

### *Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden*

Bij kunstmatige beademing wordt door een beademingsmachine via een buis in de luchtpijp lucht in de longen geblazen. De longen zelf bestaan eigenlijk uit talrijke microscopisch kleine longblaasjes, waar uiteindelijk zuurstof wordt opgenomen en kooldioxide wordt uitgescheiden. Een overvloed aan experimenteel en klinisch bewijsmateriaal wijst erop dat kunstmatige mechanische beademing longschade kan veroorzaken. In het bijzonder bij al bestaande longaandoeningen kunnen de nadelige gevolgen van mechanische ventilatie worden versterkt. De primaire oorzakelijke mechanismen die tot beademingsgerelateerde longschade leiden zijn volutrauma, d.w.z. dat bij gebruik van grote teugvolumes overrekking van de longblaasjes ontstaat, en atelectotrauma, d.w.z. dat door het herhaaldelijk dichtvallen en weer openen van longblaasjes, trek-en-rekspanning schade veroorzaakt. Een Hoge Frequentie Oscillatie beademingsmachine is een apparaat dat zorgt voor een constante ademweg druk en waarbij door middel van een membraan lucht in trilling wordt gebracht. Hoge frequentie oscillatie beademing (HFOV) combineert uiterst kleine teugvolumes bij zeer hoge frequenties met een hoge continue ademweg druk, waardoor overreking en het dichtvallen van longblaasjes kan worden voorkomen en daarmee, theoretisch, ook longschade.

Hoewel dieronderzoeken duidelijk minder longschade toonden bij gebruik van HFOV vergeleken met de gangbare conventionele mechanische beademing (CMV), waren klinische onderzoeken in te vroeg geboren zuigelingen met ademhalingsproblemen minder eenduidig. Wanneer resultaten van verschillende onderzoeken statistisch bij elkaar worden genomen tot een gezamenlijk resultaat wordt dit een meta-analyse genoemd. Zo'n meta-analyse kan ook cumulatief worden verricht. Het resultaat van de eerste onderzoek in een rij van onderzoeken wordt dan als

uitgangspunt genomen. Het daaropvolgende onderzoek wordt dan door middel van een meta-analyse samengevoegd met het resultaat van het eerste onderzoek. Het gezamenlijk resultaat van die twee onderzoeken vormt dan het tweede punt. Vervolgens wordt weer opnieuw in een meta-analyse een onderzoek toegevoegd zodat een samenvoeging van drie onderzoeken wordt verkregen. Deze procedure wordt herhaald tot alle onderzoeken in de meta-analyse zijn opgenomen. Met het toevoegen van het laatste onderzoek aan de analyse wordt een uitkomst verkregen dat overeenkomt met het resultaat van een klassieke meta-analyse. Het hele beloop van resultaten van het eerste onderzoek tot het gezamenlijke resultaat van alle onderzoeken heet dan een cumulatieve meta-analyse. Indien de onderzoeken in chronologische volgorde in de cumulatieve meta-analyse zijn bijeengevoegd kunnen veranderingen worden waargenomen die zijn ontstaan in de loop van de tijd. Zo blijkt uit een cumulatieve meta-analyse in dit proefschrift dat de verschillen tussen HFOV en CMV in vergelijkende onderzoeken steeds kleiner zijn geworden. Het kleiner worden van de verschillen wordt met name veroorzaakt door verbeteringen van de CMV. Een belangrijke oorzaak in de verbetering van de CMV lijkt te liggen in veranderingen van het beademingsbeleid. In de loop van de tijd werden in vergelijkende onderzoeken van HFOV versus CMV patiënten met CMV beademd met kleinere teugvolumes en een hogere ademhalingsfrequenties. Daarmee werd ook in de CMV behandelde patiënten steeds beter overrekking van de longblaasjes voorkomen en daarmee ook door beademing veroorzaakte longschade. Uiteindelijk zal daardoor bij het merendeel van de te vroeg geboren zuigelingen het niet uit maken of HFOV of CMV apparatuur gebruikt wordt. De manier waarop de apparatuur gebruikt wordt is een belangrijker factor die de uiteindelijke uitkomst bepaalt.

In het verlengde van de cumulatieve meta-analyse die leidde tot de conclusie dat er geen klinische voordelen zijn van HFOV vergeleken met

CMV is een analyse verricht om te bepalen na hoeveel onderzoek deze conclusie al duidelijk was. Dit is gedaan door een statistische techniek genaamd sequentiële meta-analyse. De term sequentieel slaat op het feit dat in de analyse steeds informatie wordt toegevoegd tot het punt dat voldoende informatie is verzameld dat ofwel de conclusie rechtvaardigt dat de ene behandeling beter is dan de andere behandeling of dat er geen verschil is tussen twee behandelingen. In de sequentiële analyse verricht in dit proefschrift bestond de informatie uit de vergelijkende onderzoeken van HFOV versus CMV bij te vroeg geboren zuigelingen met ademhalingsproblematiek. In de laatste 5 onderzoeken werd zowel bij de HFOV behandeling als bij de CMV behandeling de optimale beademingsstrategie gebruikt. Dat wil zeggen dat specifiek overrekking van longblaasjes werd voorkomen door het gebruik van kleinere teugvolumes in CMV en het dichtvallen van longblaasjes werd voorkomen door het gebruik van een hogere beademingsdruk in HFOV behandelde patiënten. De sequentiële meta-analyse toonde aan dat al na één onderzoek voldoende informatie was verzameld om te stellen dat HFOV en CMV gelijkwaardig aan elkaar zijn, mits de juiste beademingsstrategieën worden gehanteerd.

HFOV is ook bij oudere patiënten onderzocht. Bij volwassenen en kinderen met het klinisch beeld van acute ademhalingsproblemen dat kan optreden bij ernstige aandoeningen kan mechanische beademing moeizaam verlopen en kan als gevolg van de beademing bijkomende longschade ontstaan. Met name bij deze categorie van patiënten is ook onderzoek gedaan met HFOV. In een vergelijkend onderzoek bij volwassenen met HFOV gepresenteerd in dit proefschrift leek het voordeel van HFOV boven de CMV af te hangen van de ernst van de ademhalingsproblemen. Bij patiënten met een lichtere mate van acute ademhalingsproblematiek was geen duidelijk verschil tussen HFOV en CMV. Bij meer ernstige longproblemen leek HFOV wel te resulteren in een betere uitkomst dan

CMV, terwijl bij de ernstigste gevallen een slechte uitkomst niet kon worden vermeden zowel door HFOV als door CMV.

Concluderend is in dit proefschrift aangetoond dat HFOV als algemene behandeling bij ademhalingsproblemen bij te vroeg geboren zuigelingen geen duidelijke voordelen biedt boven CMV. Bij volwassen patiënten met het klinisch beeld van acute ademhalingsproblematiek lijkt het relatieve voordeel van HFOV, vergeleken met CMV, af te hangen van de ernst van de acute ademhalingsproblematiek. Verder onderzoek zal zich moeten richten op de selectie van de juiste patiënten categorieën waarbij speciaal HFOV beter is dan CMV. Echter alvorens aanvullend onderzoek wordt gedaan, is de sterke aanbeveling van dit proefschrift om een sequentiële analyse te verrichten om te bepalen of niet reeds voldoende informatie is verzameld in gelijkwaardig voorafgaand onderzoek.