design: prospective observational study
Abroug, 2011	More recent SR available, all refs are included in literature analysis
Hu, 2014	More recent SR available, all refs are included in literature analysis except Curley (pediatric)
Beitler, 2014	More recent SR available, all refs are included in literature analysis
Park, 2015	More recent SR available, all refs are included in literature analysis
Mora-Arteaga, 2015	More recent SR available, all refs are included in literature analysis
Dalmedico, 2017	Review of reviews, not enough information available
Abroug, 2009	More recent SR available
Bloomfield, 2009	More recent SR available (update form Cochrane)
Del Sorbo, 2017	Clinical guideline
Fan, 2017	Clinical guideline
Fan, 2018	Clinical guideline
Gattinoni, 2010	More recent SR available
Mebazaa, 2007	French language, more recent SR available
Qureshi, 2012	More recent SR available
Tonelli, 2014	More recent SR available, umbrella review, not only on proning
Yue, 2017	Chinese language
Chan, 2007	No RCT, wrong outcome measures
Fessler, 2010	Narrative review
Jochmans, 2020	No RCT
Offner, 2000	No RCT
Robak, 2011	Does not answer PICO: combining upright and prone position and wrong outcome measures
Studies waiting for classification in Bloomfield (2015)	Ayzac, 2014: abstract Zhou, 2014: Chinese language

Literature search strategy

Embase

No.	Query	Results
#36	#34 AND #35	3
#35	#28 OR #29	277
#34	#31 OR #32 OR #33	3
#33	the AND efficacy AND safety AND prone AND positional AND ventilation AND in AND acute AND respiratory AND distress AND syndrome AND updated AND 'study level' AND 'meta analysis' AND of AND 11 AND randomized AND controlled AND trials AND lee	1
#32	effect AND of AND prone AND positioning AND during AND mechanical AND ventilation AND on AND mortality AND among AND patients AND with AND acute AND respiratory AND distress AND syndrome AND sud	1
#31	29068269 AND munshi	1
#30	#29 NOT #28	177
#29	#13 AND #27 = RCT	231
#28	#12 AND #27 = SR	100
#27	#26 NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR pediatr*:ti,ab OR paediatr*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	799
#26	#25 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	869
#25	#23 NOT #24	1640
#24	'coronavirus disease 2019'/exp	62442
#23	#21 AND #22	1860
#22	'prone position'/exp OR ((prone NEAR/3 position*):ti,ab,kw) OR proning:ti,ab,kw OR pronation:ti,ab,kw	17607
#21	'respiratory distress syndrome'/exp OR 'ARDS':ti,ab,kw OR 'adult respiration distress*':ti,ab,kw OR 'adult respiratory distress*':ti,ab,kw OR 'lung shock':ti,ab,kw OR 'posttraumatic lung failure*':ti,ab,kw OR 'posttraumatic pulmonary insufficiency*':ti,ab,kw OR 'shock lung*':ti,ab,kw OR 'acute respiration distress':ti,ab,kw OR 'acute respiratory distress':ti,ab,kw OR 'acute chest syndrome'/exp OR 'acute chest syndrome*':ti,ab,kw	92463

5

Ovid/Medline

11	from 9 keep 1-218	218
10	from 8 keep 1-89	89
9	5 and 7 = RCT	218
8	5 and 6 = SR	89
7	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2048248

6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	462748
5	limit 4 to yr="2000 -Current"	821
4	3 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	899
3	1 and 2	1098
2	exp prone position/ or (prone adj3 position*).ti,ab,kf. or proning.ti,ab,kf.	8900
1	exp Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or exp acute chest syndrome/ or ards.ti,ab,kf. or adult respiration distress*.ti,ab,kf. or adult respiratory distress*.ti,ab,kf. or lung shock.ti,ab,kf. or posttraumatic lung failure*.ti,ab,kf. or posttraumatic pulmonary insufficienc*.ti,ab,kf. or shock lung*.ti,ab,kf. or acute respiration distress.ti,ab,kf. or acute respiratory distress.ti,ab,kf. or acute chest syndrome*.ti,ab,kf.	33591

Module Corticosteroiden

Clinical question

Wat is de plaats van corticosteroiden in de behandeling van patiënten met ARDS?

5

Inleiding

Bij ARDS speelt inflammatie (biotrauma), naast mechanische schade, een grote rol in het ontstaan van het klinische beeld van ARDS met ernstige oxygenatie/ventilatie stoornissen en een afgenomen compliantie. Voor de mechanische schade zijn er concepten ontwikkeld om longprotectief te beademen. Steroïden kunnen mogelijk een rol spelen in het afremmen van inflammatie met daardoor een snellere resolutie van de longafwijkingen, een kortere beademingsduur, betere overleving, minder ICU-acquired weakness en minder pulmonale schade op de langere termijn (Czock 2005). Echter er is nog geen consensus wanneer steroïden te geven en bij welke patiënt. Voorts zijn middel, dosis en duur tevens nog vraagstukken die beantwoord moeten worden, naast uiteraard de bijwerkingen op de korte en lange termijn. De ESICM ARDS guideline bevat geen hoofdstuk over de toepassing van corticosteroiden bij ARDS; een vergelijk is derhalve niet mogelijk.

Search and select

20 The working group performed a systematic review of the literature regarding the following question: What is the (in)effectivity of treatment with corticosteroids compared to no or other corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS.

25 P: mechanical ventilated (invasive, without ECLS) patients with ARDS (according to Berlin or AECC criteria)

I: treatment with corticosteroids (methylprednisolone, prednisolone, dexamethasone, hydrocortisone, prednisone)

30 C: placebo, no or other corticosteroids (methylprednisolone, prednisolone, dexamethasone, hydrocortisone, prednisone), other dose or other timing of the intervention in relation the start of mechanical ventilation

O: mortality, quality of life, duration of mechanical ventilation, length of stay, ICU-acquired weakness, secondary infections (aspergillus, re-activation of CMV or HSV)

Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered mortality as a critical outcome measure for decision making; and Quality of life, duration of ventilation, length of stay, ICU-acquired weakness and secondary infections as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

40 Mortality: 28-day mortality, 60-day mortality, in-hospital mortality

Quality of life: measured with validated questionnaires

Duration of ventilation: according to definitions in studies

Length of stay: according to definitions in studies

ICU-acquired weakness: according to definitions in studies

45 Secondary infections; aspergillus, re-activation of CMV or HSV

The working group defined the following values as a minimal clinically (patient) important differences:

Mortality: $0.95 \leq RR \leq 1.05$

50 Quality of life: MD > 10% (maximum score validated questionnaire)

Duration of mechanical ventilation: MD ≥ 1 day

Length of stay: MD \geq 1 day
ICU-acquired weakness: $0.91 \leq RR \leq 1.10$
Secondary infections: $0.91 \leq RR \leq 1.10$

5 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until December 7, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1245 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- 10
- Systematic review published in or after 2016 and including RCTs published after the year 2000;
 - mechanical ventilated patients with ARDS were included;
 - studies focusing on ARDS patients with COVID-19 were excluded;
 - treatment with corticosteroids was compared with placebo, no or other use of
- 15
- corticosteroids (corticosteroids were defined as methylprednisolone, prednisolone, dexamethasone, hydrocortisone, prednisone);
 - effects on mortality, quality of life, duration of mechanical ventilation, length of stay, ICU-acquired weakness or secondary infections were considered as an outcome measure.
- 20

26 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study (Mammen, 2020) was included. Note that Sun (2019) was excluded because the review did not report additional RCTs to Mammen (2020) meeting the inclusion criteria of the current review. However, because Mammen (2020) used more strict inclusion criteria for study selection, RCTs published after the search date of Sun (2019) that do meet the inclusion criteria of the current review might be excluded in Mammen (2020).

25 To find relevant RCTs that were published after the search date of Sun (2019), an additional selection was performed. Studies were selected based on the following criteria:

- 30
- Randomized controlled trial;
 - Published after May 2017;
 - mechanical ventilated patients with ARDS were included;
 - studies focusing on ARDS patients with COVID-19 were excluded;
 - treatment with corticosteroids was compared with placebo, no or other use of
- 35
- corticosteroids (corticosteroids were defined as methylprednisolone, prednisolone, dexamethasone, hydrocortisone, prednisone);
 - effects on mortality, quality of life, duration of mechanical ventilation, length of stay, ICU-acquired weakness or secondary infections were considered as an outcome measure.
- 40

Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one additional study was included.

45 Results

In total, one systematic review and one additional RCT were 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.

50 **Summary of literature**

Description of studies

Richtlijn Acute Respiratory Distress Syndrome
Autorisatie fase december 2023

Mammen (2020) performed a meta-analysis regarding the efficacy of treatment with corticosteroids versus placebo or standard treatment (no glucocorticoid use) in patients with ARDS receiving mechanical ventilation. A systematic search was performed in February 2020 using MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and CINHAL.

- 5 Participants were patients with acute respiratory distress syndrome of any cause. Age of participants was not specified, but most patients were over 50 years old. A total of seven RCTs was included. Some studies were assessed as low risk of bias (Meduri, 2007; Steinberg, 2006; Tongyo, 2016; Villar, 2020 (for mortality)) and some as high risk of bias (Liu, 2012; Rezk, 2013; Villar, 2020; Zhao, 2014). Sensitivity analyses were performed for different
- 10 corticosteroids and by excluding studies with high risk of bias. Results of sensitivity analysis by excluding studies with high risk of bias were robust and consistent. Six RCTs (Liu, 2012; Meduri, 2007; Rezk, 2013; Steinberg, 2006; Tongyoo, 2016; Villar, 2020) were included in the current review. One RCT (Zhao, 2014) did not fulfill the inclusion criteria of the current review and was excluded (reasons for exclusion are noted in the evidence table).
- 15 Meduri (2018) performed additional analysis to 28-day data of Steinberg (2006), being included in the review of Mammen (2020). In this study, 180 patients were randomised in an intervention group receiving methylprednisolone and a control group receiving placebo treatment. The risk of bias was unclear, as not all aspects of the used method were reported. There might be risk of bias due to allocation, lack of blinding and selective
- 20 outcome reporting. However, Mammen (2020) assessed the study of Steinberg (2006) as low risk of bias.

Table 1 shows brief characteristics of RCTs included in the current summary of literature.

Tabel 1: Characteristics of included RCTs

Study	Start of treatment since diagnosis ARDS	Type and dose of steroid	Duration and phase-out schedule	ARDS etiology	Remarks
Liu 2006	<72 hrs.	Hydrocortison, 3 times a day 100mg	Duration: 7 days no phase out schedule	Unclear	Unknown whether lung protective ventilation.
Meduri 2006	<72 hrs.	Methylprednisolon 1mg/kg day 1-14	Duration: 28 days Phase out schedule: 0,5mg/kg day 15-21 0,25mg/kg day 22-25 0,125mg/kg day 26-28	75% sepsis and pneumonia	Not all lung protective ventilation, switch in beginning of inclusion to lung protective ventilation
Steinberg 2006	>7 days	Methylprednisolon 0,5mg/kg 4 times a day 1-14	Duration: 28 days Phase out schedule:	Differs: Trauma, sepsis, pneumonia	Lung protective ventilation if inclusion after 2000

Study	Start of treatment since diagnosis ARDS	Type and dose of steroid	Duration and phase-out schedule	ARDS etiology	Remarks
			0,5mg/kg 2times a day 15-21 Tapering day 22-28		
Rezk 2013	<48 hrs.	Methylprednisolon 1mg/kg day 1-14	Duration 28 days Phase out schedule 0,5mg/kg day 15-21 0,25mg/kg day 22-25 0,125mg/kg day 26-28	Unclear	Unclear if ventilation was lung protective
Tongyoo 2016	Day 1	Hydrocortison 4times per day 50mg	Duration: 7 days in total No phase out schedule	severe sepsis/septic shock	PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg
Meduri 2018	<6 days	Methylprednisolon 1mg/kg day 1-14	Duration: 28 days Phase out schedule: 0,5mg/kg day 15-21 0,25mg/kg day 22-25 0,125mg/kg day 26-28	Unclear	Unclear if ventilation was lung protective. Start tapering earlier if extubation <14 day.
	>7 days	Methylprednisolon 2mg/kg day 1-14	Duration 31 days Phase out schedule: 1mg/kg day 15-21 0,5mg/kg day 22-25 0,25mg/kg day 26-28 0,125mg/kg day 29-31	Unclear	
Villar 2020	24-30 hrs.	Dexamethason 20mg day 1-5	Duration 10 days Phase out schedule:	75% sepsis and pneumonia	No placebo (comparison with usual care)

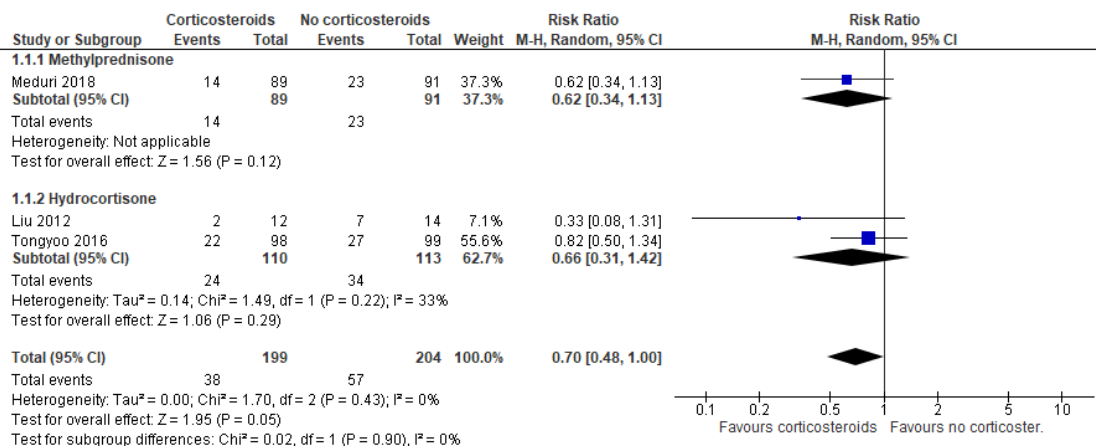
Study	Start of treatment since diagnosis ARDS	Type and dose of steroid	Duration and phase-out schedule	ARDS etiology	Remarks
			10mg D6-10		Stop steroid in case of extubation

PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg unless otherwise stated.

Results

28-day mortality

- 5 Meduri (2018) and two RCTs (Liu, 2020; Tongyoo, 2016) included in Mammen (2020) reported 28-day mortality in mechanical ventilated patients. A total of 38 out of 199 (19%) patients treated with corticosteroids died compared to 57 out of 204 (27.9%) patients in the control group (RR 0.70; 95% CI 0.48 to 1.00, see figure 1). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with corticosteroids. Note that differences were also
- 10 considered as clinically relevant for each individual agent (Methylprednisolone RR 0.62, 95%CI 0.34 to 1.13; Hydrocortisone RR 0.66, 95%CI 0.31 to 1.42).



15 **Figure 1: meta-analysis of 28-day mortality**

60-day Mortality

- Three RCTs (Steinberg, 2006; Tongyoo, 2016; Villar, 2020) included in Mammen (2020) reported 60-day mortality in mechanical ventilated patients. A total of 89 out of 326 patients (27.3%) treated with corticosteroids died compared to 116 out of 328 (35.4%) patients in the control group (RR 0.79; 95%CI 0.57 to 1.09, see figure 2). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with corticosteroids.
- Note that effects differed per agent. Hydrocortisone (RR 0.86; 95%CI 0.60 to 1.23) and Dexamethasone (RR 0.58; 95%CI 0.39 to 0.85) did show clinically relevant effects, but
- 25 Methylprednisolone (RR 1.02; 95%CI 0.65 to 1.62) did not.

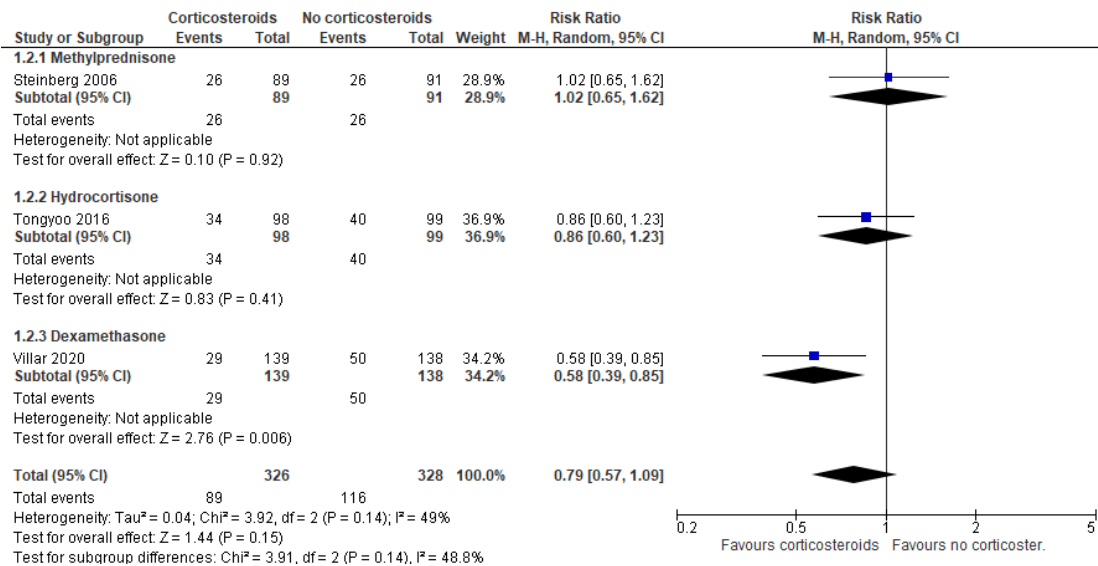


Figure 2: meta-analysis of 60-day mortality

5 Hospital mortality

One RCT (Villar, 2020) included in Mammen (2020) reported ICU- mortality in mechanical ventilated patients. A total of 33 out of 139 (23.7%) patients died in the hospital compared to 50 out of 138 patients (36.2%) in the control group (RR 0.66; 95% CI 0.45 to 0.95). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with corticosteroids (Dexamethasone).

10

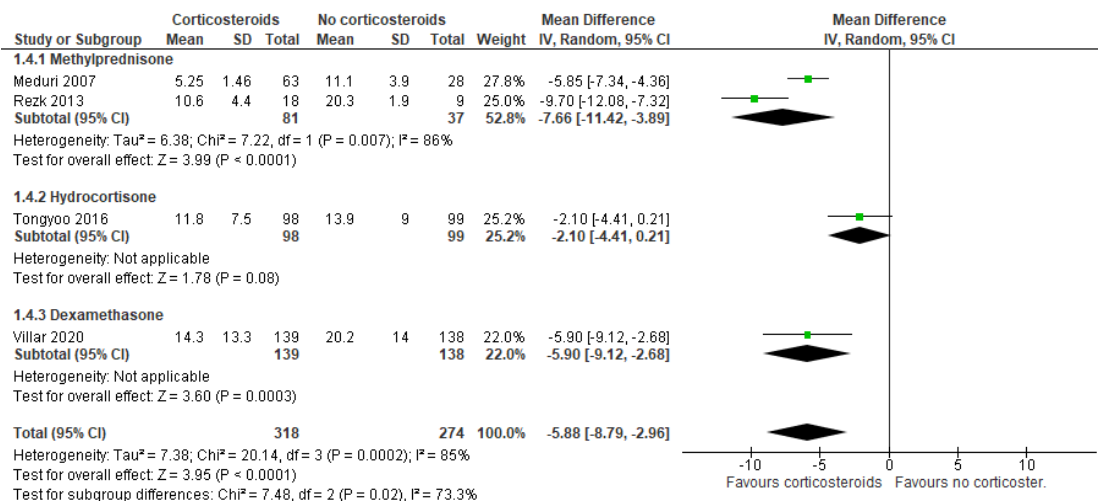
Quality of life

No studies reporting quality of life and meeting the inclusion criteria were found.

Duration of ventilation

15 Four RCTs (Meduri, 2007; Rezk, 2013; Tongyoo, 2016; Villar, 2020) included in Mammen (2020) reported duration of mechanical ventilation. The duration of mechanical ventilation was shorter in patients treated with corticosteroids compared to the control group (MD - 5.88; 95% CI -8.79 to -2.96 days, figure 3). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with corticosteroids. Note that differences were also considered as clinically relevant for each individual agent (Methylprednisolone MD -7.66, 95%CI -11.42 to -3.89; Hydrocortisone MD -2.10, 95%CI -4.41 to 0.21; Dexamethasone MD -5.90, 95%CI -9.12 to -2.68).

20



25

Figure 3: meta-analysis of duration of ventilation (data from Mammen, 2020)

Length of stay

Although not reported in the systematic review of Mammen (2020), Meduri (2007) reported length of ICU-stay and length of hospital-stay. The median ICU stay in patients treated with corticosteroids was 7 days (IQR 6 to 12) versus 14.5 days (IQR 9 to 20.5) in the control group. The median length of hospital stay was 13 days (IQR 8 to 21) versus 14.5 days (IQR 9 to 20.5) in the control group. These are clinically relevant differences in favour of treatment with corticosteroids (Methylprednisolone).

ICU-acquired weakness

Two RCTs (Meduri, 2007; Steinberg, 2006) included in Mammen (2020) reported neuromuscular weakness. A total of 30 out of 151 (19.9%) patients treated with corticosteroids (Methylprednisolone) developed neuromuscular weakness compared to 22 out of 119 (18.5%) patients in the control group (RR 1.30; 95% CI 0.80 to 2.11). This is a clinically relevant difference in favour of the control group.

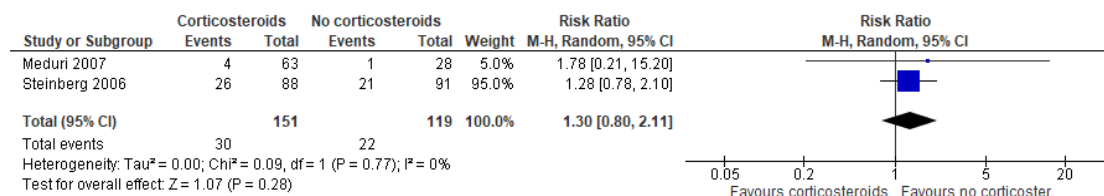


Figure 4: meta-analysis of muscular weakness (Mammen, 2020)

Secondary infections

Although not reported in Mammen (2020), Steinberg (2006) and Meduri (2007) reported the number of patients with infections. A total of 30 out of 152 (19.7%) treated with corticosteroids had secondary infections compared to 38 out of 119 (31.9%) patients in the control group (RR 0.65; 95%CI 0.43 to 0.98). This difference is clinically relevant in favour of treatment with corticosteroids (Methylprednisone).

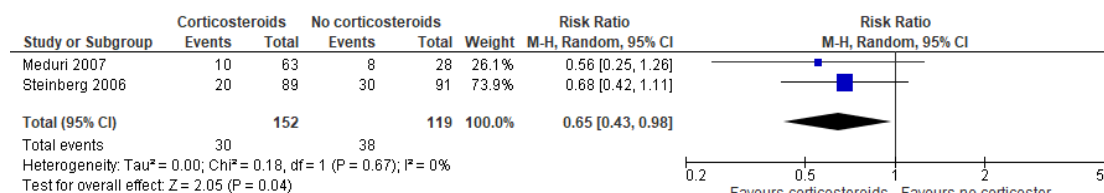


Figure 5: meta-analysis of number of patients with infections

Level of evidence of the literature

28- day mortality

The level of evidence regarding the outcome measure 28-day mortality started at high and was downgraded to low level, because of small number of events and confidence intervals crossing the threshold for clinical relevance (imprecision, two levels).

60-day mortality

The level of evidence regarding the outcome measure 60-day mortality started at high and was downgraded to low level, because of small number of events and confidence intervals crossing the threshold for clinical relevance (imprecision, two levels).

In-hospital mortality

The level of evidence regarding the outcome measure hospital- mortality started at high and was downgraded to low level, because of small number of events and confidence intervals crossing the threshold for clinical relevance (imprecision, two levels).

5 Quality of life

Level of evidence could not be graded as no studies reporting quality of life and meeting the inclusion criteria were found.

Duration of mechanical ventilation

- 10 The level of evidence regarding the outcome measure, duration of mechanical ventilation started at high and was downgraded to low level for Hydrocortisone because of small number of patients and confidence intervals crossing the threshold for clinical relevance (imprecision, two levels) and downgraded to very low level for Methylprednisone and Dexamethasone because of lack of blinding (risk of bias, one level) and small number of patients (imprecision, two levels).
- 15

Length of stay

- 20 The level of evidence regarding the outcome measure length of stay started at high and was downgraded to low level, because only one study with small number of participants was included and confidence interval of difference was not reported (imprecision, two levels).

ICU-acquired weakness (neuromuscular weakness)

- 25 The level of evidence regarding the outcome measure neuromuscular weakness started at high and was downgraded to low level, because of small numbers of events and confidence intervals crossing the threshold for clinical relevance (imprecision, two levels).

Secondary infections

- 30 The level of evidence regarding the outcome measure secondary infections started at high and was downgraded to low level, because of small number of events and confidence interval crossing the threshold for clinical relevance (imprecision, two levels).

