

PROBESE trial

Prevalencen af svær overvægt (BMI>35) er stigende både på verdensplan og i Danmark. Når disse patienter skal bedøves har de ca. dobbelt så høj risiko for at udvikle postoperative pulmonale komplikationer i forhold til baggrundsbefolkningen, hvilket også kan resultere i længere indlæggelsestid samt øget mortalitet.

Så hvordan skal disse patienter ventileres intraoperativt? Kan vi som anæstesiologer gøre noget for at optimere ventilationen og reducere risikoen for pulmonale komplikationer hos vores overvægtige patienter? Ud fra en teoretisk betragtning kunne det jo være meget smart med høj PEEP og hyppig rekruttering eftersom atelektaser og påvirket lungefunktion intraoperativt kan ses sekundært til (svær) overvægt.

De klinisk relevante patient-outcomes i denne sammenhæng er lige blevet undersøgt i PROBESE trial (PRotective intraoperative ventilation in OBESE patients), et kæmpestort randomiseret, investigator-initieret, assesor-blindet studie udført på 77 hospitaler i 23 lande primært i Europa. Studiet inkluderede i alt 2013 patienter med BMI > 35 med intermedie til høj risiko for udvikling af postoperative pulmonale komplikationer (målt på ARISCAT score) som skulle gennemgå laparoskopisk eller non-laparoskopisk kirurgi (bl.a. minus hjerte- eller neurokirurgi) i generel anæstesi i > 2 timer.

Patienterne blev randomiserede til at få lav tidal volumen (7 mL/kg af predicted body weigh) og enten PEEP 12 plus standardiseret rekruttering (høj PEEP gruppe) eller PEEP 4 og ingen rekruttering (lav PEEP gruppe).

Primær outcome var komposit af pulmonære komplikationer de første 5 postoperative døgn (enhver form af respiratorisk insufficiens, ARDS, bronkospasme, nyttilkomne infiltrater, infektion, pleura eksudat, atelektaser, lungeødem og pneumothorax). Sekundære outcomes var bl.a intraoperativ hypoxi (Sat<92% i >1 minut), intraoperativ hypotension (SBP < 90 mmHg > 2 minutter) og bradykardi (HR<50 eller fald i HR med 20% hvis HR<50 inden rekruttering).

Studiet viste at der ikke var signifikant forskel i forekomsten af postoperative pulmonale komplikationer mellem høj PEEP (21.3%) og lav PEEP-gruppen (23.6%) med RR 0.93 (95%CI 0.83-1.04, p = 0.23). Hvad sekundære outcomes angår var der lavere forekomst af hypoxi (RR 0.51, 95% CI 0.40-0.60, p < 0.001), højere forekomst af hypotension (RR 1.43, 95 % CI 1.31-1.56, p < 0.001) og bradykardi (RR 1.27, 95 % CI 1.11 – 1.45, p = 0.001) i høj PEEP gruppen. Den præspecificerede gruppeanalyse

viste bl.a. ingen forskel i RR for postoperative pulmonale komplikationer mellem patienter der undergår laparoskopisk og ikke-laparoskopisk kirurgi.

Studiet har mange styrker: Ordentlig randomisering og allokering, blinding af patienter og outcome assessors (det var forståeligt nok ikke muligt at blinde personalet på gulvet), præ-definerede og velrapporterede outcomes, standardiseret rekrutteringsmanøvre, stor ekstern validitet grundet mange hospitaler i diverse lande - og dermed stor generaliserbarhed.

Af udfordringer kan man overveje følgende:

Ved allerførste øjekast kan resultaterne virke lidt "skuffende" eftersom teorien overhovedet ikke holder og der ingen forskel er mellem PEEP 4 og PEEP 12 + rekrutteringsgruppen. Men hvad med alle de værdier der ligger mellem disse to "ekstreme" værdier? Kunne der tænkes at en mere individualiseret tilgang til PEEP og rekruttering vil respektere og komplementere patientens fysiologi bedre?

Den apriori-lavede sample-size beregning bliver justeret undervejs grundet lav incidens af det primære outcome (20% vs. forventet 40%) så man ender med at skulle inkludere 2013 patienter i stedet for 748.

Det primære outcome er et komposit outcome. Disse bliver oftest valgt mhp. at få flere events så man nemmere kan fange effekten af interventionen uden at der skal inkluderes uendeligt mange patienter, men dette kommer altid på bekostning af større usikkerhed ved datafortolkningen. Når det er sagt er alle de inkluderede events lungerelaterede men har meget forskellige sværhedsgrader (fx ARDS vs. let respirationsinsufficiens med iltbehov på 2 L/min).

Andre ting man kunne sætte fingeren på er mangel på standardiseret hæmodynamisk behandlingsalgoritme til håndtering af intraoperativ hypotension ved indgift af væske og/eller vasoaktive stoffer samt mangel på standardiseret multimodal tilgang i den postoperative periode med fokus på fx iltbehandling, smertebehandling og postoperativ mobilisering.

Take home message: Brug af høj PEEP på 12 og rekruttering sammenlignet med lav PEEP på 4 uden rekruttering reducerer ikke risikoen for postoperative pulmonale komplikationer hos svært overvægtige patienter under general anæstesi... så ligesom i mange andre kliniske sammenhænge er en individualiseret approach som tager hensyn til den enkelte patients fysiologi måske en bedre tilgang?

Ana-Marija Hristovska
Emneredaktør

Reference:

[Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the PROtective VEntilation Network \(PROVENet\) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Bluth T¹, Serpa Neto A², Schultz MJ³, Pelosi P⁴, Gama de Abreu M¹.](#)

Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: A Randomized Clinical Trial.

[JAMA](#). 2019 Jun 18;321(23):2292-2305. doi: 10.1001/jama.2019.7505.
PMID: 31157366