Conclusions

Mortality

low GRADE	<p>Treatment with corticosteroids (Methylprednisolone or Hydrocortisone) may result in lower 28-day mortality compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS.</p> <p><i>Source Methylprednisolone: Meduri, 2018</i> <i>Source Hydrocortisone: Mammen, 2020 (Liu, 2012; Tongyoo, 2018)</i></p>
------------------	---

low GRADE	<p>Treatment with corticosteroids (Methylprednisolone) may result in little to no difference in 60-day mortality compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS.</p> <p><i>Source: Mammen, 2020 (Steinberg, 2006)</i></p>
------------------	--

35

low GRADE	<p>Treatment with corticosteroids (Hydrocortisone) may result in lower 60-day mortality compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS.</p> <p><i>Source: Mammen, 2020 (Tongyoo, 2016)</i></p>
------------------	---

low GRADE	Treatment with corticosteroids (Dexamethasone) may result in lower 60-day and hospital-mortality compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS. <i>Source: Mammen, 2020 (Villar, 2020)</i>
------------------	---

Quality of life

- GRADE	No conclusion could be drawn regarding the effect of corticosteroids on quality of life in mechanical ventilated patients with ARDS as no studies reporting quality of life and meeting the inclusion criteria were found.
----------------	--

5 Duration of mechanical ventilation

low GRADE	Treatment with corticosteroids (Hydrocortisone) may reduce duration of mechanical ventilation compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS. <i>Source Hydrocortisone: Mammen, 2020 (Tongyoo, 2016)</i>
------------------	--

very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with corticosteroids (Methylprednisone or Dexamethasone) on the duration of mechanical ventilation in mechanical ventilated patients with ARDS. <i>Source Methylprednisone: Mammen, 2020 (Meduri, 2007; Rezk, 2013)</i> <i>Source Dexamethasone: Mammen, 2020 (Villar, 2020)</i>
-----------------------	---

Length of stay (hospital/ICU)

low GRADE	Treatment with corticosteroids (Methylprednisolone) may reduce length of hospital/ICU-stay compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS. <i>Source: Mammen, 2020 (Meduri, 2007)</i>
------------------	---

10 ICU-acquired neuromuscular weakness

low GRADE	Treatment with corticosteroids (Methylprednisolone) may result in increased neuromuscular weakness compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS. <i>Source: Mammen, 2020 (Meduri, 2007; Steinberg 2006)</i>
------------------	---

Secondary infections

low GRADE	Treatment with corticosteroids (Methylprednisolone) may result in lower numbers of infections compared to no treatment with corticosteroids in mechanical ventilated patients with ARDS. <i>Source: Mammen, 2020 (Meduri, 2007; Steinberg 2006)</i>
------------------	--

15 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Er is een literatuuranalyse verricht naar de effectiviteit van de toediening van corticosteroiden bij patiënten met ARDS die worden beademd. Voor de cruciale

Richtlijn Acute Respiratory Distress Syndrome

Autorisatie fase december 2023

uitkomstmaat mortaliteit kan worden gezegd dat gebruik van Methylprednisolon de 28-daagse mortaliteit lijkt te verminderen, maar niet de 60-daagse mortaliteit. Bij gebruik van Hydrocortison lijken zowel de 28-daagse als 60-daagse mortaliteit te verminderen. Gebruik van Dexamethason lijkt te resulteren in een lagere 60-daagse en ziekenhuis mortaliteit.

5 Merk op dat de middelen niet ten opzichte van elkaar zijn vergeleken en er daarom geen conclusies getrokken kunnen worden over de prestaties van de middelen ten opzichte van elkaar.

10 De totale bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is laag, doordat de studies zijn uitgevoerd in kleine patiëntengroepen. Voor belangrijke, maar niet cruciale uitkomstmaten is de bewijskracht ook laag, of zelfs zeer laag. De duur van beademing lijkt te verkorten bij gebruik van Hydrocortison, maar het effect op de duur van beademing is onzeker bij gebruik van Methylprednisolon en Dexamethason. Het gebruik van Methylprednisolon lijkt de duur van IC en ziekenhuisverblijf te verkorten, tevens lijken er bij gebruik van dit middel minder secundaire infecties voor te komen. Wel lijkt er vaker neuromusculaire zwakte te ontstaan
15 bij het gebruik van Methylprednisolon. De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is laag tot zeer laag.

20 Uit bovenstaande bevindingen met zwakke bewijskracht kunnen geen harde conclusies getrokken worden, onder andere vanwege de heterogeniteit van de onderzochte steroïden en de verschillen in dosering. Echter, ongeacht welk steroïd of welke dosering wordt gebruikt lijkt er een effect te bestaan. Hierbij kunnen de volgende opmerkingen worden gemaakt:

- 1) Bij niet alle studies is verduidelijkt wat de ernst van de ARDS is, al zijn de meeste inclusies gedaan bij matig-ernstige ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <200 mmHg).
- 25 2) Bij de literatuursearch is ervoor gekozen om alleen artikelen gepubliceerd na 2000 te gebruiken (na uitkomen van de ARDS-netwerk studie, oftewel sinds de start van longprotectieve beademing, met lage teugvolumes en plateau drukken <30 cmH₂O). Desondanks is het niet altijd duidelijk of alle patiënten in de beschreven studies longprotectief werden beademd. De werkgroep is van mening dat de manier van ventilatie geen afbreuk doet aan het gevonden effect van de steroïden.
- 30 3) De meeste studies zijn verricht bij patiënten met een infectieuze oorzaak van ARDS (sepsis en pneumonie). Daardoor kan de werkgroep met name uitspraken doen over ARDS met een infectieuze etiologie, omdat daar het voordeel van corticosteroïden gebruik (lage bewijskracht) is aangetoond. Voor patiënten met een andere etiologie is het starten van corticosteroïden ook te overwegen; uit de beschreven studies komt namelijk niet duidelijk naar voren of de etiologie van invloed is op de werkzaamheid van steroïden bij ARDS.
- 35 4) In de meeste studies wordt er na 24 uur gestart met corticosteroïden, omdat het stellen van de syndroomdiagnose ARDS, met onderliggende etiologie, enige tijd behoeft en er in studieverband tijd nodig is voor het verkrijgen van informed consent. Over de vlot opknappende patiënt (<24 uur) en de patiënt met milde ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mmHg) kunnen vanuit deze literatuursearch geen duidelijke aanbevelingen gedaan worden met betrekking tot steroïden gebruik, maar de werkgroep is van mening dat steroïden in deze groep geen meerwaarde hebben.
- 40
- 45

Voorts zijn de gebruikte doseringen ten opzichte van elkaar verschillend in de beschreven studies, evenals de starttijd, duur van behandeling en gebruikte middelen. In de literatuur is het effect van methylprednisolon en dexamethason het grootste vanwege de grootte van de studies en onze aanbeveling is dan ook een van deze middelen te gebruiken. Indien er reeds
50 vanwege een septische shock is gestart met hydrocortison, dan lijkt het niet zinvol nog van corticosteroïd te wisselen. In de meeste studies waarin een voordeel voor het gebruik van

5 steroïden werd gevonden, werd binnen 24-72 uur na verdenking op de diagnose ARDS gestart met de behandeling. In de studie van Steinberg, die geen effect liet zien van Methylprednisolon op de 60 dagen mortaliteit werd pas na 7 dagen gestart met Methylprednisolon. De werkgroep adviseert om te zorgen voor een vroege herkenning van de syndroomdiagnose ARDS en binnen 24-72 uur te starten met steroïden.

 De werkgroep kan geen advies geven welk steroid beter is dan de ander, omdat deze niet onderling vergeleken zijn.

 Indien gekozen wordt voor toediening van methylprednisolon, adviseert de werkgroep een dosering van 1mg/kg ideaal lichaamsgewicht volgens het Meduri schema.

10 De literatuur geeft niet goed aan of steroïden gedoseerd moeten worden op actueel of ideaal lichaamsgewicht. Aan de hand van farmacologische overwegingen (Czock 2005) en expert opinion van apothekers en immunologen, lijkt doseren op ideaal lichaamsgewicht bij met name adipeuze patiënten een logische keuze bij methylprednisolon, omdat in deze patiëntencategorie de T1/2 lijkt toegenomen met een afgenomen klaring. Het

15 distributievolume is gerelateerd aan het ideale lichaamsgewicht, hetgeen de suggestie geeft dat methylprednisolon niet opgenomen wordt in het vetweefsel. De werkgroep adviseert om te kiezen voor dosering op basis van het ideaal lichaamsgewicht bij methylprednisolon, zeker bij adipeuze patiënten.

 Ideaal lichaamsgewicht is voor mannen $50 + [0,91 \times (\text{lengte in cm} - 154,4)]$ en voor vrouwen is het $45,5 + [0,91 \times (\text{lengte in cm} - 152,4)]$.

20 Een equivalente dosis hydrocortison is ongeveer 300 mg hydrocortison per dag, deze wordt gedoseerd onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De beschreven studies zijn echter verricht met doseringen vanaf 200mg gedurende 7 dagen en lieten een positief effect zien op de mortaliteit en beademingsduur bij patiënten met ARDS. De studie van Villar start met 20mg

25 dexamethason. Dat is in vergelijking met methylprednisolon per kg ideaal lichaamsgewicht ongeveer de dubbele dosering.

 Als de patiënt na 7 dagen respiratoir niet verbetert aan de beademing, met een aanhoudend klinisch en/of radiologisch beeld van ARDS conform de Berlin criteria, kan men spreken van een “non-resolving” ARDS. Een nieuwe kuur met steroïden valt dan te overwegen, de

30 evidence voor verbetering van de survival is echter marginaal. De literatuur die er is adviseert om dan een hogere dosering methylprednisolon van 2mg/kg ideaal lichaamsgewicht te geven. Let wel dat het belangrijk is om bij een “non-resolving” ARDS, diagnostiek te verrichten naar de onderhoudende factor waardoor de ARDS niet opknapt, voorafgaande aan hervatten/starten van steroïden (zie module ‘Diagnostiek ARDS’).

35 De werkgroep adviseert om bij het gebruik van methylprednisolon het afbouwschema volgens Meduri (2018) te gebruiken en bij dexamethason de afbouw volgens de studie van Villar (2020), omdat na staken van steroïden de inflammatie kan terugkeren (zie tabel 2). Mocht de patiënt onder corticosteroïden worden ge-extubeerd vanwege snelle respiratoire verbetering dan kan men overwegen de steroïden versneld af te bouwen.

40

Tabel 2: Steroïd-(afbouw)schema's

Dexamethason (Villar 2020)	Afbouwschema:
20mg dag 1-5	10mg dag 6-10
Methylprednisolon (Meduri 2018)	Afbouwschema mg/kg IBW
1mg/kg dag 1-14	0,5mg/kg dag 15-21
	0,25mg/kg dag 22-25
	0,125mg/kg dag 26-28

Methylprednisolon (Meduri 2018) bij late start en/of “non-resolving” ARDS	Afbouwschema:
2mg/kg dag 1-14	1mg/kg dag 15-21 0,5mg/kg dag 22-25 0,25mg/kg dag 26-28 0,125mg/kg dag 29-31

Complicaties:

De angst voor infecties lijkt ongegrond; er lijken zelfs minder nieuwe infecties op te treden bij het gebruik van corticosteroiden. Ten aanzien van de ICU-acquired weakness is de werkgroep van mening dat deze bijwerking niet alleen toe te schrijven is aan het gebruik van corticosteroiden, maar ook aan andere behandelstrategieën en de mogelijk aanwezige infectie.

Op andere bijwerkingen van corticosteroiden is niet ingegaan in de literatuursamenvatting. Het effect van corticosteroiden op het voorkomen van hyperglycemiën zou nog relevant kunnen zijn. Deze bijwerking wordt echter niet gerapporteerd in de besproken studies. De werkgroep is daarbij van mening dat hyperglycemie met behulp van insuline adequaat kan worden bestreden en geen ernstige belemmering is voor het gebruik van steroïden. De bijwerkingen van corticosteroiden lijken dus beperkt te blijven tot ICU acquired weakness.

15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten heeft het gebruik van steroïden voornamelijk voordelen met een mogelijk lagere mortaliteit, kortere beademingsduur en IC-verblijf, met wel als belangrijke bijwerking ICU acquired weakness. Dit kan voor sommigen ernstig invaliderend zijn maar is met behulp van revalidatie wel (ten dele) reversibel. Het is daarom belangrijk dat de revalidatie al op de IC gestart wordt ([zie de richtlijn Nazorg en revalidatie voor Intensive Care patiënten](#)). De werkgroep is van mening dat de voordelen van de toediening van corticosteroiden voor de patiënt groter zijn dan de nadelen.

Kosten (middelenbeslag)

25 De kosten van behandeling met corticosteroiden zijn enkel de kosten voor het geneesmiddel, dit zal variëren van 2,50-35 euro per dag afhankelijk van het voorgeschreven middel met een maximale loopduur van enkele weken. Aangezien het middel mogelijk voor een korter IC- en ziekenhuisverblijf zorgt (en daarmee afname van IC behandeldag kosten) zal dit opwegen tegen de kosten van het medicijn. Wel kan de toename van ICU-acquired weakness zorgen voor kosten ten behoeve van revalidatie na de ziekenhuisopname, de exacte kosten hiervan zijn de werkgroep niet bekend.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

35 Corticosteroiden kunnen zonder aanpassingen aan de dagelijkse zorg worden toegevoegd en hebben dus geen implementatie nodig. Op de meeste afdelingen is het gebruik van corticosteroiden voor de behandeling van sepsis al volledig geïntegreerd

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

40 Vroeg starten met steroïden (binnen 24-72 uur bij ARDS (PaO₂/FiO₂-ratio < 200 mmHg) kan leiden tot reductie in mortaliteit en beademingsduur/dagen, ook bij een infectieuze etiologie van de ARDS. Het snel identificeren van het onderliggend ziektebeeld van ARDS is derhalve

van belang (zie hoofdstuk Diagnostiek van ARDS). De steroïden leiden niet tot toename van infectieuze complicaties. De ICU-acquired weakness die optreedt is waarschijnlijk eerder multifactorieel bepaald, dan alleen toe te schrijven aan het effect van de steroïden. De werkgroep is derhalve van mening dat de voordelen van de behandeling opwegen tegen de bijwerkingen die de patiënt kan ervaren. Bovendien verwacht de werkgroep dat de behandeling met corticosteroiden zeker niet leidt tot significante stijgende zorgkosten (eerder afname door minder beademingsdagen) of problemen met de implementatie van vroege toediening van corticosteroiden.

De werkgroep kan geen harde aanbeveling doen naar het te gebruiken type corticosteroid maar adviseert of te starten met methylprednisolon 1 mg/kg ideaal lichaamsgewicht, danwel 20 mg dexamethason, omdat deze middelen in de grotere studies onderzocht zijn.

De werkgroep adviseert om als reeds gestart is met hydrocortison, in het kader van sepsis, dit minimaal 7 dagen te continueren in het geval van ARDS met een PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg en niet te veranderen van steroid.

Overweeg bij een patiënt met ARDS (PaO₂/FiO₂ <200 mmHg) binnen 24-72 uur te starten met methylprednisolon 1 mg/kg ideaal lichaamsgewicht, danwel 20 mg dexamethason.

Overweeg als reeds gestart is met hydrocortison in het kader van septische shock, de behandeling met hydrocortison minimaal 7 dagen te continueren in het geval van ARDS met een PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg en wissel niet van corticosteroid.

Gebruik vervolgens het volgende (afbouw)schema:

	Methylprednisolon	Dexamethason	Hydrocortison
Dosering	1mg/kg IBW dag1-14 0,5mg/kg D15-21 0,25mg/kg D22-25 0,125mg/kg D26-28	20mg D1-5 10mg D6-10	7 dagen 200mg

Literatuur

Czock, D., Keller, F., Rasche, F.M., Haussler, U. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clinical Pharmacokinet.*, 44(1): 61-98.

Liu, L., Li, J., Huang, Y. Z., Liu, S. Q., Yang, C. S., Guo, F. M., ... & Yang, Y. (2012). The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua nei ke za zhi*, 51(8), 599-603.

Mammen, M. J., Aryal, K., Alhazzani, W., & Alexander, P. E. (2020). Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Polish archives of internal medicine*.

- Meduri, G. U., Bridges, L., Siemieniuk, R. A., & Kocak, M. (2018). An exploratory reanalysis of the randomized trial on efficacy of corticosteroids as rescue therapy for the late phase of acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 46(6), 884-891.
- 5 Meduri, G. U., Golden, E., Freire, A. X., Taylor, E., Zaman, M., Carson, S. J., ... & Umberger, R. (2007). Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*, 131(4), 954-963.
- Rezk, N. A., & Ibrahim, A. M. (2013). Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(1), 167-172.
- 10 Steinberg e.a.; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. (2006). Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 354(16), 1671-1684.
- Sun, S., Liu, D., Zhang, H., Zhang, X., & Wan, B. (2019). Effect of different doses and time-courses of corticosteroid treatment in patients with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(6), 4637-4644.
- 15 Tongyoo, S., Permpikul, C., Mongkolpun, W., Vattanavanit, V., Udompanturak, S., Kocak, M., & Meduri, G. U. (2016). Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Critical Care*, 20(1), 1-11.
- 20 Villar, J., Ferrando, C., Martínez, D., Ambrós, A., Muñoz, T., Soler, J. A., ... & Soro, M. (2020). Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3), 267-276.
- 25 Zhao, W. B., Sheng-xia, W. A. N., De-fang, G. U., & Bin, S. H. I. (2014). Therapeutic effect of glucocorticoid inhalation for pulmonary fibrosis in ARDS patients. *Jie Fang Jun Yi Xue Za Zhi*, 39(9), 741.

Bijlagen bij Module Immunomodulatie- corticosteroiden

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen				
<p>Overweeg bij een patiënt met ARDS (PaO₂/FiO₂ <200 mmHg) binnen 24-72 uur te starten met methylprednisolon 1 mg/kg ideaal lichaamsgewicht, danwel 20 mg dexamethason</p> <p>Overweeg als reeds gestart is met hydrocortison in het kader van septische shock, de behandeling met hydrocortison minimaal 7 dagen te continueren in het geval van ARDS met een PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg en wissel niet van corticosteroïd. Gebruik vervolgens het volgende (afbouw)schema:</p> <table border="1" data-bbox="103 1114 566 1222"> <tr> <td data-bbox="103 1114 208 1222"></td> <td data-bbox="208 1114 338 1222">Methylprednisolon</td> <td data-bbox="338 1114 450 1222">Dexamethason</td> <td data-bbox="450 1114 566 1222">Hydrocortison</td> </tr> </table>		Methylprednisolon	Dexamethason	Hydrocortison	<1 jaar	Minimale kosten voor het gebruik van steroïden. Mogelijk kosten voor revalidatie die zullen wegvallen door kortere IC opname duur	Corticosteroïden worden al gebruikt op de IC, men dient het ARDS-beademingsprotocol aan te passen en hier het gebruik van corticosteroïden in te verwerken.	Geen	Eventueel aanpassing ARDS-protocol	Intensivisten en IC-verpleegkundigen (NVIC en V&VN)	
	Methylprednisolon	Dexamethason	Hydrocortison								

Aanbeveling				Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Doser ing	1mg/kg IBW dag1-14	20mg D1-5 10mg D6-10	7 dagen 200mg							
	0,5mg/k g D15- 21									
	0,25mg/ kg D22- 25									
	0,125m g/kg D26-28									

Evidence tables

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Mammen, 2020</p> <p>[individual study characteristics deduced from [1st author, year of publication]]</p> <p>PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to February 2020</i></p> <p>A: Steinberg, 2006 B: Meduri, 2007 C: Liu, 2013 D: Rezk, 2013 E: Zhao, 2014 F: Tongyoo, 2016 G: Villar, 2020</p> <p><u>Study design:</u> All: Parrelel group RCTs</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: multicenter, united states B: multicenter, united states C: single-center, China D: single-center, Kuwait E: single-center, China F: single-center, Thailand G: multicenter, Spain</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p>	<p>Inclusion criteria SR: - parallel-group RCTs - ARDS of any course - compared corticosteroid therapy versus - reporting at least one of the following outcomes: all-cause mortality, duration of mechanical ventilation, length of hospital stay, ventilator-free days, adverse effects and complications of corticosteroid use</p> <p>Exclusion criteria SR: no exclusion criteria reported</p> <p><i>7 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N (I, C)</u> A: 108 (89,91) B: Randomized: 91 (63,28) Per protocol analysis: 79 (55,24)</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>A: After at least 7 days after the diagnosis of ARDS Intravenous methylprednisolone sodium succinate (methylprednisolone) diluted in 50 ml of 5% dextrose in water. A single dose of 2 mg of methylprednisolone per 1 kg of predicted body weight was followed by a dose of 0.5 mg per 1 kg of predicted body weight every 6 hrs for 14 days, a dose of 0.5 mg per 1 kg of predicted body weight every 12 hrs for 7 days, and then the dose was tapered. The study drug was tapered over 4 days if 21 days of treatment had been completed and the patient was unable to breathe</p>	<p>Describe control:</p> <p>A: placebo (50 ml of 5% dextrose in water), 50 ml of 5% dextrose in water at a dose of 0.5 mg/kg B: 240 ml of normal saline administered daily as infusion at a rate of 10 ml/h C: "normal saline; 0.9% IV 100 mg 3 times a day for 7 days" D: normal saline administered in the same manner as methylprednisolone E: "ARDS management algorithm according to the 2006 Chinese Society for Critical Care Medicine Guidelines" F: a comparable volume of normal saline on the same time schedule G: continued routine Intensive Care; Patients in both groups were ventilated with lung-protective mechanical ventilation.</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: Patients followed until they died; discharged home when started to breathe without assistance or on day 180, whichever came first. B: Up to 28 days C: Unclear D: Up to 28 days E: Unclear F: 60 days G: 60 days</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p> <p>The loss to follow-up was rare: 6 trials (85.7%) had a near-complete follow-up with loss that was deemed not biasing, and only 1 study had the attrition rate greater than 5%. Worst-case</p>	<p><u>All cause mortality</u> A: 60-day mortality B: ICU-mortality C: 28-day mortality D: 14-day mortality E: Unclear F: 60-day mortality (28-day mortality also available in individual article) G: hospital mortality (ICU mortality and 60-day mortality also available in individual article)</p> <p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 1.02 (0.65 to 1.62) B: 0,56 (0.30 to 1.03) C: 0.33 (0.08 to 1.31) D: 0.08 (0.00 to 1.32) E: 0.84 (0.43 to 1.61) F: 0.86 (0.60 to 1.23) G: 0.66 (0.45 to 0.95)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.75 [95% CI 0.59 to 0.95] favoring corticosteroid treatment</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Brief description of author's conclusion: the early use of systemic corticosteroids in patients with ARDS may improve mortality, shorten the duration of mechanical ventilation</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading:</p> <p>All-cause mortality: Moderate (Optimal information size (n=300 events for a dichotomous outcome) was not reached (n=270). Therefore, we downgraded one level; Sensitivity analysis reveals results were robust and consistent with the removal of high-risk</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>A: Funding: non-profit, Col: not reported in review</p> <p>B: Funding: non-profit, Col: not reported in review</p> <p>C: Funding: non-profit, Col: not reported in review</p> <p>D: Funding: non-profit, Col: not reported in review</p> <p>E: Funding: uncertain, Col: not reported in review/</p> <p>F: Funding: non-profit, Col: not reported in review</p> <p>G: Funding: non-profit, Col: not reported in review</p>	<p>C: 26 (12,14) D: 27 (18,9) E: 53 (24,19) F: 197 (98,99) G: 277 (139,138)</p> <p><u>Age</u> all: typically over 50 years</p> <p><u>Sex</u> A: 54.4% Male B: 51.6% Male C: 73% Male D: 85.2% Male E: Unclear F: 51.5% Male G: 68.9% Male</p> <p>Groups comparable at baseline? not reported</p>	<p>without assistance for 48 hrs. Tapering occurred over a 2-day period if disseminated fungal infection or septic shock developed or the patient could breathe without assistance for 48 hrs.</p> <p>B: Within 72 hrs after the diagnosis of ARDS Corticosteroid methylprednisolone; a loading dose of 1 mg/kg, then infusion of 1 mg/kg/d from day 1 to day 14; 0.5 mg/kg/d on days 15 to 21; 0.25 mg/kg/d on days 22 to 25; then 0.125 mg/kg/d from days 26 to 28 (all administered in 240 ml of normal saline infused daily at a rate of 10 ml/h)</p> <p>C: Within 72 hrs after the diagnosis of ARDS: "hydrocortisone 100 mg IV 3 times a day for 7 days"</p> <p>D: Within 48 hrs after the diagnosis of ARDS Corticosteroid: methylprednisolone; a</p>		<p>and best-case plausible modeling assumptions about the outcomes of patients lost to follow-up were not needed.</p>	<p>Heterogeneity (I²): 22% ,</p> <p>Sub-analysis: Methylprednisolone (A,B,D) RR(95%CI): 0.67 (0.32 to 1.40) Hydrocortisone (C,F) RR (95%CI): 0.68 (0.30 to 1.52) Dexamethason (G) RR(95%CI): 0.66 (0.45 to 0.95) Inhaled budesonide (E) RR(95%CI): Individuele studie (A): RR(95%CI) 0.84 (0.43 to 1.61)</p> <p><u>Duration of mechanical ventilation</u> Mean difference (95%CI) B: -5.85 (-7.34 to -4.36) D: -9.70 (-12.08 to 7.32) E: -1.10 (-3.59 to 1.39) F: -2.10 (-4.45 to 0.25) G: -5.90 (-9.12 to -2.68)</p> <p>Pooled effect (random effects model):</p>	<p>studies, therefore, we did not rate down)</p> <p>mechanical ventilation duration: low Sensitivity analysis reveals results were robust and consistent with the removal of high-risk studies, therefore, we did not rate down; High I² and significant Cochran Q chi-square test warranted a double downgrade (point estimates varied widely. Sensitivity analysis with removal of high risk of bias studies showed reductions of heterogeneity to a moderate-high level but did not explain the heterogeneity; The Optimal information size is reached and the both boundaries of the 95% CI are on the side of benefit. Optimal information size is met. However, the number of studies was low</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>loading dose of 1 mg/kg, then infusion of 1 mg/kg/d from day 1 to day 14; 0.5 mg/kg/d on days 15 to 21; 0.25 mg/kg/d on days 22 to 25; then 0.125 mg/kg/d from day 26 to day 28</p> <p>E: Within uncertain time after the diagnosis of ARDS "inhaled budesonide 2 mg twice a day for 12 days alongside ARDS management algorithm according to the 2006 Chinese Society for Critical Care Medicine Guidelines"</p> <p>F: Within 12 hrs after the diagnosis of ARDS Hydrocortisone given daily as an intravenous bolus (50 mg in 10 ml of normal saline) every 6 hrs for 7 days</p> <p>G: Within 7 days after the onset of ARDS: Dexamethasone at a dose of 20 mg administered</p>			<p>MD: -4.93 [95% CI - 7.81 to -2.06] favoring corticosteroid treatment Heterogeneity (I²): 87%</p> <p><u>Length of stay:</u> not reported Individual study data of Meduri (2007) includes hospital stay and ICU stay</p> <p><u>Ventilator-free days up to day 28</u> <u>Mean difference (95%CI)</u> A: 4.40 (1.78 to 7.02) B: 7.80 (3.27 to 12.33) C:1.10 (-7.61 to 9.81) F: 2.30 (-0.45 to 5.05) G: 4.80 (2.57 to 7.03)</p> <p>Pooled effect (random effects model): MD:4.28 [95% CI 2.67 to 5.88] favoring control group Heterogeneity (I²): 21%</p> <p><u>Infections</u> The data on infections, where reported,</p>	<p>(driven largely by Villar (2020) and we judged that the 95% CI is wide enough to warrant a downgrade for imprecision.</p> <p>ventilator free-days: moderate Sensitivity analysis reveals results were robust and consistent with the removal of high-risk studies, therefore, we did not rate down; . High I² and significant Cochran Q chi-square test warranted a double downgrade (point estimates varied widely. Sensitivity analysis with removal of high risk of bias studies showed reductions of heterogeneity to a moderate-high level but did not explain the heterogeneity.</p> <p>Hyperglecemia: moderate Due to the low</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			intravenously once daily from day 1 to day 5, reduced to a dose of 10 mg once daily from day 6 to day 10			<p>were unclear and could not be pooled for meaningful interpretation.</p> <p><u>Adverse events:</u> <u>hyperglycemia</u> RR (95%CI) B: 1.11 (0.81 to 1.53) F: 1.19 (1.01 to 1.41) G: 1.07 (0.93 to 1.24)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR:1.12 [95% CI 1.01 to 1.24] favoring control group Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Adverse events:</u> <u>Neuromuscular weakness</u> RR (95%CI) A:1.28 (0.78 to 2.10) B 1.78 (0.21 to 15.20)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR:1.30 [95% CI 0.80 to 2.11] favoring control group Heterogeneity (I²): 0%</p>	<p>number of studies and sub-optimal reporting, we decided to downgrade one level.</p> <p>Neuromuscular weakness: very low Due to the low number of studies and sub-optimal reporting, we decided to downgrade one level. ; The confidence interval crossed harms and benefits; Optimal information size not reached and based on a small number of studies and small number of events</p> <p>Sensitivity analyses: All cause mortality: We conducted a sensitivity analysis by excluding studies at high risk of bias.16,17,20 The mortality benefit associated with the use of corticosteroids</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
							<p>was robust and consistent (RR, 0.77; 95% CI, 0.61–0.98; P = 0.03).</p> <p>Duration of mechanical ventilation: We performed a sensitivity analysis by excluding studies at high risk of bias,4,16,20 and the results were robust and consistent (MD, –4.09 days; 95% CI, –7.76 to –0.42; P = 0.03; I2 = 86%).</p> <p>Ventilator-free days: We conducted a sensitivity analysis by excluding a study at high risk of bias,4,17 and found the pooled estimate to be robust and consistent with an MD increase of 4.37 (95% CI, 1.69–7.04; P = 0.001).</p> <p>Remarks:</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
							<p>Zhao 2014 and Liu 2013: it is unclear whether all patients received mechanical ventilation as not stated in abstracts. Note that outcome related to mechanical ventilation was included. Articles are written in Chinese.</p> <p>Zhao 2014 will be excluded from the literature analyses as the intervention did not meet the inclusion criteria (budesonide)</p> <p>Additional individual study data: Meduri 2007: Median (IQR), days Length of ICU stay: I: 7 (6-12), n=63 C: 14.5 (7-20.5), n=28 p=0.007 Length of hospital stay: I: 13.0 (8-21), n=63 C: 20.5 (10.5-40.5), n=28 P=0.09 Number of new infections (7 days): I: 10 of 63 (15.9%)</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
							<p>C: 8 of 28 (28.6%)</p> <p>Tongyoo 2015: 28-day mortality: I: 22 of 98 C: 27 of 99</p> <p>Steinberg 2006: Number of patients with serious infections: I: 20 of 89 C: 30 of 91</p> <p>Villar 2020: 60-day mortality: I: 29 of 139 C: 50 of 138 ICU-mortality: I: 26 of 139 C: 43 of 138</p>

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

5

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Meduri, 2018	<p>Type of study: RCT (additional analyses on data of Steinberg 2006)</p> <p>Setting and country: Multicenter. Country not reported (see Steinberg 2006 in Mammen 2020)</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding: not reported, see Steinberg 2006 in Mammen 2020) Conflicts of interest: Dr. Meduri disclosed that this material is the result of work supported with the resources and use of facilities at the Memphis</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Not reported, see Steinberg 2006 in Mammen 2020)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported, see Steinberg 2006 in Mammen 2020)</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 89 Control: 91</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Not reported, see Steinberg 2006 in Mammen 2020)</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>methylprednisolone (2 mg/Kg/day)</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Placebo</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28-days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>28-day mortality:</u> I: 14 (15.7%) C: 23 (25.3%)</p>	<p>Re-analysis from Steinberg 2006, reported in SR of Mammen, 2020. 28-day mortality was not reported in Steinberg 2006</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
	Veterans Administration Medical Center. He disclosed off-label product use of prolonged methylprednisolone treatment in acute respiratory distress syndrome (ARDS). Dr. Siemieniuk disclosed off-label product use of corticosteroids for ARDS. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.	Groups comparable at baseline? Not reported, see Steinberg 2006 in Mammen 2020)					

Notes:

- 5 5. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
6. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
7. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
8. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

10 Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Meduri, 2018	From Steinberg 2006: Patients were randomly assigned with the use of permuted blocks to receive either intravenous methylprednisolone sodium succinate (methylprednisolone) diluted in 50 ml of 5 percent dextrose in water or placebo (50 ml of 5 percent dextrose in water), stratified according to hospital	Unclear (not reported in Steinberg 2006)	Unclear (not reported in Steinberg 2006)	Unclear (not reported in Steinberg 2006)	Unclear (not reported in Steinberg 2006)	Likely (explorative analysis, additional to original study)	unlikely	unlikely

8. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
9. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
10. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
- 10 Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
12. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
13. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are
- 15 kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Mamman, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

- 5 9. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
- 10 10. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
11. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
12. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
13. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
- 10 14. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
- 15 15. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
16. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
- 15 17. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

20

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Adhikari, 2004	Updated by Lewis 2019
Annane, 2017	More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Annane, 2016	Narrative review
Bourenne, 2018	Narrative review
Briegel, 2017	Narrative review
Claesson, 2016	Did not report search and study characteristics More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Duan, 2017	Wrong design (no RCT)
Edel, 2020	Broad review, including only one ARDS-study
Feldman, 2016	Appreciation of review
Festic, 2017	P: patients at risk for ARDS
Fujishima, 2020	Wrong design (no RCT)
Hasan, 2020	Covid-19 study
Hashimoto, 2017	More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Hussain, 2018	Narrative review
Kido, 2018	Wrong design (no RCT)
Lewis, 2019	Update by Mamman 2020
Matthay, 2017	Narrative review
Meduri, 2020	Did not report systematic search
Meduri, 2018	Did not report search, quality and study characteristics More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Meduri, 2016	Did not report systematic search More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Meduri, 2016	Narrative review
Silva, 2020	Narrative review
Singh, 2020	Covid-19 study
Sobhy, 2020	I: saline
Sun, 2019	No additional studies included compared with Mamman (2020), that met inclusion criteria
Tomazini, 2020	Covid-19 study
Tsai, 2020	Wrong design (no RCT)
Veronese, 2020	Covid-19 study
Villar, 2020	Already included in Mamman, 2020
Yang, 2017	More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Yang, 2020	Covid-19 study
Ye, 2020	Covid-19 study
Zayed, 2020	P: respiratory failure secondary to ARDS

Zhao, 2019	More recent review available, does not add studies meeting inclusion criteria
Zhou, 2020	P: influenza-related pneumonia

Literature search strategy

Algemene informatie

Database(s): Embase, Ovid/Medline	Datum: 7-12-2020
Periode: 2000-	Talen: nvt

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	300	64	316
RCTs	864	135	864
Observationele studies			
Overig			
Totaal			1245

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#19	#18 NOT #17 = RCT	864
#18	#13 AND #15	1064
#17	#12 AND #15 = SR	300
#16	#5 NOT #15	472
#15	#5 NOT #14	5150
#14	'coronavirus disease 2019'/exp	59321
#13	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2473968
#12	('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	553947
#11	#5 AND #10	4

No.	Query	Results
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4
#9	32186831 AND mammen	1
#8	32043986 AND tallet	1
#7	31334568 AND pritchard	1
#6	28938253 AND pastores	1
#5	#4 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	4227
#4	#3 NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR pediater*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	9588
#3	#1 AND #2	12652
#2	'corticosteroid'/de OR 'glucocorticoid'/exp/mj OR 'dexamethasone'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'adrecort':ti,ab,kw OR 'adrenocot':ti,ab,kw OR 'aeroseb dex':ti,ab,kw OR 'aeroseb-dex':ti,ab,kw OR 'aflucoson':ti,ab,kw OR 'aflucosone':ti,ab,kw OR 'alfalyl':ti,ab,kw OR 'anaflogistico':ti,ab,kw OR 'arcodexan':ti,ab,kw OR 'arcodexane':ti,ab,kw OR 'artrosone':ti,ab,kw OR 'azium':ti,ab,kw OR 'bidexol':ti,ab,kw OR 'calonat':ti,ab,kw OR 'cebedex':ti,ab,kw OR 'cetadexon':ti,ab,kw OR 'colofoam':ti,ab,kw OR 'corsona':ti,ab,kw OR 'cortastat':ti,ab,kw OR 'cortidex':ti,ab,kw OR 'cortidexason':ti,ab,kw OR 'cortidrona':ti,ab,kw OR 'cortidrone':ti,ab,kw OR 'cortisumman':ti,ab,kw OR 'dacortina fuerte':ti,ab,kw OR 'dacortine fuerte':ti,ab,kw OR 'dalalone':ti,ab,kw OR 'danasone':ti,ab,kw OR 'desone la':ti,ab,kw OR 'decacortin':ti,ab,kw OR 'decadeltosona':ti,ab,kw OR 'decadeltosone':ti,ab,kw OR 'decaderm':ti,ab,kw OR 'decadion':ti,ab,kw OR 'decadran':ti,ab,kw OR 'decadron':ti,ab,kw OR 'decadronal':ti,ab,kw OR 'decadrone':ti,ab,kw OR 'decaesadril':ti,ab,kw OR 'decaject':ti,ab,kw OR 'decamethasone':ti,ab,kw OR 'decasone':ti,ab,kw OR 'decaspray':ti,ab,kw OR 'decaesterolone':ti,ab,kw OR 'decdan':ti,ab,kw OR 'decilone':ti,ab,kw OR 'decilone forte':ti,ab,kw OR 'decofluor':ti,ab,kw OR 'dectancy':ti,ab,kw OR 'dekacort':ti,ab,kw OR 'delladec':ti,ab,kw OR 'deltafluoren':ti,ab,kw OR 'deltafluorene':ti,ab,kw OR 'dergramin':ti,ab,kw OR 'deronil':ti,ab,kw OR 'desacort':ti,ab,kw OR 'desacortone':ti,ab,kw OR 'desadrene':ti,ab,kw OR 'desalark':ti,ab,kw OR 'desameton':ti,ab,kw OR 'desametone':ti,ab,kw OR 'desigdron':ti,ab,kw OR 'dexa	902640

No.	Query	Results
	<p>cortisyl':ti,ab,kw OR 'dexa dabrosan':ti,ab,kw OR 'dexa korti':ti,ab,kw OR 'dexa scherosan':ti,ab,kw OR 'dexa scherozon':ti,ab,kw OR 'dexa scherozone':ti,ab,kw OR 'dexa-p':ti,ab,kw OR 'dexacen 4':ti,ab,kw OR 'dexachel':ti,ab,kw OR 'dexacort':ti,ab,kw OR 'dexacortal':ti,ab,kw OR 'dexacorten':ti,ab,kw OR 'dexacortin':ti,ab,kw OR 'dexacortisyl':ti,ab,kw OR 'dexadabroson':ti,ab,kw OR 'dexadecadrol':ti,ab,kw OR 'dexadrol':ti,ab,kw OR 'dexagel':ti,ab,kw OR 'dexagen':ti,ab,kw OR 'dexahelvacort':ti,ab,kw OR 'dexakorti':ti,ab,kw OR 'dexalien':ti,ab,kw OR 'dexalocal':ti,ab,kw OR 'dexame':ti,ab,kw OR 'dexamecortin':ti,ab,kw OR 'dexameson':ti,ab,kw OR 'dexamesone':ti,ab,kw OR 'dexametason':ti,ab,kw OR 'dexametasonone':ti,ab,kw OR 'dexameth':ti,ab,kw OR 'dexamethason':ti,ab,kw OR 'dexamethasonone':ti,ab,kw OR 'dexamethasonone alcohol':ti,ab,kw OR 'dexamethasonone intensol':ti,ab,kw OR 'dexamethazon':ti,ab,kw OR 'dexamethazone':ti,ab,kw OR 'dexamethonium':ti,ab,kw OR 'dexamonozon':ti,ab,kw OR 'dexan':ti,ab,kw OR 'dexane':ti,ab,kw OR 'dexano':ti,ab,kw OR 'dexapot':ti,ab,kw OR 'dexascheroson':ti,ab,kw OR 'dexascherozon':ti,ab,kw OR 'dexascherozone':ti,ab,kw OR 'dexason':ti,ab,kw OR 'dexasonone':ti,ab,kw OR 'dexinoral':ti,ab,kw OR 'dexionil':ti,ab,kw OR 'dexmethsonone':ti,ab,kw OR 'dexona':ti,ab,kw OR 'dexone':ti,ab,kw OR 'dexpak taperpak':ti,ab,kw OR 'dextelan':ti,ab,kw OR 'dextenza':ti,ab,kw OR 'dextrasonone':ti,ab,kw OR 'dexycu':ti,ab,kw OR 'dezone':ti,ab,kw OR 'dibasona':ti,ab,kw OR 'doxamethasonone':ti,ab,kw OR 'esacortene':ti,ab,kw OR 'exadion':ti,ab,kw OR 'exadione':ti,ab,kw OR 'firmalsonone':ti,ab,kw OR 'fluormethyl prednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolon':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormone':ti,ab,kw OR 'fluorocort':ti,ab,kw OR 'fluorodelta':ti,ab,kw OR 'fluoromethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fortecortin':ti,ab,kw OR 'gammacorten':ti,ab,kw OR 'gammacortene':ti,ab,kw OR 'grosodexon':ti,ab,kw OR 'grosodexone':ti,ab,kw OR 'hemady':ti,ab,kw OR 'hexadecadiol':ti,ab,kw OR 'hexadecadrol':ti,ab,kw OR 'hexadiol':ti,ab,kw OR 'hexadrol':ti,ab,kw OR 'isnacort':ti,ab,kw OR 'isopto dex':ti,ab,kw OR 'isopto maxidex':ti,ab,kw OR 'isopto-dex':ti,ab,kw OR 'isopto-maxidex':ti,ab,kw OR 'isoptodex':ti,ab,kw OR 'isoptomaxidex':ti,ab,kw OR 'lokalison f':ti,ab,kw OR 'loverine':ti,ab,kw OR 'luxazone':ti,ab,kw OR 'marvidione':ti,ab,kw OR 'maxidex':ti,ab,kw OR 'mediamethasonone':ti,ab,kw OR 'megacortin':ti,ab,kw OR 'mephameson':ti,ab,kw OR 'mephamesone':ti,ab,kw OR 'metasolon':ti,ab,kw OR 'metasolone':ti,ab,kw OR 'methazon ion':ti,ab,kw OR 'methazone ion':ti,ab,kw OR 'methazonion':ti,ab,kw OR 'methazonione':ti,ab,kw OR 'metisone lafi':ti,ab,kw OR 'mexasone':ti,ab,kw OR 'millicorten':ti,ab,kw</p>	

No.	Query	Results
	<p>OR 'millicortenol':ti,ab,kw OR 'mk 125':ti,ab,kw OR 'mk125':ti,ab,kw OR 'mymethasone':ti,ab,kw OR 'neoforderx':ti,ab,kw OR 'neoforderx':ti,ab,kw OR 'nisomethasona':ti,ab,kw OR 'novocort':ti,ab,kw OR 'nsc 34521':ti,ab,kw OR 'nsc34521':ti,ab,kw OR 'oftan-dexa':ti,ab,kw OR 'optiocorten':ti,ab,kw OR 'optiocortinol':ti,ab,kw OR 'oradexan':ti,ab,kw OR 'oradexon':ti,ab,kw OR 'oradexone':ti,ab,kw OR 'orgadrone':ti,ab,kw OR 'ozurdex':ti,ab,kw OR 'pidexon':ti,ab,kw OR 'policort':ti,ab,kw OR 'posurdex':ti,ab,kw OR 'predni-f':ti,ab,kw OR 'prednisolone f':ti,ab,kw OR 'prodexona':ti,ab,kw OR 'prodexone':ti,ab,kw OR 'sanamethasone':ti,ab,kw OR 'santenson':ti,ab,kw OR 'santeson':ti,ab,kw OR 'sawasone':ti,ab,kw OR 'solurex':ti,ab,kw OR 'solurex la':ti,ab,kw OR 'spoloven':ti,ab,kw OR 'sterasone':ti,ab,kw OR 'thilodexine':ti,ab,kw OR 'triamcimetil':ti,ab,kw OR 'vexamet':ti,ab,kw OR 'visumetazone':ti,ab,kw OR 'visumethazone':ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone':ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormones':ti,ab,kw OR 'adrenal cortical hormone':ti,ab,kw OR 'adrenal cortical hormones':ti,ab,kw OR 'adreno corticosteroid':ti,ab,kw OR 'adrenocortical hormone':ti,ab,kw OR 'adrenocortical steroid':ti,ab,kw OR 'adrenocorticosteroid':ti,ab,kw OR 'corticoid':ti,ab,kw OR 'corticosteroid':ti,ab,kw OR 'dermocorticosteroid':ti,ab,kw OR 'acticort':ti,ab,kw OR 'aeroseb hc':ti,ab,kw OR 'aeroseb-hc':ti,ab,kw OR 'ala-cort':ti,ab,kw OR 'ala- scalp':ti,ab,kw OR 'alfacort':ti,ab,kw OR 'algicortis':ti,ab,kw OR 'alkindi':ti,ab,kw OR 'alpha derm':ti,ab,kw OR 'alphaderm':ti,ab,kw OR 'anucort-hc':ti,ab,kw OR 'anumed-hc':ti,ab,kw OR 'anutone- hc':ti,ab,kw OR 'aquanil hc':ti,ab,kw OR 'balneol-hc':ti,ab,kw OR 'barseb hc':ti,ab,kw OR 'beta-hc':ti,ab,kw OR 'biacort':ti,ab,kw OR 'cetacort':ti,ab,kw OR 'cobadex':ti,ab,kw OR 'colocort':ti,ab,kw OR 'compound f':ti,ab,kw OR 'cordicare lotion':ti,ab,kw OR 'coripen':ti,ab,kw OR 'cort dome':ti,ab,kw OR 'cort-dome':ti,ab,kw OR 'cortef':ti,ab,kw OR 'cortenema':ti,ab,kw OR 'cortibel':ti,ab,kw OR 'corticorenol':ti,ab,kw OR 'cortifan':ti,ab,kw OR 'cortiphate':ti,ab,kw OR 'cortisol':ti,ab,kw OR 'cortisole':ti,ab,kw OR 'cortispray':ti,ab,kw OR 'cortoderm':ti,ab,kw OR 'cortril':ti,ab,kw OR 'cotacort':ti,ab,kw OR 'covocort':ti,ab,kw OR 'cremicort-h':ti,ab,kw OR 'cutaderm':ti,ab,kw OR 'derm-aid cream':ti,ab,kw OR 'dermacrin hc lotion':ti,ab,kw OR 'dermaid':ti,ab,kw OR 'dermaid soft cream':ti,ab,kw OR 'dermocare':ti,ab,kw OR 'dermocortal':ti,ab,kw OR 'dermolate':ti,ab,kw OR 'dioderm':ti,ab,kw OR 'eczacort':ti,ab,kw OR 'ef cortelan':ti,ab,kw OR 'efcortelan':ti,ab,kw OR 'egocort':ti,ab,kw OR 'egocort cream':ti,ab,kw OR 'eksalb':ti,ab,kw OR 'eldecort':ti,ab,kw OR 'emo-cort':ti,ab,kw OR 'epicort':ti,ab,kw OR 'ficortril':ti,ab,kw OR 'filocot':ti,ab,kw OR 'flexicort':ti,ab,kw OR 'gly-cort':ti,ab,kw OR 'glycort':ti,ab,kw OR 'h-cort':ti,ab,kw OR 'hc (hydrocortisone)':ti,ab,kw OR 'hebcort':ti,ab,kw OR 'hebcort v':ti,ab,kw</p>	

No.	Query	Results
	<p>OR 'hemorrhoidal hc':ti,ab,kw OR 'hemril-30':ti,ab,kw OR 'hemril-hc uniserts':ti,ab,kw OR 'hi-cor':ti,ab,kw OR 'hidrotisona':ti,ab,kw OR 'hycor':ti,ab,kw OR 'hycort':ti,ab,kw OR 'hydracort':ti,ab,kw OR 'hydrasson':ti,ab,kw OR 'hydro ricortex':ti,ab,kw OR 'hydro-rx':ti,ab,kw OR 'hydrocort':ti,ab,kw OR 'hydrocorticosteroid':ti,ab,kw OR 'hydrocortisate':ti,ab,kw OR 'hydrocortison':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone 1% in absorbbase':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone acetamide':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone astier':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone in absorbbase':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone ointment':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone plus saline':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone steroid':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone, topical':ti,ab,kw OR 'hydrocortisonum':ti,ab,kw OR 'hydrocortisyl':ti,ab,kw OR 'hydrocortone':ti,ab,kw OR 'hydrogalen':ti,ab,kw OR 'hydrokort':ti,ab,kw OR 'hydrokortison':ti,ab,kw OR 'hydrotopic':ti,ab,kw OR 'hysone':ti,ab,kw OR 'hytisone':ti,ab,kw OR 'hytone':ti,ab,kw OR 'hytone lotion':ti,ab,kw OR 'incortin h':ti,ab,kw OR 'instacort 10':ti,ab,kw OR 'kyypakkaus':ti,ab,kw OR 'lacticare hc':ti,ab,kw OR 'lacticare-hc':ti,ab,kw OR 'lemnis fatty cream hc':ti,ab,kw OR 'lenirit':ti,ab,kw OR 'medihaler cort':ti,ab,kw OR 'medihaler duo':ti,ab,kw OR 'medrocil':ti,ab,kw OR 'mildison':ti,ab,kw OR 'mildison fet krem':ti,ab,kw OR 'mildison lipocream':ti,ab,kw OR 'mildison-fatty':ti,ab,kw OR 'mitocortyl demangeaisons':ti,ab,kw OR 'munitren':ti,ab,kw OR 'nogenic hc':ti,ab,kw OR 'novohydrocort':ti,ab,kw OR 'nsc 10483':ti,ab,kw OR 'nsc 741':ti,ab,kw OR 'nsc10483':ti,ab,kw OR 'nutracort':ti,ab,kw OR 'optef':ti,ab,kw OR 'otosone f':ti,ab,kw OR 'penecort':ti,ab,kw OR 'plenadren':ti,ab,kw OR 'prepcort':ti,ab,kw OR 'prevex hc':ti,ab,kw OR 'pro cort':ti,ab,kw OR 'procort':ti,ab,kw OR 'proctocort':ti,ab,kw OR 'proctosert hc':ti,ab,kw OR 'proctosol-hc':ti,ab,kw OR 'proctosone':ti,ab,kw OR 'proctozone hc':ti,ab,kw OR 'procutan':ti,ab,kw OR 'rectasol-hc':ti,ab,kw OR 'rectocort':ti,ab,kw OR 'rederm':ti,ab,kw OR 'sanatison':ti,ab,kw OR 'scalp-aid':ti,ab,kw OR 'schericur':ti,ab,kw OR 'scherosone f':ti,ab,kw OR 'sistral hydrocort':ti,ab,kw OR 'skincalm':ti,ab,kw OR 'stie-cort':ti,ab,kw OR 'substance m':ti,ab,kw OR 'synacort':ti,ab,kw OR 'texacort':ti,ab,kw OR 'triburon-hc':ti,ab,kw OR 'unicort':ti,ab,kw OR 'vasocort':ti,ab,kw OR 'adelcort':ti,ab,kw OR 'antisolon':ti,ab,kw OR 'antisolone':ti,ab,kw OR 'aprednison':ti,ab,kw OR 'aprednisonone':ti,ab,kw OR 'benisolon':ti,ab,kw OR 'benisolone':ti,ab,kw OR 'berisolon':ti,ab,kw OR 'berisolone':ti,ab,kw OR 'caberdelta':ti,ab,kw OR 'capsoid':ti,ab,kw OR 'co hydeltra':ti,ab,kw OR 'codelcortone':ti,ab,kw OR 'compresolon':ti,ab,kw OR 'cortadeltona':ti,ab,kw OR 'cortadeltone':ti,ab,kw OR 'cortalone':ti,ab,kw OR 'cortelinter':ti,ab,kw OR 'cortisolone':ti,ab,kw OR 'cotolone':ti,ab,kw OR 'dacortin':ti,ab,kw OR 'dacrotin':ti,ab,kw OR 'decaprednil':ti,ab,kw</p>	

No.	Query	Results
	<p>OR 'decortin h':ti,ab,kw OR 'decortril':ti,ab,kw OR 'dehydro cortex':ti,ab,kw OR 'dehydro hydrocortison':ti,ab,kw OR 'dehydro hydrocortison':ti,ab,kw OR 'dehydrocortex':ti,ab,kw OR 'dehydrocortisol':ti,ab,kw OR 'dehydrocortisole':ti,ab,kw OR 'dehydrohydrocortison':ti,ab,kw OR 'dehydrohydrocortison':ti,ab,kw OR 'delcortol':ti,ab,kw OR 'delta 1 hydrocortison':ti,ab,kw OR 'delta cortef':ti,ab,kw OR 'delta cortril':ti,ab,kw OR 'delta ef cortelan':ti,ab,kw OR 'delta f':ti,ab,kw OR 'delta hycortol':ti,ab,kw OR 'delta hydrocortison':ti,ab,kw OR 'delta hydrocortison':ti,ab,kw OR 'delta ophticor':ti,ab,kw OR 'delta stab':ti,ab,kw OR 'delta-cortef':ti,ab,kw OR 'delta1 dehydrocortisol':ti,ab,kw OR 'delta1 dehydrohydrocortison':ti,ab,kw OR 'delta1 hydrocortison':ti,ab,kw OR 'deltacortef':ti,ab,kw OR 'deltacortenolo':ti,ab,kw OR 'deltacortil':ti,ab,kw OR 'deltacortoil':ti,ab,kw OR 'deltacortril':ti,ab,kw OR 'deltaderm':ti,ab,kw OR 'deltaglycortril':ti,ab,kw OR 'deltahycortol':ti,ab,kw OR 'deltahydrocortison':ti,ab,kw OR 'deltahydrocortison':ti,ab,kw OR 'deltaophticor':ti,ab,kw OR 'deltasolone':ti,ab,kw OR 'deltastab':ti,ab,kw OR 'deltidrosol':ti,ab,kw OR 'deltisolone':ti,ab,kw OR 'deltisolon':ti,ab,kw OR 'deltisolone':ti,ab,kw OR 'deltolasson':ti,ab,kw OR 'deltolassone':ti,ab,kw OR 'deltosona':ti,ab,kw OR 'deltosone':ti,ab,kw OR 'depo-predate':ti,ab,kw OR 'dermosolon':ti,ab,kw OR 'dhasolone':ti,ab,kw OR 'di adreson f':ti,ab,kw OR 'di adresone f':ti,ab,kw OR 'di-adreson-f':ti,ab,kw OR 'diadreson f':ti,ab,kw OR 'diadresone f':ti,ab,kw OR 'dicortol':ti,ab,kw OR 'domucortone':ti,ab,kw OR 'encortelon':ti,ab,kw OR 'encortelone':ti,ab,kw OR 'encortolon':ti,ab,kw OR 'equisolon':ti,ab,kw OR 'fernisolone-p':ti,ab,kw OR 'glistelone':ti,ab,kw OR 'hefasolon':ti,ab,kw OR 'hostacortin h':ti,ab,kw OR 'hydeltra':ti,ab,kw OR 'hydeltrone':ti,ab,kw OR 'hydrelta':ti,ab,kw OR 'hydrocortancyl':ti,ab,kw OR 'hydrocortidelt':ti,ab,kw OR 'hydrodeltalone':ti,ab,kw OR 'hydrodeltisone':ti,ab,kw OR 'hydroretrocortin':ti,ab,kw OR 'hydroretrocortine':ti,ab,kw OR 'inflanefran':ti,ab,kw OR 'insolone':ti,ab,kw OR 'keteocort h':ti,ab,kw OR 'key-pred':ti,ab,kw OR 'lenisolone':ti,ab,kw OR 'leocortol':ti,ab,kw OR 'liquipred':ti,ab,kw OR 'lygal kopftinktur n':ti,ab,kw OR 'mediasolone':ti,ab,kw OR 'mepriolon':ti,ab,kw OR 'mepriolone':ti,ab,kw OR 'metacortalon':ti,ab,kw OR 'metacortalone':ti,ab,kw OR 'metacortandralon':ti,ab,kw OR 'metacortandralone':ti,ab,kw OR 'metacortelone':ti,ab,kw OR 'meti derm':ti,ab,kw OR 'meti- derm':ti,ab,kw OR 'meticortelone':ti,ab,kw OR 'metiderm':ti,ab,kw OR 'morlone':ti,ab,kw OR 'mydraped':ti,ab,kw OR 'neo delta':ti,ab,kw OR 'nisolon':ti,ab,kw OR 'nisolone':ti,ab,kw OR 'nsc 9120':ti,ab,kw OR 'nsc9120':ti,ab,kw OR 'opredsone':ti,ab,kw</p>	

No.	Query	Results
	<p>OR 'panafcortelone':ti,ab,kw OR 'panafcortolone':ti,ab,kw OR 'panafort':ti,ab,kw OR 'paracortol':ti,ab,kw OR 'phlogex':ti,ab,kw OR 'pre cortisyl':ti,ab,kw OR 'preconin':ti,ab,kw OR 'precortalon':ti,ab,kw OR 'precortancyl':ti,ab,kw OR 'precortisyl':ti,ab,kw OR 'pred-ject-50':ti,ab,kw OR 'predacort 50':ti,ab,kw OR 'predaject-50':ti,ab,kw OR 'predalone 50':ti,ab,kw OR 'predartrina':ti,ab,kw OR 'predartrine':ti,ab,kw OR 'predate- 50':ti,ab,kw OR 'predeltilone':ti,ab,kw OR 'predisole':ti,ab,kw OR 'predisyr':ti,ab,kw OR 'predne dome':ti,ab,kw OR 'prednecort':ti,ab,kw OR 'prednedome':ti,ab,kw OR 'prednelan':ti,ab,kw OR 'predni coelin':ti,ab,kw OR 'predni h tablinen':ti,ab,kw OR 'predni-helvacort':ti,ab,kw OR 'prednicoelin':ti,ab,kw OR 'prednicort':ti,ab,kw OR 'prednicortelone':ti,ab,kw OR 'prednifor drops':ti,ab,kw OR 'predniment':ti,ab,kw OR 'predniretard':ti,ab,kw OR 'prednis':ti,ab,kw OR 'prednisil':ti,ab,kw OR 'prednisolon':ti,ab,kw OR 'prednisolona':ti,ab,kw OR 'prednisolone':ti,ab,kw OR 'prednisolone alcohol':ti,ab,kw OR 'prednisolone h':ti,ab,kw OR 'prednisolone oleosae sr 82':ti,ab,kw OR 'prednivet':ti,ab,kw OR 'prednorsolon':ti,ab,kw OR 'prednorsolone':ti,ab,kw OR 'predonine':ti,ab,kw OR 'predorgasolona':ti,ab,kw OR 'predorgasolone':ti,ab,kw OR 'prelon':ti,ab,kw OR 'prelone':ti,ab,kw OR 'prenilone':ti,ab,kw OR 'prenin':ti,ab,kw OR 'prenolone':ti,ab,kw OR 'preventan':ti,ab,kw OR 'prezolon':ti,ab,kw OR 'rubycort':ti,ab,kw OR 'scherisolon':ti,ab,kw OR 'scherisolona':ti,ab,kw OR 'serilone':ti,ab,kw OR 'solondo':ti,ab,kw OR 'solone':ti,ab,kw OR 'solupren':ti,ab,kw OR 'soluprene':ti,ab,kw OR 'spiricort':ti,ab,kw OR 'spolotane':ti,ab,kw OR 'sterane':ti,ab,kw OR 'sterolone':ti,ab,kw OR 'supercortisol':ti,ab,kw OR 'supercortizol':ti,ab,kw OR 'taracortelone':ti,ab,kw OR 'walesolone':ti,ab,kw OR 'wysolone':ti,ab,kw OR 'ancortone':ti,ab,kw OR 'apo-prednisone':ti,ab,kw OR 'biocortone':ti,ab,kw OR 'colisone':ti,ab,kw OR 'cortan':ti,ab,kw OR 'cortidelt':ti,ab,kw OR 'cortiprex':ti,ab,kw OR 'cutason':ti,ab,kw OR 'dacorten':ti,ab,kw OR 'de cortisyl':ti,ab,kw OR 'decortancyl':ti,ab,kw OR 'decortin':ti,ab,kw OR 'decortin e merck':ti,ab,kw OR 'decortine':ti,ab,kw OR 'decortisyl':ti,ab,kw OR 'dehydrocortisone':ti,ab,kw OR 'dekortin':ti,ab,kw OR 'delitison':ti,ab,kw OR 'dellacort a':ti,ab,kw OR 'delta 1 dehydrocortisone':ti,ab,kw OR 'delta cortelan':ti,ab,kw OR 'delta cortisone':ti,ab,kw OR 'delta dome':ti,ab,kw OR 'delta e':ti,ab,kw OR 'delta prenovis':ti,ab,kw OR 'delta-dome':ti,ab,kw OR 'deltacorten':ti,ab,kw OR 'deltacortene':ti,ab,kw OR 'deltacortisone':ti,ab,kw OR 'deltacortone':ti,ab,kw OR 'deltasone':ti,ab,kw OR 'deltison':ti,ab,kw OR 'deltisona':ti,ab,kw OR 'deltra':ti,ab,kw OR 'di adreson':ti,ab,kw OR 'di-adreson':ti,ab,kw OR 'diadreson':ti,ab,kw OR 'drazone':ti,ab,kw OR 'encorton':ti,ab,kw OR 'encortone':ti,ab,kw OR 'enkorton':ti,ab,kw OR 'fernison':ti,ab,kw</p>	

No.	Query	Results
	<p>OR 'hostacortin':ti,ab,kw OR 'insone':ti,ab,kw OR 'liquid pred':ti,ab,kw OR 'lodotra':ti,ab,kw OR 'me-korti':ti,ab,kw OR 'meprison':ti,ab,kw OR 'metacortandracin':ti,ab,kw OR 'meticorten':ti,ab,kw OR 'meticortine':ti,ab,kw OR 'nisona':ti,ab,kw OR 'nsc 10023':ti,ab,kw OR 'nsc10023':ti,ab,kw OR 'orasone':ti,ab,kw OR 'orisane':ti,ab,kw OR 'panafcort':ti,ab,kw OR 'paracort':ti,ab,kw OR 'pehacort':ti,ab,kw OR 'precort':ti,ab,kw OR 'precortal':ti,ab,kw OR 'prednicen-m':ti,ab,kw OR 'prednicorm':ti,ab,kw OR 'prednicot':ti,ab,kw OR 'prednidib':ti,ab,kw OR 'prednison':ti,ab,kw OR 'prednisone':ti,ab,kw OR 'prednisone alcohol':ti,ab,kw OR 'prednisone intensol':ti,ab,kw OR 'prednisone test':ti,ab,kw OR 'prednitone':ti,ab,kw OR 'pronison':ti,ab,kw OR 'pronisone':ti,ab,kw OR 'pronizone':ti,ab,kw OR 'pulfison':ti,ab,kw OR 'rayos':ti,ab,kw OR 'rectodelt':ti,ab,kw OR 'servisone':ti,ab,kw OR 'sterometz':ti,ab,kw OR 'sterapred':ti,ab,kw OR 'sterapred ds':ti,ab,kw OR 'ultracorten':ti,ab,kw OR 'urtilone':ti,ab,kw OR 'winpred':ti,ab,kw OR 'adlone-40':ti,ab,kw OR 'adlone-80':ti,ab,kw OR 'beta methylprednisolone':ti,ab,kw OR 'dep medalone 80':ti,ab,kw OR 'depmedalone':ti,ab,kw OR 'depoject-80':ti,ab,kw OR 'depopred':ti,ab,kw OR 'esametone':ti,ab,kw OR 'firmacort':ti,ab,kw OR 'med-jec-40':ti,ab,kw OR 'medixon':ti,ab,kw OR 'mednin':ti,ab,kw OR 'medralone 80':ti,ab,kw OR 'medrate':ti,ab,kw OR 'medrol':ti,ab,kw OR 'medrone':ti,ab,kw OR 'meprednisolone':ti,ab,kw OR 'meprelon':ti,ab,kw OR 'mesopren':ti,ab,kw OR 'methacort 40':ti,ab,kw OR 'methacort 80':ti,ab,kw OR 'methyl prednisolone':ti,ab,kw OR 'methylcotol':ti,ab,kw OR 'methylcotolone':ti,ab,kw OR 'methylpred dp':ti,ab,kw OR 'methylprednisolone':ti,ab,kw OR 'methylsterolone':ti,ab,kw OR 'metidrol':ti,ab,kw OR 'metrisone':ti,ab,kw OR 'metycortin':ti,ab,kw OR 'metypred':ti,ab,kw OR 'metypresol':ti,ab,kw OR 'neomedrone':ti,ab,kw OR 'nsc 19987':ti,ab,kw OR 'nsc19987':ti,ab,kw OR 'prednol':ti,ab,kw OR 'solomet':ti,ab,kw OR 'solu decortin':ti,ab,kw OR 'urbason':ti,ab,kw</p>	
#1	<p>'respiratory distress syndrome'/exp OR 'ards':ti,ab,kw OR 'adult respiration distress*':ti,ab,kw OR 'adult respiratory distress*':ti,ab,kw OR 'lung shock':ti,ab,kw OR 'posttraumatic lung failure*':ti,ab,kw OR 'posttraumatic pulmonary insufficienc*':ti,ab,kw OR 'shock lung*':ti,ab,kw OR 'acute respiration distress':ti,ab,kw OR 'acute respiratory distress':ti,ab,kw OR 'acute chest syndrome'/exp OR 'acute chest syndrome*':ti,ab,kw</p>	92123

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	12 not 11 = RCT	135

#	Searches	Results
12	8 and 10	180
11	8 and 9 = SR	64
10	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2055834
9	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	466230
8	7 not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediater*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	736
7	limit 6 to yr="2000 -Current"	813
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	1095
5	1 and 4	1351

#	Searches	Results
4	2 or 3	358163
3	<p>(skincalm or stie-cort or substance m or synacort or texacort or triburon-hc or unicort or vasocort or adelcort or antisolon or antisolone or aprednislon or aprednislone or benisolon or benisolone or berisolon or berisolone or caberdelta or capsoid or co hydeltra or codelcortone or compresolon or cortadeltona or cortadeltone or cortalone or cortelinter or cortisolone or cotalone or dacortin or dacrotin or decaprednil or decortin h or decortril or dehydro cortex or dehydro hydrocortison or dehydro hydrocortisone or dehydrocortex or dehydrocortisol or dehydrocortisole or dehydrohydrocortison or dehydrohydrocortisone or delcortol or delta 1 hydrocortisone or delta cortef or delta cortril or delta ef cortelan or delta f or delta hycortol or delta hydrocortison or delta hydrocortisone or delta ophticor or delta stab or delta-cortef or delta1 dehydrocortisol or delta1 dehydrohydrocortisone or delta1 hydrocortisone or deltacortef or deltacortenolo or deltacortil or deltacortoil or deltacortril or deltaderm or deltaglycortril or deltahycortol or deltahydrocortison or deltahydrocortisone or deltaophticor or deltasolone or deltastab or deltidrosol or deltilone or deltilon or deltilone or deltolasson or deltolassone or deltosona or deltosone or depo-predate or dermosolon or dhasolone or di adreson f or di adresone f or di-adreson-f or diadreson f or diadresone f or dicortol or domucortone or encortelon or encortelone or encortolon or equisolon or fernisolone-p or glistelone or hefasolon or hostacortin h or hydeltra or hydeltrone or hydrelta or hydrocortancyl or hydrocortidelt or hydrodeltalone or hydrodeltisone or hydroretrocortin or hydroretrocortine or inflanefran or insolone or keteocort h or key-pred or lenisolone or leocortol or liquipred or lygal kopftinktur n or mediasolone or meprisolon or meprisolone or metacortalon or metacortalone or metacortandralon or metacortandralone or metacortelone or meti-derm or meti-derm or meticortelone or metiderm or morlone or mydraped or neo delta or nisolon or nisolone or nsc 9120 or nsc9120 or opredsone or panafcortelone or panafcortolone or panafort or paracortol or phlogex or pre cortisyl or preconin or precortalon or precortancyl or precortisyl or pred-ject-50 or predacort 50 or predaject-50 or predalone 50 or predartrina or predartrine or predate-50 or predeltilone or predisole or predisyr or</p>	72122

#	Searches	Results
	<p>predne dome or prednecort or prednedome or prednelan or predni coelin or predni h tablinen or predni-helvacort or prednicoelin or prednicort or prednicortelone or prednifor drops or predniment or predniretard or prednis or prednisil or prednisolon or prednisolona or prednisolone or prednisolone alcohol or prednisolone h or prednisolone oleosae sr 82 or prednivet or prednorsolon or prednorsolone or predonine or predorgasolona or predorgasolone or prelon or prelone or prenilone or prenin or prenolone or preventan or prezolon or rubycort or scherisolone or scherisolona or serilone or solondo or solone or solupren or soluprene or spiricort or spilotane or sterane or sterolone or supercortisol or supercortizol or taracortelone or walesolone or wysolone or ancortone or apo-prednisone or biocortone or colisone or cortan or cortidelt or cortiprex or cutason or dacorten or de cortisyl or decortancyl or decortin or decortin e merck or decortine or decortisyl or dehydrocortisone or dekortin or delitisonone or dellacort a or delta 1 dehydrocortisone or delta cortelan or delta cortisone or delta dome or delta e or delta prenovis or delta-dome or deltacorten or deltacortene or deltacortisone or deltacortone or deltasone or deltison or deltisona or deltra or di adreson or di-adreson or diadreson or drazone or encorton or encortone or enkorton or fernisone or hostacortin or insone or liquid pred or lodotra or me-korti or meprison or metacortandracin or meticorten or meticortine or nisona or nsc 10023 or nsc10023 or orasone or orisane or panafcort or paracort or pehacort or precort or precortal or prednicen-m or prednicorm or prednicot or prednidib or prednison or prednisone or prednisone alcohol or prednisone intensol or prednisone test or prednitone or pronison or pronisone or pronizone or pulmison or rayos or rectodelt or servisone or steerometz or sterapred or sterapred ds or ultracorten or urtilone or winpred or adlone-40 or adlone-80 or beta methylprednisolone or dep medalone 80 or depmedalone or depoject-80 or depopred or esametone or firmacort or med-jec-40 or medixon or mednin or medralone 80 or medrate or medrol or medrone or meprednisolone or meprelon or mesopren or methacort 40 or methacort 80 or methyl prednisolone or methylcotol or methylcotolone or methylpred dp or methylprednisolone or methylsterolone or metidrol or metrisone or metycortin or metypred</p>	

#	Searches	Results
	or metypresol or neomedrone or nsc 19987 or nsc19987 or prednol or solomet or solu decortin or urbason).ti,ab,kf.	
2	<p>Adrenal Cortex Hormones/ or exp Dexamethasone/ or exp Hydrocortisone/ or exp Prednisolone/ or exp Prednisone/ or exp Methylprednisolone/ or adrecort.ti,ab,kf. or adrenocot.ti,ab,kf. or aereoseb dex.ti,ab,kf. or aereoseb-dex.ti,ab,kf. or aflucoson.ti,ab,kf. or aflucosone.ti,ab,kf. or alfalyl.ti,ab,kf. or anaflogistico.ti,ab,kf. or arcodexan.ti,ab,kf. or arcodexane.ti,ab,kf. or artrosone.ti,ab,kf. or aziium.ti,ab,kf. or bidexol.ti,ab,kf. or calonat.ti,ab,kf. or cebedex.ti,ab,kf. or cetadexon.ti,ab,kf. or colofeam.ti,ab,kf. or corsona.ti,ab,kf. or cortastat.ti,ab,kf. or cortidex.ti,ab,kf. or cortidexason.ti,ab,kf. or cortidrona.ti,ab,kf. or cortidrone.ti,ab,kf. or cortisumman.ti,ab,kf. or dacortina fuerte.ti,ab,kf. or dacortine fuerte.ti,ab,kf. or dalalone.ti,ab,kf. or danasone.ti,ab,kf. or de-sone la.ti,ab,kf. or decacortin.ti,ab,kf. or decadeltosona.ti,ab,kf. or decadeltosone.ti,ab,kf. or decaderm.ti,ab,kf. or decadion.ti,ab,kf. or decadrans.ti,ab,kf. or decadron.ti,ab,kf. or decadransal.ti,ab,kf. or decadrone.ti,ab,kf. or decaesadril.ti,ab,kf. or decaject.ti,ab,kf. or decamethasone.ti,ab,kf. or decasone.ti,ab,kf. or decaspray.ti,ab,kf. or decasterolone.ti,ab,kf. or decdan.ti,ab,kf. or decilone.ti,ab,kf. or decilone forte.ti,ab,kf. or decofluor.ti,ab,kf. or dectancyl.ti,ab,kf. or dekacort.ti,ab,kf. or delladec.ti,ab,kf. or deltafluoren.ti,ab,kf. or deltafluorene.ti,ab,kf. or dergramin.ti,ab,kf. or deronil.ti,ab,kf. or desacort.ti,ab,kf. or desacortone.ti,ab,kf. or desadrene.ti,ab,kf. or desalark.ti,ab,kf. or desameton.ti,ab,kf. or desametone.ti,ab,kf. or desigdron.ti,ab,kf. or dexa cortisyl.ti,ab,kf. or dexa dabrosan.ti,ab,kf. or dexa korti.ti,ab,kf. or dexa scherosan.ti,ab,kf. or dexa scherozon.ti,ab,kf. or dexa scherozone.ti,ab,kf. or dexa-p.ti,ab,kf. or dexacen 4.ti,ab,kf. or dexachel.ti,ab,kf. or dexacort.ti,ab,kf. or dexacortal.ti,ab,kf. or dexacorten.ti,ab,kf. or dexacortin.ti,ab,kf. or dexacortisyl.ti,ab,kf. or dexadabrosan.ti,ab,kf. or dexadecadrol.ti,ab,kf. or dexadrol.ti,ab,kf. or dexagel.ti,ab,kf. or dexagen.ti,ab,kf. or dexahelvacort.ti,ab,kf. or dexakorti.ti,ab,kf. or dexalien.ti,ab,kf. or dexalocal.ti,ab,kf. or dexame.ti,ab,kf. or dexamecortin.ti,ab,kf. or dexameson.ti,ab,kf. or dexamesone.ti,ab,kf. or dexametason.ti,ab,kf. or dexametasone.ti,ab,kf. or dexameth.ti,ab,kf. or dexamethason.ti,ab,kf. or dexamethasone.ti,ab,kf. or dexamethasone alcohol.ti,ab,kf. or</p>	330446

#	Searches	Results
	<p>dexamethasone intensol.ti,ab,kf. or dexamethazon.ti,ab,kf. or dexamethazone.ti,ab,kf. or dexamethonium.ti,ab,kf. or dexamonozon.ti,ab,kf. or dexan.ti,ab,kf. or dexane.ti,ab,kf. or dexano.ti,ab,kf. or dexapot.ti,ab,kf. or dexascheroson.ti,ab,kf. or dexascherozon.ti,ab,kf. or dexascherozone.ti,ab,kf. or dexason.ti,ab,kf. or dexasone.ti,ab,kf. or dexinoral.ti,ab,kf. or dexionil.ti,ab,kf. or dexmethsone.ti,ab,kf. or dexona.ti,ab,kf. or dexone.ti,ab,kf. or dexpak taperpak.ti,ab,kf. or dextelan.ti,ab,kf. or dextenza.ti,ab,kf. or dextrasone.ti,ab,kf. or dexycu.ti,ab,kf. or dezone.ti,ab,kf. or dibasona.ti,ab,kf. or doxamethasone.ti,ab,kf. or esacortene.ti,ab,kf. or exadion.ti,ab,kf. or exadione.ti,ab,kf. or firmalone.ti,ab,kf. or fluormethyl prednisolone.ti,ab,kf. or fluormethylprednisolon.ti,ab,kf. or fluormethylprednisolone.ti,ab,kf. or fluormone.ti,ab,kf. or fluorocort.ti,ab,kf. or fluorodelta.ti,ab,kf. or fluoromethylprednisolone.ti,ab,kf. or fortecortin.ti,ab,kf. or gammacorten.ti,ab,kf. or gammacortene.ti,ab,kf. or grosodexon.ti,ab,kf. or grosodexone.ti,ab,kf. or hemady.ti,ab,kf. or hexadecadiol.ti,ab,kf. or hexadecadrol.ti,ab,kf. or hexadiol.ti,ab,kf. or hexadrol.ti,ab,kf. or isnacort.ti,ab,kf. or isopto dex.ti,ab,kf. or isopto maxidex.ti,ab,kf. or isopto-dex.ti,ab,kf. or isopto-maxidex.ti,ab,kf. or isoptodex.ti,ab,kf. or isoptomaxidex.ti,ab,kf. or lokalison f.ti,ab,kf. or loverine.ti,ab,kf. or luxazone.ti,ab,kf. or marvidione.ti,ab,kf. or maxidex.ti,ab,kf. or mediamethasone.ti,ab,kf. or megacortin.ti,ab,kf. or mephameson.ti,ab,kf. or mephamesone.ti,ab,kf. or metasolon.ti,ab,kf. or metasolone.ti,ab,kf. or methazon ion.ti,ab,kf. or methazone ion.ti,ab,kf. or methazonion.ti,ab,kf. or methazonione.ti,ab,kf. or metisone lafi.ti,ab,kf. or mexasone.ti,ab,kf. or millicorten.ti,ab,kf. or millicortenol.ti,ab,kf. or mk 125.ti,ab,kf. or mk125.ti,ab,kf. or mymethasone.ti,ab,kf. or neoforderx.ti,ab,kf. or neofordex.ti,ab,kf. or nisomethasona.ti,ab,kf. or novocort.ti,ab,kf. or nsc 34521.ti,ab,kf. or nsc34521.ti,ab,kf. or oftan-dexa.ti,ab,kf. or optcortin.ti,ab,kf. or optcortinol.ti,ab,kf. or oradexan.ti,ab,kf. or oradexon.ti,ab,kf. or oradexone.ti,ab,kf. or orgadrone.ti,ab,kf. or ozurdex.ti,ab,kf. or pidexon.ti,ab,kf. or policort.ti,ab,kf. or posurdex.ti,ab,kf. or predni-f.ti,ab,kf. or prednisolone f.ti,ab,kf. or prodexona.ti,ab,kf. or prodexone.ti,ab,kf. or sanamethasone.ti,ab,kf. or santenson.ti,ab,kf. or</p>	

#	Searches	Results
	<p>santeson.ti,ab,kf. or sawasone.ti,ab,kf. or solurex.ti,ab,kf. or solurex la.ti,ab,kf. or spoloven.ti,ab,kf. or sterasone.ti,ab,kf. or thilodexine.ti,ab,kf. or triamcimetil.ti,ab,kf. or vexamet.ti,ab,kf. or visumetazone.ti,ab,kf. or visumethazone.ti,ab,kf. or adrenal cortex hormone.ti,ab,kf. or adrenal cortex hormones.ti,ab,kf. or adrenal cortical hormone.ti,ab,kf. or adrenal cortical hormones.ti,ab,kf. or adreno corticosteroid.ti,ab,kf. or adrenocortical hormone.ti,ab,kf. or adrenocortical steroid.ti,ab,kf. or adrenocorticosteroid.ti,ab,kf. or corticoid.ti,ab,kf. or corticosteroid.ti,ab,kf. or dermocorticosteroid.ti,ab,kf. or acticort.ti,ab,kf. or aeraseb hc.ti,ab,kf. or aeraseb-hc.ti,ab,kf. or ala-cort.ti,ab,kf. or ala-scalp.ti,ab,kf. or alfacort.ti,ab,kf. or algicortis.ti,ab,kf. or alkindi.ti,ab,kf. or alpha derm.ti,ab,kf. or alphaderm.ti,ab,kf. or anucort-hc.ti,ab,kf. or anumed-hc.ti,ab,kf. or anutone-hc.ti,ab,kf. or aquanil hc.ti,ab,kf. or balneol-hc.ti,ab,kf. or barseb hc.ti,ab,kf. or beta-hc.ti,ab,kf. or biacort.ti,ab,kf. or cetacort.ti,ab,kf. or cobadex.ti,ab,kf. or colocort.ti,ab,kf. or compound f.ti,ab,kf. or cordicare lotion.ti,ab,kf. or coripen.ti,ab,kf. or cort dome.ti,ab,kf. or cort-dome.ti,ab,kf. or cortef.ti,ab,kf. or cortenema.ti,ab,kf. or cortibel.ti,ab,kf. or corticorenol.ti,ab,kf. or cortifan.ti,ab,kf. or cortiphate.ti,ab,kf. or cortisol.ti,ab,kf. or cortisole.ti,ab,kf. or cortispray.ti,ab,kf. or cortoderm.ti,ab,kf. or cortril.ti,ab,kf. or cotacort.ti,ab,kf. or covocort.ti,ab,kf. or cremicort-h.ti,ab,kf. or cutaderm.ti,ab,kf. or derm-aid cream.ti,ab,kf. or dermacrin hc lotion.ti,ab,kf. or dermaid.ti,ab,kf. or dermaid soft cream.ti,ab,kf. or dermocare.ti,ab,kf. or dermocortal.ti,ab,kf. or dermolate.ti,ab,kf. or dioderm.ti,ab,kf. or ezcacort.ti,ab,kf. or ef cortelan.ti,ab,kf. or efcortelan.ti,ab,kf. or egocort.ti,ab,kf. or egocort cream.ti,ab,kf. or eksalb.ti,ab,kf. or eldecort.ti,ab,kf. or emo-cort.ti,ab,kf. or epicort.ti,ab,kf. or ficortril.ti,ab,kf. or filocot.ti,ab,kf. or flexicort.ti,ab,kf. or gly-cort.ti,ab,kf. or glycort.ti,ab,kf. or h-cort.ti,ab,kf. or hebcort.ti,ab,kf. or hebcort v.ti,ab,kf. or hemorrhoidal hc.ti,ab,kf. or hemril-30.ti,ab,kf. or hemril-hc uniserts.ti,ab,kf. or hi-cor.ti,ab,kf. or hidrotisona.ti,ab,kf. or hycor.ti,ab,kf. or hycort.ti,ab,kf. or hydracort.ti,ab,kf. or hydrasson.ti,ab,kf. or hydro ricortex.ti,ab,kf. or hydro-rx.ti,ab,kf. or hydrocort.ti,ab,kf. or hydrocorticosteroid.ti,ab,kf. or hydrocortisate.ti,ab,kf. or hydrocortison.ti,ab,kf. or</p>	

#	Searches	Results
	<p>hydrocortisone.ti,ab,kf. or hydrocortisone acetonide.ti,ab,kf. or hydrocortisone astier.ti,ab,kf. or hydrocortisone in absorbbase.ti,ab,kf. or hydrocortisone ointment.ti,ab,kf. or hydrocortisone plus saline.ti,ab,kf. or hydrocortisone steroid.ti,ab,kf. or hydrocortisone, topical.ti,ab,kf. or hydrocortisonum.ti,ab,kf. or hydrocortisyl.ti,ab,kf. or hydrocortone.ti,ab,kf. or hydrogalen.ti,ab,kf. or hydrokort.ti,ab,kf. or hydrokortison.ti,ab,kf. or hydrotopic.ti,ab,kf. or hysone.ti,ab,kf. or hytisone.ti,ab,kf. or hytone.ti,ab,kf. or hytone lotion.ti,ab,kf. or incortin h.ti,ab,kf. or instacort 10.ti,ab,kf. or kyppakkaus.ti,ab,kf. or lacticare hc.ti,ab,kf. or lacticare-hc.ti,ab,kf. or lemnis fatty cream hc.ti,ab,kf. or lenirit.ti,ab,kf. or medihaler cort.ti,ab,kf. or medihaler duo.ti,ab,kf. or medrocil.ti,ab,kf. or mildison.ti,ab,kf. or mildison fet krem.ti,ab,kf. or mildison lipocream.ti,ab,kf. or mildison-fatty.ti,ab,kf. or mitocortyl demangeaisons.ti,ab,kf. or munitren.ti,ab,kf. or nogenic hc.ti,ab,kf. or novohydrocort.ti,ab,kf. or nsc 10483.ti,ab,kf. or nsc 741.ti,ab,kf. or nsc10483.ti,ab,kf. or nutracort.ti,ab,kf. or optef.ti,ab,kf. or otosone f.ti,ab,kf. or penecort.ti,ab,kf. or plenadren.ti,ab,kf. or prepcort.ti,ab,kf. or prevex hc.ti,ab,kf. or pro cort.ti,ab,kf. or procort.ti,ab,kf. or proctocort.ti,ab,kf. or proctosert hc.ti,ab,kf. or proctosol-hc.ti,ab,kf. or proctosone.ti,ab,kf. or proctozone hc.ti,ab,kf. or procutan.ti,ab,kf. or rectasol-hc.ti,ab,kf. or rectocort.ti,ab,kf. or rederm.ti,ab,kf. or sanatisation.ti,ab,kf. or scalp-aid.ti,ab,kf. or schericur.ti,ab,kf. or scherosone f.ti,ab,kf. or sistral hydrocort.ti,ab,kf.</p>	
1	<p>exp Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or exp acute chest syndrome/ or ards.ti,ab,kf. or adult respiration distress*.ti,ab,kf. or adult respiratory distress*.ti,ab,kf. or lung shock.ti,ab,kf. or posttraumatic lung failure*.ti,ab,kf. or posttraumatic pulmonary insufficienc*.ti,ab,kf. or shock lung*.ti,ab,kf. or acute respiration distress.ti,ab,kf. or acute respiratory distress.ti,ab,kf. or acute chest syndrome*.ti,ab,kf.</p>	33899

Module Spierverslappers

Clinical question

Wat is de plaats van spierverslappers in de behandeling van beademde patiënten met ARDS?

5

Inleiding

Bij de behandeling van ARDS worden spierverslappers ingezet voor verschillende doeleinden: vermindering van patiënt-ventilator asynchronie, vermindering van 'work of breathing' en verbetering van de oxygenatie. Het wel of niet toedienen van spierverslappers is echter nog onderwerp van discussie. Welke patiënten hebben baat bij de behandeling met spierverslappers? Wat zijn indicatoren voor het starten van toediening van spierverslappers en wat is de duur van de toediening? In welke fase van het ziekteproces spelen spierverslappers een rol? En welke invloed heeft het toedienen van spierverslappers op de lange termijn uitkomsten? Deze module gaat in op de plaats van spierverslappers in de behandeling van matig-ernstige ARDS.

10

15

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of neuromuscular blockade agents on mortality, quality of life, duration of mechanical ventilation, ICU length of stay and adverse events/complications in the treatment of mechanical ventilated patients with ARDS compared to placebo or no treatment.

20

P: mechanical ventilated patients with ARDS (no ECLS treatment).

25

I: neuromuscular blockade agents (cisatracurium, rocuronium, vecuronium, pancuronium, actracurium).

C: placebo/no neuromuscular blockade agents.

O: 28-day mortality, 90-day mortality, in-hospital mortality, quality of life, duration of mechanical ventilation, ventilator-free days at day 28, ICU length of stay, barotrauma, ICU-acquired weakness.

30

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality as a critical outcome measure for decision making; and quality of life, duration of mechanical ventilation, ventilator-free days at day 28, ICU length of stay, barotrauma and ICU-acquired weakness important outcome measures for decision making.

35

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

40

The working group defined the following values as a minimal clinically (patient) important difference:

Mortality: $0.95 \leq \text{relative risk (RR)} \leq 1.05$.

Quality of life: mean difference (MD) $\geq 10\%$ of the maximum score on a validated questionnaire.

45

Duration of mechanical ventilation: MD ≥ 1 day.

Ventilator-free days at day 28: MD ≥ 1 day.

ICU length of stay: MD ≥ 1 day.

Barotrauma: $0.91 \geq \text{RR} \geq 1.10$.

50

ICU-acquired weakness: $0.91 \geq \text{RR} \geq 1.10$.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until February 3rd 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 305 hits. Studies were selected

- 5 based on the following criteria:
- Systematic review or RCT.
 - Mechanical ventilated patients with ARDS were included.
 - Studies focusing on ARDS patients with COVID-19 were excluded.
 - A group using neuromuscular blocking agents was compared with a group using placebo or no neuromuscular blocking agents.
 - At least one of the outcome measures mortality, quality of life, duration of mechanical ventilation, ventilator-free days at day 28, ICU length of stay, barotrauma and ICU-acquired weakness was reported.

10

15 A total of 64 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 63 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one studies was included.

Results

20 One study (Shao, 2020) is 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.

Summary of literature

25 Description of studies

Shao (2020) performed a meta-analysis regarding the efficacy of treatment with neuromuscular blocking agents (NMBA) versus placebo or standard treatment (no neuromuscular blocking agents) in patients with ARDS. A systematic search was performed on August 20th 2020 using PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science and ClinicalTrials.gov. A total of seven RCTs was included. In Gainnier (2004), Forel (2006), Papazian (2010) and Moss (2019), NMBAs were given for 48 hours; in Lyu (2014), NMBAs were given for 24-48 hours; and in Rao (2016) and Guervilly (2017) duration of treatment with NMBAs was unknown. Some studies were assessed as high risk of bias due to lack of blinding (Forel, 2006; Guervilly, 2017; Moss, 2019; Rao, 2016) and some as unclear risk of bias (Gainnier, 2004; Lyu, 2014; Papazian, 2010). Participants were patients diagnosed with acute respiratory distress syndrome according to the consensus definition of the disease when the relevant study was published. In total, 1598 patients were included. Mean age of participants was reported per group for each study and varied between 35 and 72 years. Shao (2020) performed a sensitivity analysis for difference in inclusion criteria for PaO₂/FiO₂ ratio (<150 mmHg, <200 mmHG and <300 mmHG) regarding 21–28-day mortality outcome. Reported PaO₂/FiO₂ ratios are shown in table 1.

Table 1: ARDS severity (PaO₂/FiO₂ ratio in mmHg)

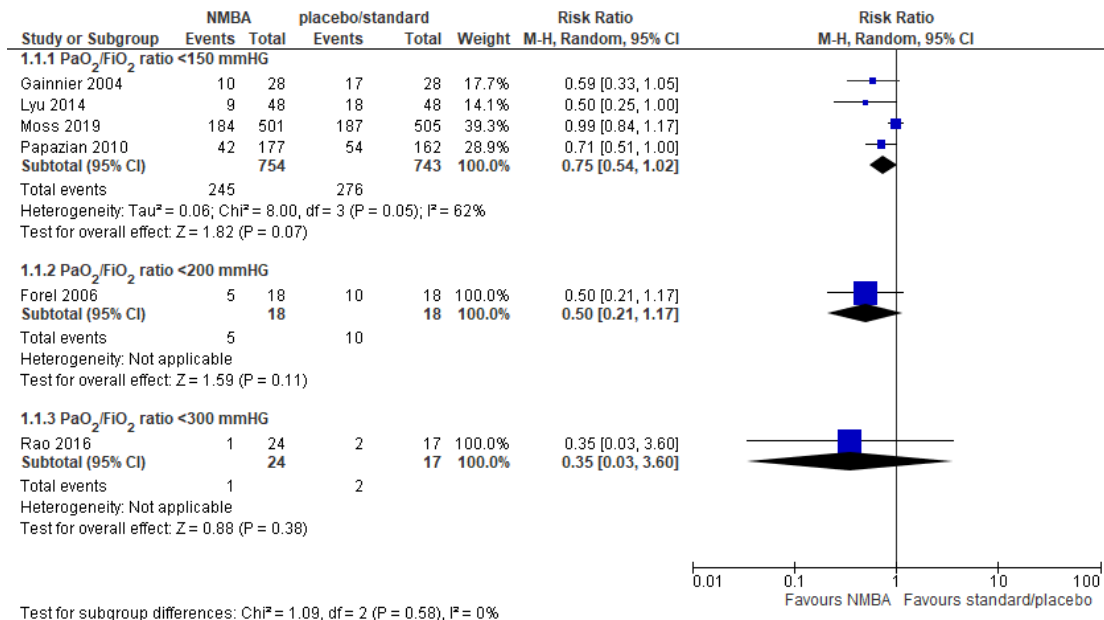
	Inclusion criteria PaO ₂ /FiO ₂ ratio:	Intervention group mean PaO ₂ /FiO ₂ ratio (SD)	Control group mean PaO ₂ /FiO ₂ ratio (SD)
Forel, 2006	<200	Not reported	Not reported
Gainnier, 2004	<150	130 (34)	119 (31)
Guervilly, 2017	<150	Median (IQR) 158 (131 to 185)	Median (IQR) 150 (121 to 187)

Lyu, 2014	<150	140.95 (26.97) 77.68 (11.21)	144.33 (24.09) 80.61 (12.82)
Moss, 2019	<150	98.7 (27.9)	99.5 (27.9)
Papazian, 2010	<150	106 (36)	115 (41)
Rao, 2016	<300	176 (63)	165 (53)

Results

21–28-day mortality

- 5 Six RCTs (Forel, 2006; Gainnier, 2004; Lyu, 2014; Moss, 2019; Papazian, 2010; Rao, 2016) included in Shao (2020) reported 21-28-day mortality in mechanical ventilated patients. In patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg, a total of 245 out of 754 (32.5%) patients treated with neuromuscular blocking agents died compared to 276 out of 743 (37.1%) patients in the control group (RR 0.75; 95% CI 0.54 to 1.02, see figure 1). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with neuromuscular blocking agents.
- 10 A similar effect was shown for patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <200 (RR 0.50; 95%CI 0.21 to 1.17) and for patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <300 (RR 0.35; 95%CI 0.03 to 3.60).



15 **Figure 1: meta-analysis of 21-28-day mortality (data from Shao, 2020)**

90-day mortality

- 20 Five RCTs (Gainnier, 2004; Guervilly, 2017; Moss, 2019; Papazian, 2010; Rao, 2016) included in Shao (2020) reported 90-day mortality in mechanical ventilated patients. In patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg, a total of 288 out of 719 (40.0%) patients treated with neuromuscular blocking agents died compared to 305 out of 706 (43.2%) patients in the control group (RR 0.87; 95% CI 0.68 to 1.10, see figure 2). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with neuromuscular blocking agents. A similar effect was
- 25 shown for patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <300 (RR 0.24; 95%CI 0.03 to 2.08).

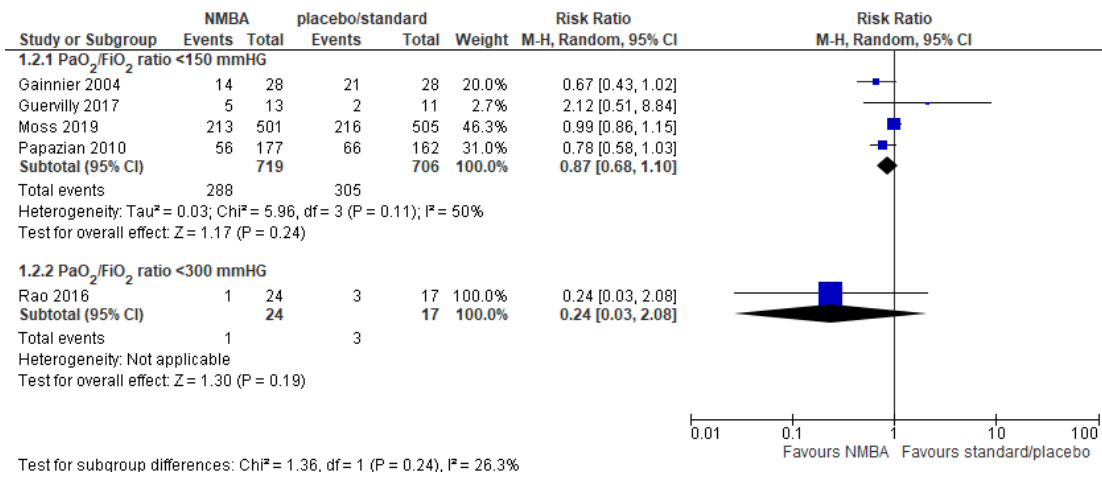


Figure 2: meta-analysis of 90-day mortality (data from Shao, 2020)

5 In-hospital mortality

Results regarding the outcome measure in-hospital mortality were not reported in Shao (2020).

Quality of life

10 Results regarding the outcome quality of life were not reported in Shao (2020).

Duration of mechanical ventilation

Results regarding the outcome duration of mechanical ventilation were not reported in Shao (2020).

15

Ventilator-free days at day 28

Five RCTs (Forel, 2006; Gainnier, 2004; Guervilly, 2017; Moss, 2019; Papazian, 2010) included in Shao (2020) reported the number of ventilator-free days at day 28 in mechanical ventilated patients. Patients treated with neuromuscular blocking agents showed no clinically relevant difference in the number of ventilator-free days compared to patients in the control group (see figure 3) in patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg (MD 0.84; 95% CI -0.73 to 2.40 days). This was also concluded for patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <200 (MD 0.60; 95% CI -4.35 to 5.55 days).

20

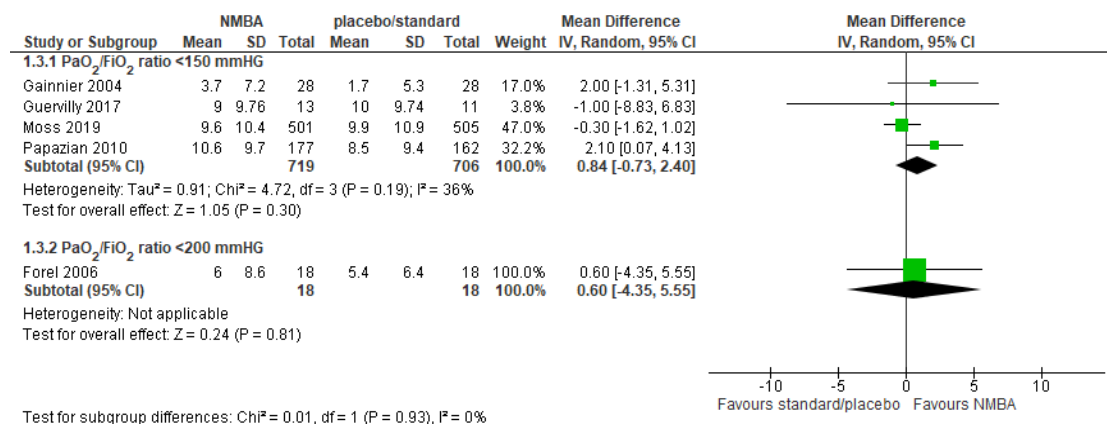


Figure 3: meta-analysis of Ventilator-free days at day 28 (data from Shao, 2020)

30 ICU length of stay

Three RCTs (Guervilly, 2017; Moss, 2019; Papazian, 2010) included in Shao (2020) reported the number of days not in ICU at day 28 in mechanical ventilated patients. Patients treated with neuromuscular blocking agents showed no clinically relevant difference in the number of days not in ICU compared to patients in the control group (MD 0.16; 95% CI -1.00 to 1.31 days, see figure 4).

5

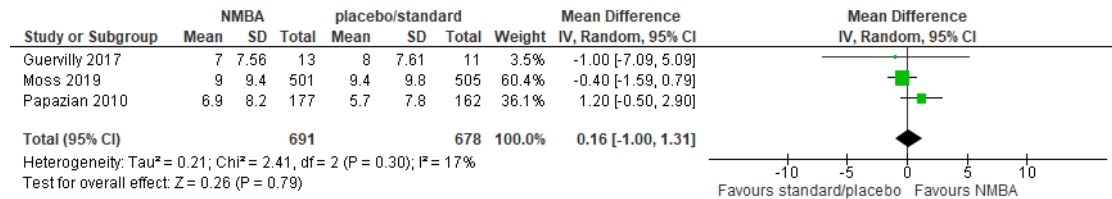
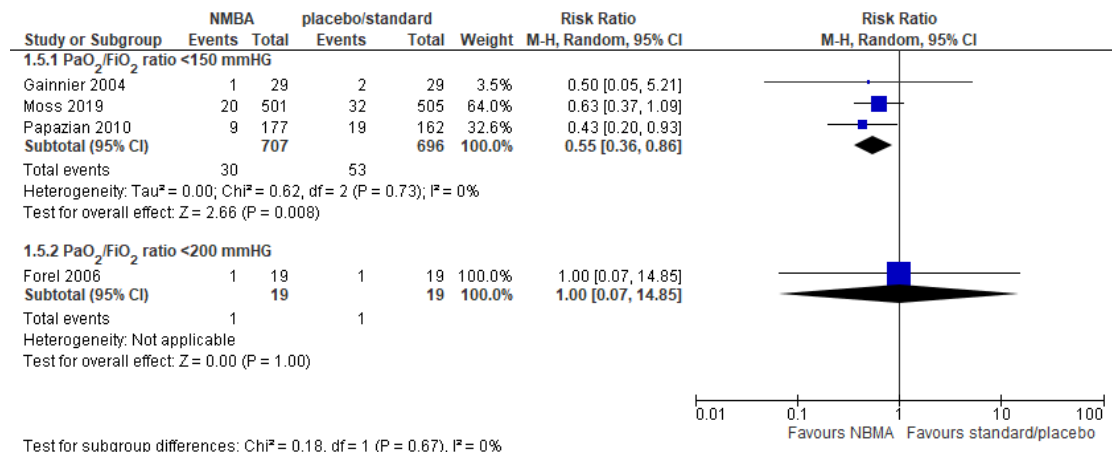


Figure 4: meta-analysis of days not in ICU at day 28 (data from Shao, 2020)

10 Barotrauma

Four RCTs (Forel, 2006; Gainnier, 2004; Moss, 2019; Papazian, 2010) included in Shao (2020) reported the number of barotraumas in mechanical ventilated patients. In patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg, a total of 30 out of 707 (4.2%) patients treated with neuromuscular blocking agents had a barotrauma compared to 53 out of 696 (7.6%) patients in the control group (RR 0.55; 95% CI 0.36 to 0.86, see figure 5). This is a clinically relevant difference in favour of treatment with neuromuscular blocking agents. Patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <200 did not show a clinically relevant difference (RR 1.00; 95%CI 0.07 to 14.85).

15



20

Figure 5: meta-analysis of Barotrauma (data from Shao, 2020)

ICU-acquired weakness

Three RCTs (Forel, 2006; Moss, 2019; Papazian, 2010) included in Shao (2020) reported the number of patients with ICU-acquired muscle weakness in mechanical ventilated patients. In patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <150 mmHg, a total of 147 out of 338 (43.5%) patients treated with neuromuscular blocking agents developed ICU-acquired muscle weakness compared to 117 out of 317 (36.9%) patients in the control group (RR 1.19; 95% CI 0.99 to 1.44, see figure 6). This is a clinically relevant difference in favour of the control group. Patients with a PaO₂/FiO₂ ratio <200 did not show a clinically relevant difference (RR 1.00; 95%CI 0.07 to 14.79).

30

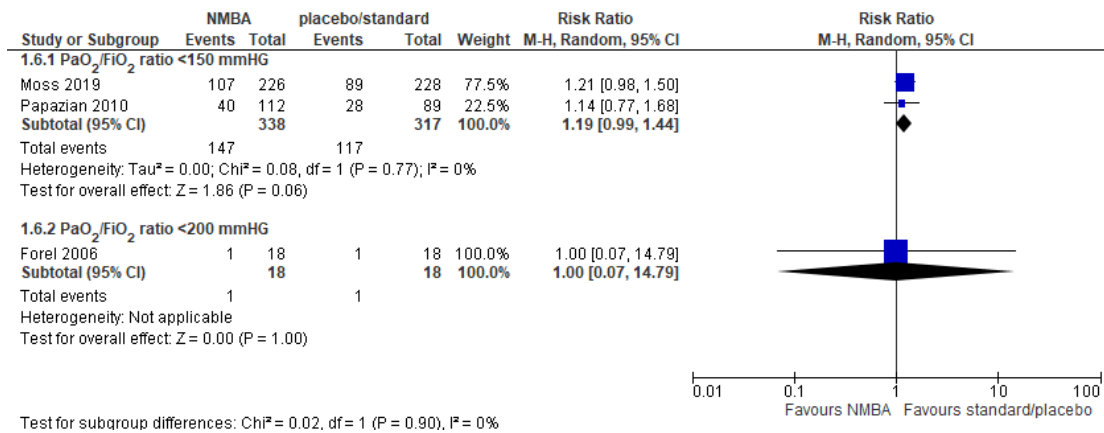


Figure 6: meta-analysis of ICU-acquired weakness (data from Shao, 2020)

5 Level of evidence of the literature

21–28-day mortality, PaO₂/FiO₂ ratio <150

The level of evidence regarding the outcome measure 21-28-day mortality started at high and was downgraded to low level, because of clinical heterogeneity in included patients (inconsistency, one level) and because of small number of participants and events (imprecision, one level).

10

21-28 day mortality, PaO₂/FiO₂ ratio <200 and <300

The level of evidence regarding the outcome measure 21-28-day mortality started at high and was downgraded to low level, because of small number of participants and events in most studies and confidence intervals crossing the thresholds for clinical relevance (imprecision, two levels).

15

90-day mortality, PaO₂/FiO₂ ratio <150

The level of evidence regarding the outcome measure 90-day mortality started at high and was downgraded to low level, because of clinical heterogeneity in included patients (inconsistency, one level) and because of small number of events (imprecision, one level).

20

90-day mortality, PaO₂/FiO₂ ratio <300

The level of evidence regarding the outcome measure 90-day mortality started at high and was downgraded to low level, because of small number of events and confidence intervals crossing the thresholds for clinical relevance (imprecision, two levels).

25

In-hospital mortality

The level of evidence regarding the effect of neuromuscular blocking agents on in-hospital mortality in mechanical ventilated patients with ARDS could not be determined as this outcome measure was not reported in the included literature.

30

Quality of life

The level of evidence regarding the effect of neuromuscular blocking agents on quality of life in mechanical ventilated patients with ARDS could not be determined as this outcome measure was not reported in the included literature.

35

Duration of mechanical ventilation

The level of evidence regarding the effect of neuromuscular blocking agents on duration of mechanical ventilation in mechanical ventilated patients with ARDS could not be determined as this outcome measure was not reported in the included literature.

40

Ventilator-free days at day 28, PaO₂/FiO₂ ratio <150

5 The level of evidence regarding the outcome measure ventilator-free days at day 28 started at high and was downgraded to very low level, because of lack of blinding (risk of bias, one level), clinical heterogeneity in included patients (inconsistency, one level) and because of small number of participants (imprecision, one level).

Ventilator-free days at day 28, PaO₂/FiO₂ ratio <200

10 The level of evidence regarding the outcome measure ventilator-free days at day 28 started at high and was downgraded to very low level, because of lack of blinding (risk of bias, one level) and because of small number of participants and confidence intervals crossing the thresholds for clinical relevance (imprecision, two levels).

ICU length of stay

15 The level of evidence regarding the outcome measure ventilator-free days at day 28 started at high and was downgraded to very low level, because of lack of blinding (risk of bias, one level), clinical heterogeneity in included patients (inconsistency, one level) and a small number of participants (imprecision, one level).

20 Barotrauma, PaO₂/FiO₂ ratio <150

The level of evidence regarding the outcome measure barotrauma started at high and was downgraded to low level, because of clinical heterogeneity in included patients (inconsistency, one level) and a small number of events (imprecision, one level).

25 Barotrauma, PaO₂/FiO₂ ratio <200

The level of evidence regarding the outcome measure barotrauma started at high and was downgraded to low level, because of a very small number of events and confidence intervals crossing the thresholds for clinical relevance (imprecision, two levels).

30 ICU-acquired weakness, PaO₂/FiO₂ ratio <150

The level of evidence regarding the outcome measure ICU-acquired weakness started at high and was downgraded to very low level, because of lack of blinding (risk of bias, one level), clinical heterogeneity in included patients (inconsistency, one level) and a small number of events (imprecision, one level).

35

ICU-acquired weakness, PaO₂/FiO₂ ratio <200

The level of evidence regarding the outcome measure ICU-acquired weakness started at high and was downgraded to very low level, because lack of blinding (risk of bias, one level) and a very small number of events and confidence intervals crossing the thresholds for clinical

40

relevance (imprecision, two levels).

Conclusions

Low GRADE	<p>Treatment with neuromuscular blocking agents may result in lower 21–28-day mortality compared to no treatment with neuromuscular blocking agents in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <150, <200 or <300.</p> <p><i>Source: Shao, 2020 (Forel, 2006; Gainnier, 2004; Lyu, 2014; Moss, 2019; Papazian, 2010; Rao, 2016)</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Treatment with neuromuscular blocking agents may result in lower 90-day mortality compared to no treatment with neuromuscular blocking agents in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <150 or <300.</p> <p><i>Source: Shao, 2020 (Gainnier, 2004; Guervilly, 2017; Moss, 2019; Papazian, 2010; Rao, 2016)</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn regarding the effect of neuromuscular blocking agents on in-hospital mortality in mechanical ventilated patients with ARDS as this outcome measure was not reported in the included literature.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn regarding the effect of neuromuscular blocking agents on quality of life in mechanical ventilated patients with ARDS as this outcome measure was not reported in the included literature.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn regarding the effect of neuromuscular blocking agents on duration of mechanical ventilation in mechanical ventilated patients with ARDS as this outcome measure was not reported in the included literature.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of neuromuscular blocking agents on the number of ventilator-free days at day 28 in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <150 or <200.</p> <p><i>Source: Shao, 2020 (Forel, 2006; Gainnier, 2004; Guervilly, 2017; Moss, 2019; Papazian, 2010)</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of neuromuscular blocking agents on the number of days not in ICU at day 28 in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <150.</p> <p><i>Source: Shao, 2020 (Guervilly, 2017; Moss, 2019; Papazian, 2010)</i></p>
Low GRADE	<p>Treatment with neuromuscular blocking agents may result in a lower risk of barotrauma compared to no treatment with neuromuscular blocking agents in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <150.</p> <p>Treatment with neuromuscular blocking agents may result in little to no difference in risk of barotrauma compared to no treatment with neuromuscular blocking agents in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <200.</p> <p><i>Source: Shao, 2020 (Forel, 2006; Gainnier, 2004; Moss, 2019; Papazian, 2010)</i></p>

5

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of neuromuscular blocking agents on the risk of ICU-acquired weakness compared to no treatment with neuromuscular blocking agents in mechanical ventilated patients with ARDS and a PaO₂/FiO₂ ratio <150 or <200.</p> <p><i>Source: Shao, 2020 (Forel, 2006; Moss, 2019; Papazian, 2010)</i></p>
-----------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 5 Er is een literatuuranalyse verricht naar de effectiviteit van de toediening van spierverslappers bij patiënten met ARDS die worden beademd. De mortaliteit (28-daagse en 90-daagse) lijkt lager te zijn voor patiënten die spierverslappers krijgen toegediend. De bewijskracht voor deze cruciale uitkomstmaat is echter laag doordat er sprake is van klinische heterogeniteit tussen de geïncludeerde patiënten en de studies vaak zijn
- 10 uitgevoerd in kleine patiëntgroepen.
- Ten aanzien van de belangrijke, maar niet cruciale, uitkomstmaten lijkt het risico op barotrauma af te nemen bij ARDS-patiënten met een PaO₂/FiO₂ ratio <150 die worden behandeld met spierverslappers. Dit lijkt niet te gelden voor ARDS-patiënten met een PaO₂/FiO₂ ratio <200. Ook hiervoor is de bewijskracht laag. Het effect van spierverslappers
- 15 op de duur van de beademing (aantal beademingsvrije dagen na 28 dagen), de lengte van het verblijf op de IC en het risico op ICU acquired weakness is onzeker.

Gegeven de hoge mortaliteit van matig-ernstige ARDS is naar mening van de werkgroep, ondanks het gebrek aan hoogwaardig wetenschappelijk bewijs, het gebruik van

20 spierverslappers te rechtvaardigen bij patiënten met een PaO₂/FiO₂-ratio lager dan 150 mmHg. Alleen in deze groep patiënten is er het voordeel van minder barotrauma. Een potentieel belangrijk nadeel van het gebruik van spierverslappers is de hogere kans op IC-gerelateerde spierzwakte (ICU-acquired weakness), echter dat komt niet eenduidig uit de literatuur naar voren. Het is onduidelijk hoe de toename van ICU-acquired weakness zich

25 verhoudt tot beademing in buikligging (zie module 'Methode van beademing – Buikligging'), het gebruik van sedativa, corticosteroïden (zie module 'Immunomodulatie – Corticosteroïden') of andere interventies en de behandeling van ARDS met verschillen in PEEP (zie module 'Methode van beademing – PEEP') en volumina (zie module 'Methode van

30 beademing – Volumina'). De ESICM richtlijn (Grasselli, 2023) beveelt aan spierverslappers niet routine matig voor te schrijven bij patiënten met (non-COVID) ARDS.

De duur van behandeling met spierverslappers in studieverband is wisselend, meestal 24 tot 48 uur. Ondanks dat potentiële complicaties van spierverslappers in deze meta-analyse lijken mee te vallen, is het in de optiek van de werkgroep wenselijk om na maximaal 48 uur de continuering van behandeling met spierverslappers te evalueren, omdat het onbekend is

35 of langdurig gebruik van spierverslappers niet alsnog kan resulteren in bijvoorbeeld ICU-acquired weakness. In geen van de geanalyseerde studies is gebruik gemaakt van monitoring van de mate van verslapping. Desalniettemin is de werkgroep van mening dat dit wel wenselijk is omdat bij adequate spierverslapping het effect op de luchtdruk het grootst zal zijn. De wijze van monitoring van spierverslapping is niet beschreven, maar doorgaans

40 wordt dit gedaan middels TOF-monitoring (train-of-four monitor). De werkgroep is vanuit expert-opinion van mening dat spierverslapping gemonitord zou moeten worden en dat dit het best kan middels TOF-monitoring, waarbij nagestreefd wordt dat diepe verslapping bereikt wordt.

45 *Spierverslappers en spontane ademhaling*

In de studies meegenomen in de literatuuranalyse was de aanwezigheid van spontane ademhalingspogingen, patiënt-ventilator asynchronie of de mate van work-of-breathing geen indicatie voor het toedienen van spierverslappers. Op basis van de literatuuranalyse kunnen hierover daarom geen aanbevelingen gedaan worden. De inzet van spierverslappers tijdens spontane ademhaling wordt door de werkgroep gezien als een kennishiaat. De werkgroep is van mening terughoudend te zijn met het toedienen van spierverslappers bij de volledige afwezigheid van spontane ademhalingspogingen en/of -activiteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

ARDS is een aandoening die gekenmerkt wordt door een hoge mortaliteit, waarvoor nog geen optimale behandeling voorhanden is. Vanuit patiëntenperspectief is het van belang om de overleving te optimaliseren, terwijl additieve beademingsschade zoveel als mogelijk dient te worden voorkomen. ICU-acquired weakness wordt beschouwd als een bijwerking van het gebruik van spierverslappers, maar uit de literatuuranalyse blijkt dat het effect van spierverslappers op ICU-acquired weakness onduidelijk is. Het effect van spierverslappers op ICU-acquired weakness is voor patiënten een belangrijke kennislacune.

Kosten (middelenbeslag)

Spierverslappers zijn veelal goedkope medicijnen; de bijkomende kosten zullen minimaal zijn. Het gebruiken van een TOF-monitor voor het meten van de mate van verslapping, kan een kleine investering voor de aanschaf van de monitor behoeven.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen belemmerende factoren ten aanzien van het toedienen van spierverslappers op de Intensive Care. Voor de monitoring van de mate van spierverslappers zou gebruik gemaakt kunnen worden van de TOF-monitor, het kan nodig zijn personeel hierin te scholen.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het toedienen van spierverslappers lijkt de 28- en 60-dagen mortaliteit van patiënten met matig-ernstige ARDS te verlagen. Relatie tot andere therapieën, duur van de behandeling en monitoring zijn onbekend. Gegeven de hoge mortaliteit van ARDS wordt de inzet van spierverslappers aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met een $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, waarbij protectieve beademing op een andere manier niet mogelijk is.

De door de werkgroep geformuleerde aanbeveling verschilt woordelijk met de aanbeveling in de ESICM richtlijn (Grasselli, 2023), echter in essentie niet. De ESICM richtlijn (Grasselli, 2023) beveelt aan spierverslappers niet routine matig voor te schrijven bij patiënten met (non-COVID) ARDS. Dit is in lijn met de huidige richtlijn, waar dit alleen wordt aanbevolen dit te overwegen bij patiënten met ARDS met een P/F-ratio van 150. Dat is daarmee al een subgroep van alle patiënten met ARDS.

Overweeg het gebruik van spierverslappers bij patiënten met ARDS en een $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio < 150 mmHg als long-protectieve beademing anderszins niet mogelijk is.

45

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen duidelijkheid over de duur van het gebruik van spierverslappers, maar in de meeste studies wordt dit gedaan voor een periode van 24-48 uur. Alhoewel de bijwerkingen van spierverslappers lijken mee te vallen, is het advies van de werkgroep op basis van expert opinion om de inzet van spierverslappers na 24-48 te evalueren.

5

Overweeg de toediening van spierverslappers na maximaal 24-48 uur te onderbreken of te stoppen.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

10 In geen van de onderzochte studies wordt gerapporteerd hoe de mate van spierverslapping wordt gemonitord; dit is waarschijnlijk niet gedaan. Ondanks dat, is het advies van de werkgroep op basis van expert opinion om de mate van spierverslapping wel te monitoren bijvoorbeeld middels TOF-monitoring, zodat daadwerkelijke spierverslapping bereikt kan worden.

15

Overweeg de diepte van spierverslapping te monitoren bijvoorbeeld middels een TOF-monitor.

Literatuur

- 20 Forel, J. M., Roch, A., Marin, V., Michelet, P., Demory, D., Blache, J. L., ... & Papazian, L. (2006). Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 34(11), 2749-2757.
- 25 Gainnier, M., Roch, A., Forel, J. M., Thirion, X., Arnal, J. M., Donati, S., & Papazian, L. (2004). Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 32(1), 113-119.
- 30 Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, Arabi YM, Baroncelli F, Beitler JR, Bellani G, Bellingan G, Blackwood B, Bos LDJ, Brochard L, Brodie D, Burns KEA, Combes A, D'Arrigo S, De Backer D, Demoule A, Einav S, Fan E, Ferguson ND, Frat JP, Gattinoni L, Guérin C, Herridge MS, Hodgson C, Hough CL, Jaber S, Juffermans NP, Karagiannidis C, Kesecioglu J, Kwizera A, Laffey JG, Mancebo J, Matthay MA, McAuley DF, Mercat A, Meyer NJ, Moss M, Munshi L, Myatra SN, Ng Gong M, Papazian L, Patel BK, Pellegrini M, Perner A, Pesenti A, Piquilloud L, Qiu H, Ranieri MV, Riviello E, Slutsky AS, Stapleton RD, Summers C, Thompson TB, Valente Barbas CS, Villar J, Ware LB, Weiss B, Zampieri FG, Azoulay E, Cecconi M; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):727-759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326646; PMCID: PMC10354163.
- 40

- Guervilly, C., Bisbal, M., Forel, J. M., Mechat, M., Lehingue, S., Bourenne, J., ... & Papazian, L. (2017). Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care medicine*, 43(3), 408-418.
- 5 Lyu, G., Wang, X., Jiang, W., Cai, T., & Zhang, Y. (2014). Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 26(5), 325-329.
- 10 Moss, M. et al (National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network). (2019). Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 380(21), 1997-2008.
- 15 Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., Penot-Ragon, C., Perrin, G., Loundou, A., ... & Roch, A. (2010). Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 363(12), 1107-1116.
- 20 Rao, Z., Li, J., & Yan, M. (2016). To retain spontaneous breathing or eliminate spontaneous breathing with neuromuscular blockers in acute respiratory distress syndrome patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 28(11), 973-977.
- 25 Shao, S., Kang, H., & Tong, Z. (2020). Early neuromuscular blocking agents for adults with acute respiratory distress syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ open*, 10(11), e037737.

Bijlagen bij module - spierverslappers

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg het gebruik van spierverslappers bij patiënten met ARDS en een PaO ₂ /FiO ₂ -ratio <150 mmHg als long-protectieve beademing anderszins niet mogelijk is.	< 1 jaar	Gering	Ontwikkelen protocol	Geen	Opstellen van het protocol	Intensivist (NVIC)	
Overweeg de toediening na maximaal 24-48 uur te onderbreken of te stoppen.	< 1 jaar	Gering	Geen	Geen	Opnemen in protocol	Intensivist (NVIC)	
Overweeg de diepte van verslapping te monitoren bijvoorbeeld middels een TOF-monitor.	< 1 jaar	Afhankelijkheid reeds aanwezigheid op IC	Aanwezigheid TOF monitor	Geen	Opnemen in protocol; training in gebruik van TOF monitor	Intensivist (NVIC)	

5

Evidence tables

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shao, 2020 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCT <i>Literature search up to August, 2020</i> A: Gainnier, 2004 B: Forel, 2006 C: Papazian, 2010 D: Lyu, 2014 E: Rao, 2016 F: Guervily, 2017 G: Moss, 2019 <u>Study design:</u> All: RCT-parallel <u>Setting and Country:</u> A: France B: France C: France D: China E: China F: France G: USA <u>Source of funding and conflicts of</u>	Inclusion criteria SR: 1) RCTs 2) adult (aged over 18 years) patients who were diagnosed with ARDS by the consensus definition of the disease when the relevant study was published 3) study groups that received neuromuscular blocking agents and control groups that received placebo without neuromuscular blocking agents 4) studies that accurately and clearly provided any of the outcomes (primary outcome: 90-day mortality;	A: “Bolus of 50 mg cisatracurium, followed by a continuous infusion at an initial rate of 5 µg·k·min for 48 hours” B: “A bolus of 0.2 mg/kg was followed by a continuous infusion at an initial rate of 5 µg·k·min for 48 hours” C: “A 3 mL rapid intravenous infusion of 15 mg of cisatracurium, followed by a continuous infusion of 37.5 mg/hour for 48 hours” D: “0.1 mg/kg vecuronium up to 0.05 mg/kg-hour for continuous intravenous infusion for 24–48 hours” E: “Vecuronium 1 g/kg·hour was given to maintain muscle relaxation and eliminate spontaneous respiration” F: “A 3 mL rapid intravenous infusion of 15 mg cisatracurium, followed by a continuous infusion of 37.5 mg/hour”	A: “An infusion of saline at a rate of 4 mL/hour for 48 hours” B: “An infusion of placebo (saline) at a rate of 4 mL/hour for 48 hours” C: “A 3 mL rapid intravenous infusion of 15 mg of placebo, followed by a continuous infusion of 37.5 mg/hour for 48 hours” D: “Give patients regular treatment” E: “Give patients regular treatment” F: “Give patients regular treatment” G: “Give patients regular treatment without routine NMBAs”	<u>End-point of follow-up:</u> A: not reported B: not reported C: not reported D: not reported E: not reported F: not reported G: not reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: not reported, but no attrition bias determined B: not reported, but no attrition bias determined C: not reported, but no attrition bias determined <i>Note that for Barotrauma not all patients were included according to the forest plots</i> D: not reported, but no attrition bias determined E: not reported, but no attrition bias determined F: not reported, but no attrition bias determined	<u>21-28-day mortality</u> Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.59 (0.33 to 1.05) B: 0.50 (0.21 to 1.17) C: 0.71 (0.51 to 1.00) D: 0.50 (0.25 to 1.00) E: 0.35 (0.03 to 3.60) G: 0.99 (0.84 to 1.17) Pooled effect (random effects model): 0.71 [95% CI 0.53 to 0.96] favoring intervention group Heterogeneity (I ²): 51% Subgroup analysis PaO ₂ /FiO ₂ <150 mmHg (A, C, D, G) Pooled effect (random effects model): 0.75 [95% CI 0.54 to 1.02] favoring intervention group Heterogeneity (I ²): 62% Subgroup analysis PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg (B) Pooled effect (random effects model): 0.50 [95% CI 0.21 to 1.17] favoring intervention group Heterogeneity (I ²): N/A	<u>Facultative:</u> Brief description of author’s conclusion: “In conclusion, although our study demonstrated that the use of NMBAs may reduce short-term mortality, NMBArelevant complications, and APACHE II scores and may be associated with increased PaO ₂ /FiO ₂ within the first 48hours and 72hours among patients with ARDS, longterm survival was not significantly improved. Therefore, NMBAs should not be considered a regular treatment regimen for moderate to severe patients with ARDS. Considering the limitations of the available studies, additional high-quality RCTs should be performed to guide the optimisation of clinical therapeutic strategies for NMBAs in the future.”

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p><u>interest:</u> SR: This work was supported by the funds of National Natural Science Foundation of China (grant number 81870004) and Beijing Municipal Bureau of Health (CN) (grant numbers 2016-1-1061); No competing interest declared. Not reported for included RCTs individually</p>	<p>secondary outcome: 21-28 day mortality, days of free mechanical ventilation of day 28, days not in ICU of day 28, neuromuscular blocking agent related complications (barotrauma, pneumothorax and ICU-acquired muscle weakness), Medical Research Council score, APACHE II score, PaO₂/FiO₂ at 48 hours and 72 hours</p> <p>Exclusion criteria SR: 1) case reports, letters, systematic reviews, meta-analyses, professional opinions or cohort studies 2) studies lacking risk ratios, 95% CIs</p>	<p>G: "A bolus of 15 mg of cisatracurium, followed by a continuous infusion of 37.5 mg/hour for 48 hours"</p>		<p>G: not reported, but no attrition bias determined</p>	<p>Subgroup analysis PaO₂/FiO₂ <200 mmHg (E) Pooled effect (random effects model): 0.35 [95% CI 0.03 to 3.60] favoring intervention group Heterogeneity (I²): N/A</p> <p><u>90-day mortality</u></p> <p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.67 (0.43 to 1.02) C: 0.78 (0.58 to 1.03) E: 0.24 (0.03 to 2.08) F: 2.12 (0.51 to 8.84) G: 0.99 (0.86 to 1.15)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.85 [95% CI 0.66 to 1.09] favoring intervention group Heterogeneity (I²): 46%</p> <p><u>Hospital mortality</u></p> <p>Not reported</p> <p><u>Quality of life</u></p> <p>Not reported</p> <p><u>Hospital mortality</u></p>	<p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading: 90-day mortality: GRADE low (results of E and G were different from previous study and only 41 patients were included in E) 21-28 day mortality: GRADE low (Two-third of the trials involved fewer than 150 participants and there was publication bias among those trials through Egger's test) Ventilator free days: GRADE low (the results of randomized trials published in 2010 are different from those of other randomized trials and there were fewer participants in two studies). Days not in ICU: GRADE moderate (reason for downgrading not reported) Barotrauma: GRADE Low (the result of C was different from other studies and two studies contained only 38 and 58 participants) ICU-acquired muscle weakness: GRADE moderate (In B, only 36 participants)</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>or continuous variable outcomes that could be covered to the mean and SD</p> <p>3) incorrect statistical methods that cannot be corrected</p> <p>4) incomplete data and unclear outcomes</p> <p><i>7 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...</i></p> <p><u>N, mean age (SD)</u></p>				<p>Not reported</p> <p><u>Duration of mechanical ventilation</u></p> <p>Not reported</p> <p><u>Days free of mechanical ventilation at day 28</u></p> <p>Effect measure: mean difference in days [95% CI]: A: 2.00 (-1.31 to 5.31) B: 0.60 (-4.35 to 5.55) C: 2.10 (0.07 to 4.13) F: -1.00 (-8.79 to 6.79) G: -0.30 (-1.62 to 1.02)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.54 [95% CI -0.47 to 1.56] favoring intervention group Heterogeneity (I²): 15%</p> <p><u>Days not in ICU the at day 28</u></p> <p>Effect measure: mean difference in days [95% CI]: C: 1.20 (-0.50 to 2.90) F: -1.00 (-7.09 to 5.09) G: -0.40 (-1.59 to 0.79)</p> <p>Pooled effect (random effects model):</p>	were included in the outcome)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>A: I: 28 patients, 59.8 (17.5) years C: 28 patients, 61.5 (14.6) years</p> <p>B: I: 18 patients, 61 (18) years C: 18 patients, 52 (16) years</p> <p>C: I: 177 patients, 58 (16) years C: 162 patients, 58 (15) years</p> <p>D: I/C: 48/48 patients, 58.4 (8.2) years</p> <p>E: I: 24 patients, 35 (16) years C: 17 patients, 50 (16) years</p> <p>F: I: 13 patients, median (IQR) 72 (63 to 79) years C: 11 patients, median (IQR) 60 (52 to 75) years</p> <p>G: I: 501 patients, 56.6 (14.7) years</p>				<p>0.16 [95% CI -1.00 to 1.31] favoring intervention group Heterogeneity (I²): 17%</p> <p><u>Barotrauma</u></p> <p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.50 (0.05 to 5.21) B: 1.00 (0.07 to 14.85) C: 0.43 (0.20 to 0.93) G: 0.63 (0.37 to 1.09)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.56 [95% CI 0.37 to 0.86] favoring intervention group Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>ICU-acquired muscle weakness</u></p> <p>Effect measure: RR [95% CI]: B: 1.00 (0.07 to 14.79) C: 1.14 (0.77 to 1.68) G: 1.21 (0.98 to 1.50)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.19 [95% CI 0.99 to 1.44] favoring intervention group Heterogeneity (I²): 0%</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>C: 505 patients, 55.1 (15.9) years</p> <p><u>Sex:</u></p> <p>A: I: 75% Male C: 71% Male</p> <p>B: I: 78% Male C: 67% Male</p> <p>C: not reported</p> <p>D: not reported</p> <p>E: I: 87.5% Male C: 76.56% Male</p> <p>F: I: 69% Male C: 91% Male</p> <p>G: I: 58.1% Male C: 53.3% Male</p> <p><u>Mean PaO₂/FiO₂ (SD)</u></p> <p>A: I: 130 (34) C: 119 (31)</p> <p>B: NR</p> <p>C: I: 106 (36) C: 115 (41)</p> <p>D:</p>					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>I: 141.0 (27.0) / 77.7 (11.2) C: 144.3 (24.1) / 80.6 (12.8) E: I: 176 (63) C: 165 (53) F: I: median (IQR) 158 (131 to 185) C: median (IQR) 150 (121 to 187) G: I: 98.7 (27.9) C: 99.5 (27.9)</p> <p>Groups comparable at baseline? Not stated in review, but reported baseline values do not seem to differ.</p>					

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Shao, 2020	Yes	Yes	No (excluded studies not reported)	Yes	Not applicable (RCTs)	Yes	Yes	Yes	No

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Alhazzani, 2013	Review updated by Tarazan (2020)
Alhazzani, 2020	No search strategy and search date available
Annane, 2016	Narrative review
Arroliga, 2008	Retrospective analysis ALI/ARDS
Barmparas, 2018	Retrospective analysis
Bein, 2016	Narrative review
Bennett, 2011	Narrative review
Chang, 2020	Review with more recent search date available
De Prost, 2012	Narrative review
Dodia, 2020	Narrative review/synopsis
Duggal, 2015	More recent review available
Forel, 2006	More recent review available
Forel, 2006	More recent review available
Forel, 2006	Included in Shao (2020)
Forel, 2009	Focus on ARDS/ALI, more recent review available
Frank, 2010	Narrative review
Freebairn, 2005	Narrative review
Freebairn, 2010	Narrative review
Gainnier, 2004	Included in Shao (2020)
Gao, 2019	Article in chinese
Guervilly, 2017	Included in Shao (2020)
Ho, 2020	Review with more recent search date available
Horner, 2011	Narrative review
Hraiech, 2012	More recent review available
Hraiech, 2012	Narrative review
Hraiech, 2014	Narrative review
Hraiech, 2015	Narrative review
Hraiech, 2020	Narrative review
Hua, 2020	Review with more recent search date available
Huang, 2017	Re-evaluation trial
Lagneau, 2008	Narrative review
Lyu, 2014	Included in Shao (2020)
Lyu, 2020	Review with more recent search date available
Matera, 2020	Narrative review
Mefford, 2020	Narrative review
Moss, 2019	Included in Shao (2020)
Needham, 2012	Critical appraisal
Neto, 2012	More recent review available
Papazian, 2007	Narrative review
Papazian, 2010	Included in Shao (2020)
Paramore, 2018	More recent review available
Pathak, 2011	Narrative review/synopsis

Price, 2012	Narrative review
Putensen, 2001	At risk for ARDS
Puthuchear, 2012	Narrative review
Rezaiguia-Delclaux, 2020	Survey of academic intensivists
Schweickert, 2007	Narrative review
Sottile, 2018	Retrospectieve analyse
Tao, 2018	More recent review available
Tarazan, 2020	Review with more recent search date available
Tobar, 2009	No intervention
Torbic, 2019	Narrative review
Torbic, 2021	Review with more recent search date available
Wang, 2013	Article in chinese
Warr, 2011	More recent review available
Wei, 2019	Review with more recent search date available
Wei, 2020	Review with more recent search date available
Wilcox, 2011	Narrative review
Zappetti, 2019	Narrative review/synopsis
Zheng, 2020	Review with more recent search date available
Zhuo, 2014	Protocol article
Zhuo, 2016	Protocol article

Literature search strategy

Algemene informatie

Database(s): Embase, Ovid/Medline	Datum: 3-2-2021
Periode: 2000-	Talen: nvt

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	90	45	94*
RCTs	188	83	211*
Observationele studies	76	49	83
Overig			
Totaal			305*

* opgenomen in Rayyan

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#18	#3 AND #17 sleutelartikelen	2
#17	#12 OR #13 OR #14	1490
#16	#14 NOT #13 NOT #12 = OBS	76

No.	Query	Results
#15	#13 NOT #12 = RCT	188
#14	#8 AND #11	181
#13	#8 AND #10	233
#12	#8 AND #9 = SR	90
#11	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6335337
#10	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#9	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp)	533576

No.	Query	Results
	NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	
#8	#7 AND [1-1-2000]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	761
#7	#6 NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR pediatr*:ti,ab OR paediatr*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	1308
#6	#4 AND #5	1490
#5	'neuromuscular blocking'/exp OR 'neuromuscular blocking agent'/exp OR 'curare like activity':ti,ab,kw OR 'curaremimetic drug':ti,ab,kw OR 'curariform agent':ti,ab,kw OR 'curarizing agent':ti,ab,kw OR (((myoneural OR 'nerve muscle*' OR neuromuscular) NEAR/3 (block* OR agent*)):ti,ab,kw) OR 'vecuronium'/exp OR 'musculax':ti,ab,kw OR 'nc 45':ti,ab,kw OR 'nc45':ti,ab,kw OR 'nocuron':ti,ab,kw OR 'norcuron':ti,ab,kw OR 'norcuronium':ti,ab,kw OR 'org nc 45':ti,ab,kw OR 'org nc45':ti,ab,kw OR 'orgnc 45':ti,ab,kw OR 'vecron*':ti,ab,kw OR 'vecural':ti,ab,kw OR 'vecurol':ti,ab,kw OR 'vecuron':ti,ab,kw OR 'cisatracurium'/exp OR '51w89':ti,ab,kw OR 'bw 51w89':ti,ab,kw OR 'bw51w89':ti,ab,kw OR 'cisatracurium':ti,ab,kw OR 'nimbex':ti,ab,kw OR 'rocuronium'/exp OR 'eslax':ti,ab,kw OR 'esmeron':ti,ab,kw OR 'org 9426':ti,ab,kw OR 'org9426':ti,ab,kw OR 'rocuronio':ti,ab,kw OR 'rocuronium':ti,ab,kw OR 'rocuxant':ti,ab,kw OR 'roqurum':ti,ab,kw OR 'zemuron':ti,ab,kw OR 'pancuronium'/exp OR 'pancuronium':ti,ab,kw OR 'pankuronium':ti,ab,kw OR 'atracurium besilate'/exp OR 'acrium':ti,ab,kw OR 'aculex':ti,ab,kw OR 'atracurium':ti,ab,kw OR 'bw 33 a':ti,ab,kw OR 'bw 33a':ti,ab,kw OR 'bw33a':ti,ab,kw OR 'genso':ti,ab,kw OR 'mycurium':ti,ab,kw OR 'relatrac':ti,ab,kw OR 'tracrium':ti,ab,kw OR 'tracur':ti,ab,kw OR 'tracurix':ti,ab,kw OR nmba:ti,ab,kw	88730
#4	'respiratory distress syndrome'/exp OR 'ards':ti,ab,kw OR 'adult respiration distress*':ti,ab,kw OR 'adult respiratory distress*':ti,ab,kw OR 'lung shock':ti,ab,kw OR 'posttraumatic lung failure*':ti,ab,kw OR 'posttraumatic pulmonary insufficienc*':ti,ab,kw OR 'shock lung*':ti,ab,kw OR 'acute respiration distress':ti,ab,kw OR 'acute respiratory distress':ti,ab,kw OR 'acute chest syndrome'/exp OR 'acute chest syndrome*':ti,ab,kw	94994

No.	Query	Results
#3	#1 OR #2	2
#2	neuromuscular AND blockers AND in AND early AND acute AND respiratory AND distress AND syndrome AND morange AND 2010	1
#1	neuromuscular AND blockade AND in AND acute AND respiratory AND distress AND syndrome AND a AND systematic AND review AND 'meta analysis' AND of AND randomized AND controlled AND trials AND ho AND 2020	1

Ovid/Medline

Search Strategy:

#	Searches	Results
14	12 not 11 not 10 = OBS	49
13	11 not 10 =RCT	83
12	5 and 9	81
11	4 and 9	117
10	3 and 9 = SR	45
9	8 not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediater*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	304
8	7 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	317
7	limit 6 to yr="2000 -Current"	365
6	1 and 2	406
5	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3756022

#	Searches	Results
4	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2085449
3	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	479969
2	exp Neuromuscular Blocking Agents/ or exp Neuromuscular Blockade/ or curare like activity.ti,ab,kf. or curaremimetic drug.ti,ab,kf. or curariform agent.ti,ab,kf. or curarizing agent.ti,ab,kf. or ((myoneural or nerve muscle* or neuromuscular) adj3 (block* or agent*)).ti,ab,kf. or musculax.ti,ab,kf. or nc 45.ti,ab,kf. or nc45.ti,ab,kf. or nocuron.ti,ab,kf. or norcuron.ti,ab,kf. or norcuronium.ti,ab,kf. or org nc 45.ti,ab,kf. or org nc45.ti,ab,kf. or orgnc 45.ti,ab,kf. or vecron*.ti,ab,kf. or vecural.ti,ab,kf. or vecurol.ti,ab,kf. or vecuron.ti,ab,kf. or 51w89.ti,ab,kf. or bw 51w89.ti,ab,kf. or bw51w89.ti,ab,kf. or cisatracurium.ti,ab,kf. or nimbex.ti,ab,kf. or eslax.ti,ab,kf. or esmeron.ti,ab,kf. or org 9426.ti,ab,kf. or org9426.ti,ab,kf. or rocuronio.ti,ab,kf. or rocuronium.ti,ab,kf. or rocuxant.ti,ab,kf. or roqurum.ti,ab,kf. or	31899

#	Searches	Results
	zemuron.ti,ab,kf. or pancuronium.ti,ab,kf. or pankuronium.ti,ab,kf. or acrium.ti,ab,kf. or aculex.ti,ab,kf. or atracurium.ti,ab,kf. or bw 33 a.ti,ab,kf. or bw 33a.ti,ab,kf. or bw33a.ti,ab,kf. or genso.ti,ab,kf. or mycurium.ti,ab,kf. or relatrac.ti,ab,kf. or tracrium.ti,ab,kf. or tracur.ti,ab,kf. or tracurix.ti,ab,kf. or nmba.ti,ab,kf.	
1	exp Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or exp acute chest syndrome/ or ards.ti,ab,kf. or adult respiration distress*.ti,ab,kf. or adult respiratory distress*.ti,ab,kf. or lung shock.ti,ab,kf. or posttraumatic lung failure*.ti,ab,kf. or posttraumatic pulmonary insufficienc*.ti,ab,kf. or shock lung*.ti,ab,kf. or acute respiration distress.ti,ab,kf. or acute respiratory distress.ti,ab,kf. or acute chest syndrome*.ti,ab,kf.	34802

Module Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

(Overkoepelende) inleiding

5 De initiële diagnostiek en behandeling van de patiënt met ARDS kan op iedere Intensive Care in Nederland plaatsvinden. Het gaat hierbij om het stellen van de syndroomdiagnose ARDS, de ernst van ARDS en de meest gangbare diagnostische stappen. Hetzelfde geldt voor ondersteunende behandeling middels long-protectief beademen, het instellen van het optimale PEEP niveau, het beademen in buikligging en de inzet van corticosteroiden en spierverslappers. Deze module beschrijft de daarvoor benodigde randvoorwaarden.

10 Daarnaast zijn er situaties waarbij er noodzaak is tot het verrichten van meer invasieve diagnostiek (bijv. longbiopt) of behoefte is aan meer specialistische kennis (bijv. specialist interstitiële longziekten). Ook kunnen er additieve 'tools' (bijvoorbeeld transpulmonale drukmetingen, elektrische impedantie tomografie of geavanceerde longechografie) ingezet worden ten behoeve van de optimalisatie van long-protectieve beademing. Mocht er

15 mogelijk een indicatie voor ondersteuning middels extracorporele life support (ECLS) nodig zijn, omdat beademen binnen de vermoedelijke grenzen van long-protectief beademen niet meer lukt, kan overplaatsing naar een ander ziekenhuis nodig zijn. Deze module beschrijft hoe met deze situaties om te gaan. Voor de gehele module geldt dat de

20 'kwaliteitsstandaard organisatie van de intensive care' leidend is, en voor de indicatiestelling voor ECLS wordt verwezen naar de bijpassende richtlijn extracorporeel life support. Beide documenten zijn op het moment van publicatie van deze module in herziening.

Deze module bevat de volgende submodules:

- 25 • Wie moet er betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt met matig-ernstige ARDS? Zie submodule 1 [Randvoorwaarden – wie?]
- Welke modaliteiten zijn nodig om patiënten met matig-ernstige ARDS te behandelen? Zie submodule 2 [Randvoorwaarden – wat?]
- 30 • Waar dienen patiënten met matig-ernstige ARDS behandeld te worden? Zie submodule 3 [Randvoorwaarden – waar?]

Submodule 1 [Randvoorwaarden – wie?]

35 **Uitgangsvraag**

Wie moet er betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van een patiënt met ARDS?

Inleiding

40 ARDS is een specifieke en ernstige Intensive Care aandoening waarbij primaire behandeling plaatsvindt door de intensivist en IC-verpleegkundige. Gegeven de ernst van de aandoening en de verschillende etiologische achtergronden is regelmatig samenwerking nodig met andere disciplines, medisch en paramedisch.

Samenvatting literatuur

45 Er werd geen systematische literatuur analyse verricht voor dit hoofdstuk. De organisatie van gezondheidszorg voor ARDS-patiënten verschilt per land en de werkgroep is niet bekend met studies die toepasbaar zijn in de Nederlandse situatie. Daarom is dit hoofdstuk gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

50 **Overwegingen**

De behandeling van patiënten met ARDS vraagt om een multidisciplinaire benadering, maar in de basis vindt deze behandeling plaats door een intensivist en een IC-verpleegkundige. De verdere samenstelling van dit team is afhankelijk van de ernst van de ARDS, de liggingsduur en het verloop van de behandeling van ARDS. De behandeling verloopt zoals wordt besproken in de modules, 'Methode van beademing – Volumina', 'Methode van beademing – PEEP', 'Methode van beademing – Buikligging', 'Immunomodulatie – Corticosteroiden', 'Spierverslappers', van deze richtlijn. De behandeling van patiënten met ARDS is gebaseerd op een lokaal opgesteld protocol waarbij de aanbevelingen van deze richtlijn als uitgangspunt genomen kunnen worden en waarin ook de rol van andere disciplines in het ziekenhuis beschreven wordt. Een simplificatie van de organisatie van zorg staat weergegeven in Figuur 1 en Figuur 2.

Diagnostiek

Voor de syndroomdiagnose van ARDS is het uitsluiten van hartfalen of volume overbelasting van belang. Dat kan op verschillende manieren. Een mogelijke methode betreft echocardiografie. Indien de betrokken intensivist(en) niet bekwaam is in het gebruik van echocardiografie is samenwerking met de cardioloog van belang.

Voor de etiologische diagnose van het onderliggend lijden bij ARDS is een aantal diagnostische modaliteiten van belang inclusief samenwerking met desbetreffende disciplines: (HR)CT-thorax al dan niet met contrast (radioloog en longarts), microbiële diagnostiek (arts-microbioloog of arts-infectioloog, eventueel arts-viroloog), auto-immuun diagnostiek (internist, longarts), broncho-alveolaire lavage (longarts indien intensivist hierin niet bekwaam is). Een longarts kan tevens deel uit maken van het multidisciplinaire team vanwege zijn expertise met interstitiële longbeelden. Als een ziekenhuis niet de faciliteiten heeft om de diagnostiek, zoals bijvoorbeeld beschreven in de eerste twee stappen van het voorbeeld diagnostisch algoritme uit de module 'Diagnostiek ARDS' te verrichten, of er geen expertise op het gebied van interstitieel longlijden aanwezig is, is het advies om samenwerking te organiseren binnen de regio.

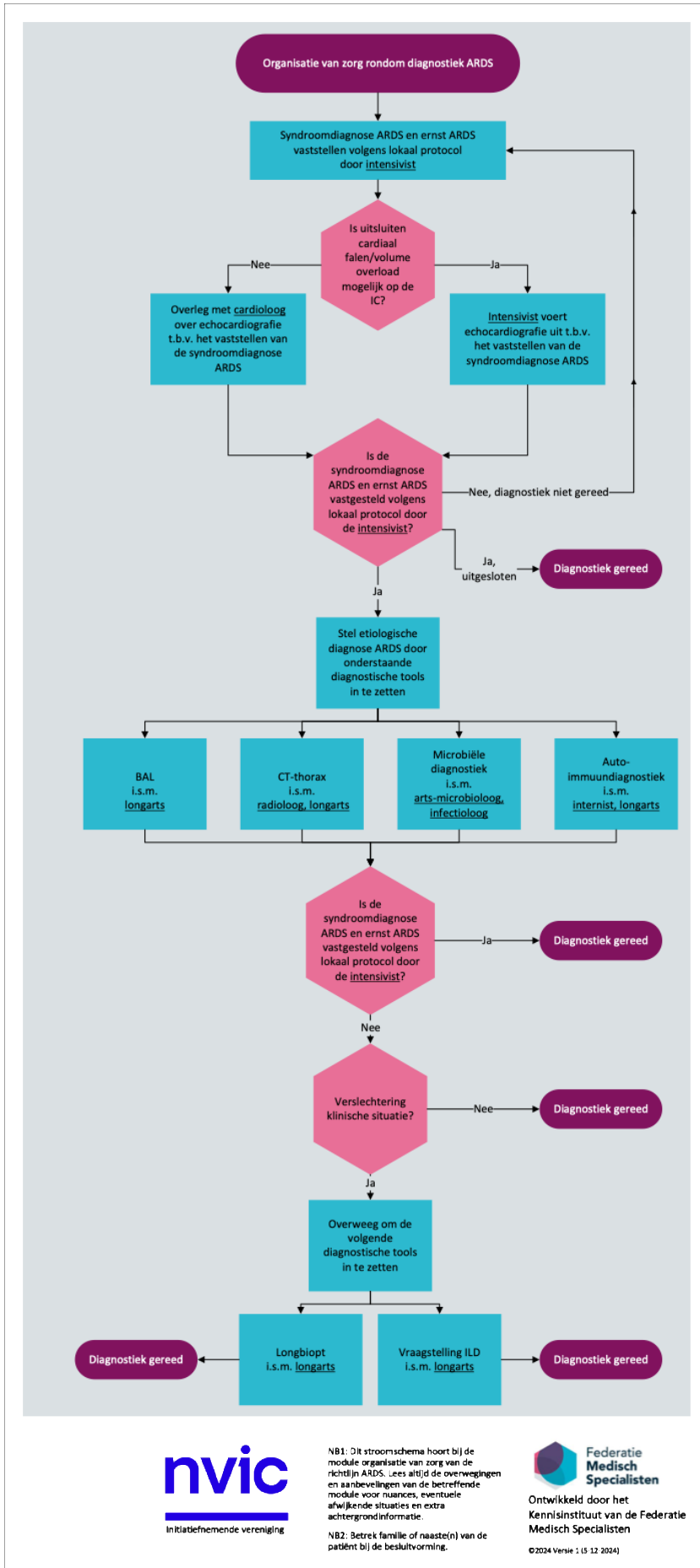
Bij het uitblijven van een etiologische diagnose (en verslechtering van de klinische situatie) dient een longbiopt overwogen te worden. Er is een beperkt aantal centra in Nederland waar dit mogelijk is (doorgaans in de centra waar hart en/of longchirurgie plaatsvindt). Het wordt aanbevolen hierover in de regio afspraken te maken, in het bijzonder met de afdeling cardio-thoracale of longchirurgie en de afdeling pathologie. Een (tijdelijke) overplaatsing kan dan nodig zijn.

Behandeling

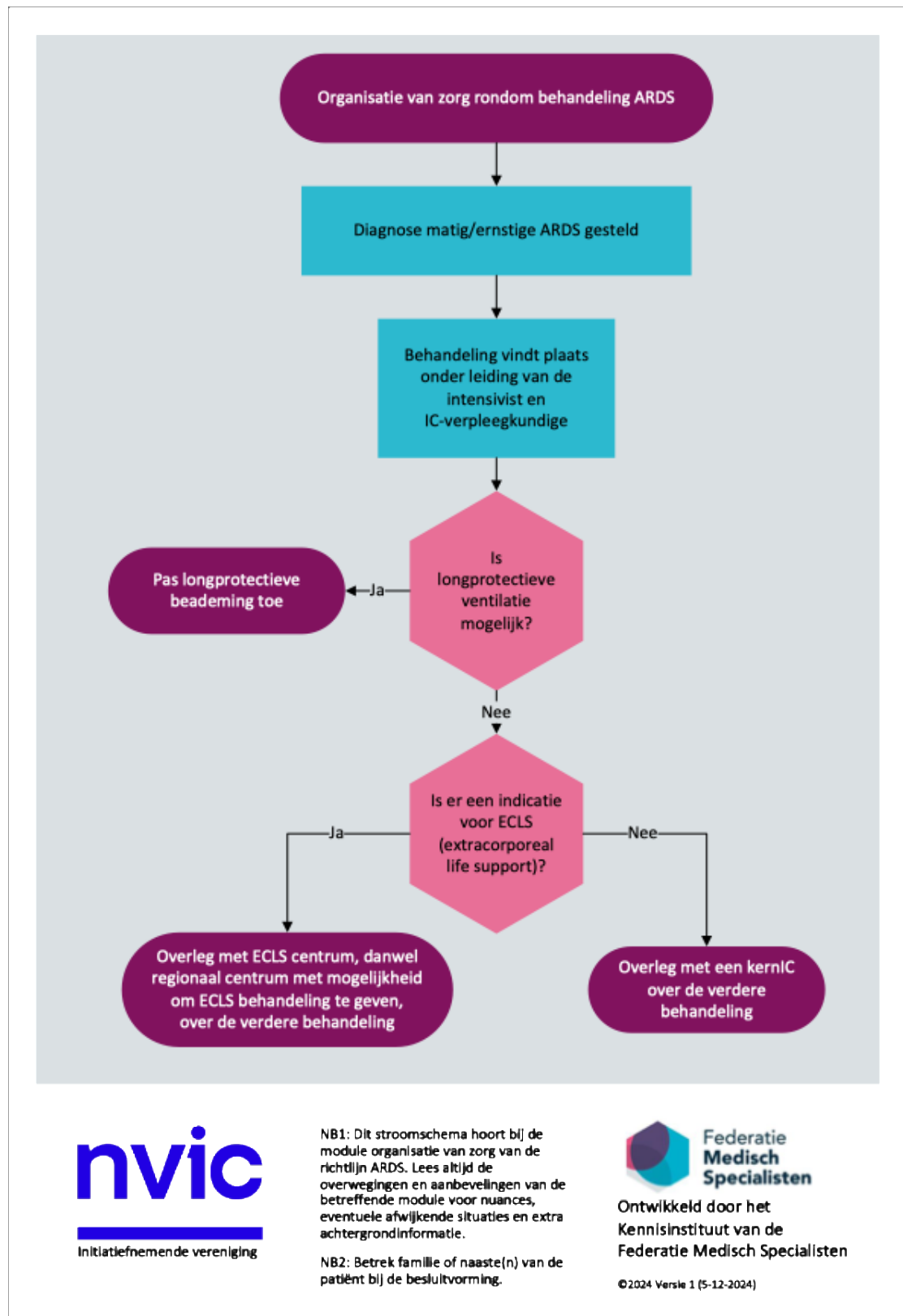
De behandeling van de patiënt met ARDS op de Intensive Care gebeurt door een intensivist en IC-verpleegkundige. De werkgroep is van mening dat het meerwaarde heeft om een ventilation practitioner, technisch geneeskundige of op zijn minst IC-verpleegkundigen met als aandachtsgebied beademing aan te stellen, zodat zij als experts op het gebied van beademing kunnen optreden en kunnen werken aan protocollering van de zorg voor patiënten met ARDS. Om vroege revalidatie te verwezenlijken is de aanwezigheid van een fysiotherapeut van belang (zie verder [richtlijn Ontwennen van beademing](#)) en het tijdig in consult vragen van de revalidatiearts.

ARDS is gekenmerkt door een hoge morbiditeit en mortaliteit. Als de behandeling niet aanslaat dient er gesproken te worden over overplaatsing naar een ander centrum of staken van de ondersteunende behandeling. Indien long-protectief beademen niet meer mogelijk is, kan er overleg plaatsvinden met een kernIC. Mocht dit centrum niet over de benodigde

- beademingsexpertise of mogelijkheid tot bijpassende diagnostische tools (transpulmonale drukmetingen, elektrische impedantie tomografie, geavanceerde longechografie) en therapeutische modaliteiten (specifieke beademingsvormen, ECLS) beschikken, verdient het aanbeveling om binnen de regio afspraken te maken welk centrum dan benaderd kan worden, in het bijzonder voor ELCS.
- 5



Figuur 1: stroomdiagram organisatie van zorg rondom diagnostiek van ARDS gebruikmakend van het voorbeeld algoritme uit de de **module Diagnostiek** van ARDS..



5 Figuur 2: stroomdiagram organisatie van zorg rondom de behandeling van ARDS. gebruikmakend van het voorbeeld algoritme uit de module **Diagnostiek bij ARDS**

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

- Voor de patiënt is het van belang dat de juiste (para)medici worden betrokken bij de behandeling zodat zij zo optimaal mogelijk worden behandeld. Het is belangrijk dat tijdig rekening wordt gehouden met de mogelijke lange duur van opname met de daarbij
- 5 behorende noodzaak voor specialistische kennis en behandeling door andere specialismen, zie [richtlijn Nazorg en revalidatie van Intensive Care](#) patiënten. Tevens moeten naasten regelmatig worden voorgelicht over de situatie zoals bij alle IC-patiënten dient te gebeuren.

Kosten

- 10 Er zijn geen extra kosten verbonden aan de organisatie van zorg. Hoe beter de zorg wordt georganiseerd hoe lager de kosten zullen zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 15 Intensivisten dienen te weten welke specialismen van meerwaarde kunnen zijn in de behandeling van ARDS-patiënten en dienen hen te betrekken bij de behandeling als nodig. Hieronder valt ook overleg met een kernIC of ECLS-centrum. Zo zou de juiste behandeling voor elke patiënt haalbaar moeten zijn.

Aanbevelingen

20

Stel de intensivist (samen met de IC verpleegkundige) aan als hoofdbehandelaar van de patiënt met ARDS op de Intensive Care.

Laat een multidisciplinair team de intensivist en de IC-verpleegkundige ondersteunen bij de diagnostiek van patiënten met ARDS.

- Betrek indien nodig de cardioloog, internist, longarts, radioloog en medisch microbioloog bij de diagnostiek van ARDS.
- Laat de intensivist beoordelen wie welke diagnostische verrichtingen uitvoert en laat de intensivist hierover afspraken maken met de leden van het team.
- Werk samen met een kernIC of ECLS-centrum of een ander ziekenhuis binnen (of buiten) de regio om diagnostiek uit te voeren, indien relevante diagnostische faciliteiten ontbreken in het centrum waar de initiële behandeling plaatsvindt.

Laat een multidisciplinair team de intensivist en de IC-verpleegkundige ondersteunen bij de behandeling van patiënten met ARDS.

- Betrek de fysiotherapeut, ergotherapeut, diëtist, revalidatiearts, longarts en eventueel anderen (zoals een ventilation practitioner en/of technisch geneeskundige (indien aanwezig in uw ziekenhuis)) bij de behandeling.

25

Submodule 2 [Randvoorwaarden – wat?]

Uitgangsvraag

Welke modaliteiten zijn nodig om ARDS te diagnosticeren en behandelen?

5

Inleiding

In opzet is elke Nederlandse Intensive Care uitgerust om patiënten met ARDS te diagnosticeren en behandelen. Echter, er kunnen diagnostische en therapeutische modaliteiten nodig zijn die niet overal beschikbaar zijn.

10

Samenvatting literatuur

Er werd geen systematische literatuur analyse verricht voor dit hoofdstuk. De organisatie van gezondheidszorg voor ARDS-patiënten verschilt per land en de werkgroep is niet bekend met studies die toepasbaar zijn in de Nederlandse situatie. Daarom is dit hoofdstuk gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

15

Overwegingen

Diagnostiek

20 De module 'Diagnostiek ARDS' van deze richtlijn kan als uitgangspunt worden gebruikt in lokale protocollen voor de diagnostiek van ARDS.

Voor het stellen van de syndroomdiagnose ARDS en het bepalen van de ernst wordt gebruik gemaakt van gangbare diagnostiek (X-thorax, CT-thorax of echografie van de long), arterieel bloedgas (in combinatie met FiO₂ op de beademingsmachine voor de PaO₂/FiO₂ ratio) en modaliteit om cardiaal falen of volume overload uit te sluiten (cardiac output meting middels thermodilutie danwel echocardiografie).

25

Voor het stellen van de etiologische diagnose ARDS zijn de volgende modaliteiten nodig in uw ziekenhuis: CT-scan, laboratorium microbiologie, laboratorium klinische chemie en mogelijkheid tot bronchoscopie. Verifieer of de laboratoria de diagnostiek kunnen verrichten zoals benoemd in de module 'Diagnostiek ARDS'. Als dit niet mogelijk is, zorg dan dat er afspraken met een ander centrum binnen de regio worden gemaakt over te verrichten diagnostiek en eventueel gebruik van andere modaliteiten (zoals transpulmonale drukmeting, elektrische impedantie tomografie, geavanceerde longechografie en extracorporele life support).

30

35

Behandeling

Voor de behandeling van patiënten met matig-ernstige ARDS gelden de modules betreffende beademing ('Methode van beademing – Volumina', 'Methode van beademing – PEEP') en ondersteunende behandeling ('Methode van beademing – Buikligging', 'Immunomodulatie – Corticosteroiden' en 'Spierverslappers' van deze richtlijn als uitgangspunt. Behandeling kan in principe met elke beademingsmachine en de benodigde medicatie is tevens beschikbaar voor elke IC.

45

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de patiënt is het van belang dat de juiste diagnostiek wordt verricht met de daarbij behorende juiste behandeling. Als het nodig is om verplaatst te worden naar een ander ziekenhuis voor diagnostiek danwel extra modaliteiten zal dit een belasting zijn voor de patiënt en naasten, maar het voordeel van de meest optimale behandeling zal hiertegen op wegen.

50

Kosten

- 5 Het gebruik van de extra modaliteiten brengen extra kosten met zich mee maar kunnen ook zorgen voor een kortere IC opname wat de kosten juist zal verminderen. Hoe beter de zorg wordt georganiseerd hoe lager de kosten zullen zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 10 De intensivist dient op de hoogte te zijn welke diagnostiek nodig is voor de diagnosestelling, en wat het lokale protocol voor de behandeling is. Als een behandeling/extra modaliteit niet mogelijk is dient overleg plaats te vinden met een kernIC of ECLS-centrum.

Aanbevelingen

Identificeer aan de hand van deze richtlijn welke diagnostische en therapeutische modaliteiten er nodig zijn voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met ARDS.

Maak gebruik van de beschikbare modaliteiten in uw ziekenhuis en zorg voor overleg en samenwerking met een kernIC of een ECLS-centrum, danwel een ander centrum als diagnostiek of de extra modaliteiten niet aanwezig zijn binnen het eigen ziekenhuis.

15

Submodule 3 [Randvoorwaarden – waar?]

Uitgangsvraag

Waar dienen patiënten met ARDS behandeld te worden?

5

Inleiding

In opzet dient elke Intensive Care in Nederland patiënten met ARDS te kunnen behandelen. Echter, gegeven de ernst van het ziektebeeld, de soms complexe etiologische diagnostiek en de noodzaak tot extra modaliteiten (zoals transpulmonale drukmeting, elektrische impedantie tomografie, geavanceerde longechografie en extracorporele life support) is samenwerking tussen centra van belang.

10

Samenvatting literatuur

Er werd geen systematische literatuur analyse verricht voor dit hoofdstuk. De organisatie van gezondheidszorg voor ARDS-patiënten verschilt per land en de werkgroep is niet bekend met studies die toepasbaar zijn in de Nederlandse situatie. Daarom is dit hoofdstuk gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

15

Overwegingen

20 Patiënten met matig-ernstige ARDS worden behandeld op een Intensive Care, behalve als er sprake is van een beleidsbeperking met 'geen IC-opname'. Behandeling van patiënten buiten de IC (zonder dat er een niet-IC beleidsbeperking is) of middels non-invasieve beademingsvormen valt buiten de context van deze richtlijn.

25 Patiënten met matig-ernstige ARDS moeten op elke Intensive Care in Nederland behandeld kunnen worden. Indien de situatie ontstaat dat invasieve diagnostiek middels longbiopt noodzakelijk is, kan indien nodig overlegd worden met een ander centrum voor de uitvoering hiervan. Indien het onmogelijk is om binnen longprotectieve grenzen te beademen en geavanceerde respiratoire monitoring niet beschikbaar is, vindt overleg plaats met een ECLS-centrum en/of een centrum met mogelijkheid tot extra modaliteiten (zoals transpulmonale drukmeting, elektrische impedantie tomografie, geavanceerde longechografie en extracorporele life support) voor advies en indien nodig overplaatsing.

30

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

35 Voor de patiënt is het van belang dat de juiste diagnostiek wordt verricht met de daarbij behorende juiste behandeling. Als dit niet mogelijk is in het initiële ziekenhuis zal een overplaatsing nodig zijn, dit vormt een belasting voor de patiënt en zijn naasten, maar de voordelen van het krijgen van de meest optimale behandeling wegen hiertegen op.

40

Kosten

Een overplaatsing van een patiënt brengt extra kosten voor het vervoer met zich mee. Maar hoe beter de zorg wordt georganiseerd hoe lager de kosten zullen zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

45 De intensivist dient te weten met welke IC's kan worden overlegd (kernIC of een ECLS-centrum, danwel een IC met extra modaliteiten. Dan zou de meest optimale behandeling voor elke patiënt haalbaar moeten zijn, zoals beschreven in de richtlijn van [Interklinisch transport van IC-patiënten 2019](#). Houd er wel rekening mee dat transport risico's met zich meebrengt voor de patiënt, zoals pulmonale verslechtering en zelfs mogelijkheid tot overlijden tijdens transport.

50

Aanbevelingen

Zorg dat de initiële behandeling van ARDS-patiënten op elke IC mogelijk is.

Zorg ervoor dat u bekend bent wie kernIC en ECLS-centrum zijn en welke IC de mogelijkheid heeft voor extra modaliteiten. Overleg met deze IC's voor advies en/of overname voor verdere behandeling als als longprotectieve beademing binnen het eigen centrum niet lukt.

5

Bijlagen bij module Randvoorwaarden

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Stel de intensivist en IC-verpleegkundige aan als primaire behandelaar van patiënten met ARDS op de intensive care.	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	
Laat een multidisciplinair team de intensivist en de IC-verpleegkundige ondersteunen bij de diagnostiek van patiënten met ARDS. <ul style="list-style-type: none"> Betrek indien nodig de cardioloog, internist, longarts, radioloog en medisch microbioloog bij de diagnostiek van ARDS. 	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<ul style="list-style-type: none"> • Laat de intensivist beoordelen wie welke diagnostische verrichtingen uitvoert en laat de intensivist hierover afspraken maken met de leden van het team. • Werk samen met een kernIC of ECLS -centrum of een ander ziekenhuis binnen (of buiten) de regio om diagnostiek uit te voeren, 							

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
indien relevante diagnostische faciliteiten ontbreken in het centrum waar de initiële behandeling plaatsvindt.							
<p>Laat een multidisciplinair team de intensivist en de IC-verpleegkundige ondersteunen bij de behandeling van patiënten met ARDS.</p> <ul style="list-style-type: none"> Betrek de fysiotherapeut, ergotherapeut, diëtist, revalidatiearts, longarts en eventueel anderen (zoals 	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>een ventilation practitioner en/of technisch geneeskundige (indien aanwezig in uw ziekenhuis)) bij de behandeling.</p>							
<p>Identificeer welke diagnostische en therapeutische modaliteiten er nodig zijn voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met ARDS.</p> <p>Maak gebruik van de beschikbare modaliteiten in uw ziekenhuis en zorg voor overleg en samenwerking met een kernIC of een ECLS-centrum, danwel een ander centrum als diagnostiek of de extra modaliteiten niet aanwezig zijn binnen het eigen ziekenhuis.</p>	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Zorg dat behandeling van ARDS-patiënten op elke IC mogelijk is	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	
Zorg dat de initiële behandeling van ARDS-patiënten op elke IC mogelijk is.	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	
Zorg ervoor dat u bekend bent wie KernIC en ECLS-centrum zijn en welke IC de mogelijkheid heeft voor extra modaliteiten. Overleg met deze IC's voor advies en/of overname voor verdere behandeling als longprotectieve beademing binnen het eigen centrum niet lukt.	<1jaar	Geen	Geen	Geen	Formaliseren	NVIC	

Knelpunteninventarisatie

Genodigde organisatie	Zijn er wat u betreft knelpunten rondom ARDS die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
IGJ	<p>1. Met betrekking tot diagnostiek naar ARDS: radiologen betrekken bij de werkgroep</p> <p>2. Aandacht voor revalidatie aspecten na ARDS</p> <p>3. Patiënten perspectief (re-integratie arbeidsproces, revalidatie. Psychische gevolgen)</p>	Geen	Geen	<p>Dank voor uw reactie.</p> <p>1. De radiologen zijn betrokken via de klankbordgroep. 2/3. Voor revalidatie en nazorg verwijzen wij naar de richtlijn Nazorg en revalidatie voor Intensive Care patiënten</p>
NVZ	<p>Belangrijk om de gevolgen van de implementatie in de praktijk direct mee te nemen: welke eventuele consequenties voor inzet personeel, kosten, veranderde patiëntenpopulatie, organisatie algemeen en op de afdeling, etc. zijn er voor de implementatie en het kunnen naleven van de richtlijn en hoe kunnen deze worden</p>	Geen	Geen	<p>Dank voor uw reactie.</p> <p>Voor elke module is een implementatieplan opgesteld.</p>

Genodigde organisatie	Zijn er wat u betreft knelpunten rondom ARDS die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
	opgepakt om de richtlijn te kunnen invoeren?			
ZiNL	Geen	Geen	Geen	Dank voor uw reactie.
ZN	Geen	Geen	Geen	Dank voor uw reactie.
Nederlandse vereniging voor Intensive Care (NVIC)	<p>Welke monitoring van beademing is van (aangetoond) belang voor de uitkomst (TPD? Naast de gebruikelijke beademingsparameters van volume, druk, peep etc). Kortom, welke monitoring zou goed zijn (of sterk ter overweging) bij ARDS op de IC</p> <p>Aandacht voor de rol van de (toegenomen) longvaatweerstand</p>	<p>Ten aanzien van druk en volume: is herformulering van de vraag wellicht te overwegen?: namelijk: welke beademingsparameters zijn van belang bij ARDS (met andere woorden hebben effect op uitkomst), en hoe kunnen die het beste worden getitreerd? (het woord PEEP wordt gemist in de vraagstellingen, naast</p>	Geen prioriteit, allen belangrijk	<p>Dank voor uw reactie.</p> <p>De meerwaarde van geavanceerde respiratoire monitoring, bijvoorbeeld middels transpulmonale drukmetingen (TPD), is niet bewezen, maar in de module over PEEP (en als zodanig verwerkt in de module over de organisatie van zorg) wordt ingegaan op de rol van</p>

Genodigde organisatie	Zijn er wat u betreft knelpunten rondom ARDS die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
	<p>nd index (CI) door pathologie en/of beademing op hartfunctie (rechtventrikel) en shunting (zones van WEST). Ofschoon niet expliciet vermeld in een aandachtspunt, zal dit naar mijn mening aan de orde moeten komen bij de genoemde aandachtspunten in de module van het concept raamwerk</p>	teugvolume en druk?)		<p>dergelijke monitoring.</p> <p>Binnen de module PEEP wordt de hart-long interactie beschreven. Dit is iets smaller dan zoals in uw vraag geformuleerd, maar daar is wel meer bewijsvoering voor.</p> <p>De vragen ten aanzien van druk, volumina en PEEP zijn opnieuw formuleerd.</p> <p>module 2: Welke parameters voor longprotectieve beademing kunnen het beste worden gebruikt voor het doseren van het teugvolume bij de beademing van de patiënt met matig-ernstige ARDS?</p> <p>Module 3: Wat is de rol van positieve eind-expiratoire druk</p>

Genodigde organisatie	Zijn er wat u betreft knelpunten rondom ARDS die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
				(PEEP) bij de beademing van een patiënt met matig-ernstige ARDS?
Geen reactie ontvangen				
NFU				
NHG				
Patiëntenfederatie Nederland				
STZ				
V&VN (wondverpleegkundigen)				
Nederlandse vereniging voor anesthesiologie (NVA)				
Nederlandse internisten vereniging (NIV)				
Nederlandse vereniging van artsen voor longziekten en				

Genodigde organisatie	Zijn er wat u betreft knelpunten rondom ARDS die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
tuberculose (NVALT)				
Nederlandse vereniging voor heelkunde (NVVH)				
Nederlandse vereniging voor thoraxchirurgie (NVT)				
Nederlandse vereniging voor technische geneeskunde (NVvTG)				
Nederlandse vereniging voor cardiologie (NVVC)				
Nederlandse vereniging voor neurologie (NVN)				
Nederlandse vereniging voor klinisch fysica (NVKF)				
Longfonds				
IC Connect/ Stichting FCIC				
Ventilation practitioners (https://www.practitioners.nl/)				

Kennislacunes

Dit hoofdstuk komt bij elke module in de Richtlijndatabase te staan onder 'Bijlagen' en dan 'Onderzoek'.

5

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Acute Respiratory Distress Syndrome is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

15

Module Diagnostiek van ARDS:

De meerwaarde van het stellen van een etiologische diagnose als oorzaak van ARDS of non-resolving ARDS op relevante uitkomstmaten is onbekend.

20

P: patiënten met matig-ernstige ARDS of non-resolving ARDS

I: stellen etiologische diagnose

C: geen etiologische diagnose

O: mortaliteit

25

Het is onduidelijk of het gebruik van een diagnostisch algoritme het stellen van een etiologische diagnose bevordert.

P: patiënten met matig-ernstige ARDS

I: diagnostisch algoritme

C: geen diagnostisch algoritme

30

O: etiologische diagnose

De waarde van morfologische typering van ARDS middels CT-scan is nog onvoldoende bekend.

35

P: patiënten met matig-ernstige ARDS

I: bepalen van morfologie middels CT-scan

C: geen CT-scan

O: mortaliteit/beademingsdagen/ventilatie vrije dagen

40

De waarde van indeling van ARDS in subtypes/phenotypes is nog onvoldoende bekend.

P: patiënten met matig-ernstige ARDS

I: bepalen van subtype

C: geen subtype bepaling

O: mortaliteit/beademingsdagen/ventilatie vrije dagen

45

Module Methode van beademing - volumina

Er is door middel van multivariate analyses in diverse retrospectieve studies een sterke associatie aangetoond tussen driving pressure en mortaliteit. Goed opgezet gerandomiseerd onderzoek met voldoende power ontbreekt echter nog. De werkgroep heeft de volgende aanvullende kennislacunes geïdentificeerd:

50

- Welke maximale ademprequentie kan nog als longprotectief worden beschouwd?

- Welke mate van respiratoire acidose kan worden geaccepteerd?
- Wat is het (ongunstige) effect van driving pressure op de longfunctie op de lange termijn?

- 5 P: Invasief beademde patiënten met matig-ernstige ARDS
I: Driving pressure gelimiteerde mechanische beademingsstrategie
C: Conventionele mechanische beademingsstrategie
O: Mortaliteit; Kwaliteit van leven; lengte ICU-verblijf; ventilatie vrije dagen; Tidal Volume; Plateaudruk; Ventilatie (PaCO₂/pH); Orgaanfalen; Barotrauma; 1-jaars longfunctie; 1-jaars kwaliteit van leven
- 10 P: Invasief beademde patiënten met matig-ernstige ARDS
I: Mechanische beademing met ademfrequentie >35/minuut
C: Conventionele mechanische beademing met ademfrequentie <30/minuut
15 O: Mortaliteit; lengte ICU-verblijf; ventilatie vrije dagen; Tidal Volume; Plateaudruk; Ventilatie (PaCO₂/pH); Mechanische power; Orgaanfalen; Barotrauma; 1-jaars longfunctie; 1-jaars kwaliteit van leven
- 20 P: Invasief beademde patiënten met matig-ernstige ARDS
I: Mechanische beademing met pH 7,10-7,20
C: Conventionele mechanische beademing met pH>7,20
O: Mortaliteit; Kwaliteit van leven; plateaudruk; intracraniale druk; vasopressie behoefte; orgaanfalen; 1-jaars longfunctie; 1-jaars kwaliteit van leven
- 25 Methode van beademing – PEEP
De huidige literatuur is nog onvoldoende conclusief over de effectiviteit van een hogere vs. lagere PEEP strategie in beademde patiënten met ARDS. Daarom blijft de huidige uitgangsvraag staan als een kennislacune. Hierbij moet worden benadrukt dat het effect van hoge of lage PEEP varieert tussen patiënten en afhankelijk is van de individuele respons op PEEP.
- 30 P: Invasief beademde patiënten met matig-ernstige ARDS
I: Geïndividualiseerde PEEP o.b.v. diagnostische methoden (elektrische impedantie tomografie, transpulmonale drukmetingen, CT-morfologie, optimale compliantie)
C: instellen PEEP hoog of laag conform bijpassende PEEP/FiO₂ tabel
35 O: 30-dagen mortaliteit, beademingsduur en beademingsgeassocieerde complicaties
- Methode van beademing – Buikligging
Op basis van de huidige literatuur en aanbevelingen heeft de werkgroep de volgende kennislacunes geïdentificeerd:
- 40 Duur van beademing in buikligging
P: Patiënten met matig-ernstige ARDS beademd in buikligging
I: Individualisering tijdsduur beademing in buikligging afhankelijk van respiratoire mechanica, respons op therapie en/of biomarkers
- 45 C: Duur van beademing in buikligging conform de aanbevelingen beschreven in de module Methode van beademing - buikligging
O: Beademingsduur, overleving en complicaties t.g.v. beademing in buikligging
- 50 Daarnaast zijn er in de uitvoering van buikligging tijdens beademing nog onduidelijkheden, zoals het instellen van PEEP en het vinden van de meest optimale buikliggingspositie.

Corticosteroiden

Zoals al blijkt uit de overwegingen, bestaan er nog kennislacunes voor het geven van corticosteroiden bij matig-ernstige ARDS (PaO₂/FiO₂-ratio < 200 mmHg).

Wij denken dat de 4 belangrijkste vragen om te onderzoeken zijn: Welk corticosteroid werkt het meest optimaal, in welke dosering en op welk gewicht gebaseerd en hoe lang moet men deze corticosteroiden geven?

5

P: mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS (volgens Berlin of AECC-criteria, PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg)

10

I: behandeling met corticosteroiden (prednisolon, dexamethason, hydrocortison, prednison)

C: Methylprednisolon

O: mortaliteit, kwaliteit van leven, duur van mechanische beademing, lengte ziekenhuisverblijf, IC verworven spierzwakte, secundaire infecties (aspergillus, re-activatie van CMV of HSV), hyperglycemie

15

P: mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS (volgens Berlin of AECC-criteria, PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg)

I: behandeling met corticosteroiden (methylprednisolon of dexamethason in andere doseringen of andere duur van behandeling)

20

C: Methylprednisolon 1mg/kg met Meduri afbouwschema

O: mortaliteit, kwaliteit van leven, duur van mechanische ventilatie, lengte ziekenhuisverblijf, IC verworven zwakte, secundaire infecties (aspergillus, re-activatie van CMV of HSV), hyperglycemie

25

P: mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS (volgens Berlin of AECC-criteria, PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg)

I: behandeling met methylprednisolon gebaseerd op lichaamsgewicht

C: Methylprednisolon 1mg/kg ideaal lichaamsgewicht

O: mortaliteit, kwaliteit van leven, duur van mechanische ventilatie, lengte

30

ziekenhuisverblijf, IC verworven zwakte, secundaire infecties (aspergillus, re-activatie van CMV of HSV), hyperglycemie

P: mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS (volgens Berlin of AECC-criteria, PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg)

35

I: behandeling met methylprednisolon gestuurd door ARDS subtype of etiologie

C: Methylprednisolon 1mg/kg ideaal lichaamsgewicht

O: mortaliteit, kwaliteit van leven, duur van mechanische ventilatie, lengte

ziekenhuisverblijf, IC verworven zwakte, secundaire infecties (aspergillus, re-activatie van CMV of HSV), hyperglycemie

40

Module – Spierverslappers

Wat de optimale toedieningsduur voor effect van spierverslappers bij beademde patiënten met matig-ernstige ARDS?

45

P: Mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS

I: spierverslappers kort (bijvoorbeeld <24 uur)

C: spierverslappers lang (bijvoorbeeld >24 uur)

O: 28-daaagse mortaliteit, 90-daaagse mortaliteit, ziekenhuis mortaliteit, Kwaliteit van leven, duur van de beademing, beademingsvrije dagen op dag 28, IC-ligduur, barotrauma, IC-verworven spierzwakte.

50

Wat is de optimale diepte van verslapping bij beademde patiënten met matig-ernstige ARDS?

- 5 P: Mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS
I: spierverslappers gedoseerd o.b.v. TOF strevend naar volledige verslapping
C: spierverslappers gedoseerd met TOF zonder streven naar volledige verslapping (standard-of-care)
O: 28-daaagse mortaliteit, 90-daaagse mortaliteit, ziekenhuis mortaliteit, Kwaliteit van leven, duur van de beademing, beademingsvrije dagen op dag 28, IC-ligduur, barotrauma, IC-verworven spierzwakte.
- 10

Module Randvoorwaarden (organisatie van zorg)

- 15 Is het zinvol om specifieke beademingsexpertisecentra op te zetten voor de behandeling van patiënten met matig-ernstige ARDS?
P: Mechanisch beademde patiënten met matig-ernstige ARDS
I: Direct behandeling in specifiek beademingsexpertisecentra
C: behandeling in ziekenhuis waar patiënt is opgenomen
- 20 O: 28-daaagse mortaliteit, 90-daaagse mortaliteit, ziekenhuis mortaliteit, kwaliteit van leven, duur van de beademing, beademingsvrije dagen op dag 28, IC-ligduur
- P: Patiënten met matig-ernstige ARDS waarbij longprotectieve beademing niet meer mogelijk is
- 25 I: Inzet van geavanceerde respiratoire monitoring zoals transpulmonale drukmeting, elektrische impedantie tomografie, geavanceerde longechografie, etc.
C: Niet toepassen van geavanceerde respiratoire monitoring
O: 1-jaars mortaliteit en kwaliteit van leven