

# Driving Pressure und Überleben beim akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS)

Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, et al.:

**Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome.**

N Engl J Med 2015; 372:747-55

## HINTERGRUND

Beatmungsstrategien, bei denen niedrige end-inspiratorische (Plateau-) Atemwegsdrücke, niedrige Tidalvolumina ( $V_T$ ) sowie höhere positive end-expiratorische Drücke (PEEP) eingesetzt werden, können zu einer Verbesserung des Überlebens von Patienten mit ARDS (acute respiratory distress syndrome) führen. Die relative Bedeutung jeder einzelnen dieser Komponenten ist jedoch nicht geklärt. Da die Compliance des respiratorischen Systems ( $C_{RS}$ ) beim ARDS in enger Beziehung zum Volumen der beatmeten verbliebenen funktionellen Lunge (= funktionelle Lungengröße) steht, stellten wir die Hypothese auf, dass der Antriebsdruck ( $\Delta P = V_T/C_{RS}$ ), bei dem das  $V_T$  intrinsisch auf die funktionelle Lungengröße normalisiert wird (anstelle der vorhergesagten Lungengröße bei gesunden Personen), ein Index sein könnte, der stärker mit dem Überleben in Beziehung steht, als das  $V_T$  oder der PEEP bei nicht spontan atmenden Patienten.

## METHODEN

Wir verwendeten das als Multilevel Mediationsanalyse bekannte Statistik-Tool, um individuelle Daten von 3562 ARDS-Patienten zu analysieren, die in neun vorherig berichteten randomisierten Studien eingeschlossen waren, und untersuchten den  $\Delta P$  als eine unabhängige Variable und deren Einfluss auf das Überleben. In der Mediationsanalyse schätzten wir die isolierten Effekte von Veränderungen im  $\Delta P$ , die sich aus randomisierten Einstellungen des Beatmungsgerätes ergeben, während wir Störfaktoren infolge der Schwere der Lungenerkrankung zu Beginn (Baseline) minimierten.

## ERGEBNISSE

Unter allen Variablen der Beatmung war der  $\Delta P$  am stärksten mit dem Überleben assoziiert. Eine Zunahme von 1-SD beim  $\Delta P$  (ungefähr 7 cm Wassersäule) war mit einer erhöhten

Mortalität assoziiert (relatives Risiko: 1.41; 95% Konfidenzintervall [CI], 1.31 bis 1.51;  $P < 0.001$ ), und dies sogar bei Patienten, die „protektive“ Plateaudrucke und  $V_{T,s}$  erhielten (relatives Risiko: 1.36; 95% CI, 1.17 bis 1.58;  $P < 0.001$ ). Individuelle Veränderungen im  $V_T$  oder PEEP nach Randomisierung waren nicht unabhängig mit dem Überleben assoziiert; eine Verbindung zeigte sich nur, wenn sie zu den Veränderungen gehörten, die Abnahmen im  $\Delta P$  bewirkten (Mediationseffekte von  $\Delta P$ ,  $P = 0.004$  bzw.  $P = 0.001$ ).

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es zeigte sich, dass  $\Delta P$  diejenige Variable bei der Beatmung war, mit der das Risiko am besten stratifiziert wurde. Abnahmen im  $\Delta P$  infolge von Veränderungen an den Einstellungen am Beatmungsgerät waren sehr stark mit besserem Überleben assoziiert.

## Driving Pressure als Baustein der lungenprotektiven Beatmung

Beatmungsstrategien, die niedrigere end-inspiratorische (Plateau-) Atemwegsdrücke, niedrigere Tidalvolumina und höhere positive end-expiratorische Drücke (PEEP) verwenden – zusammengefasst als lungenprotektive Beatmung bezeichnet – wurden in randomisierten klinischen Studien an Patienten mit ARDS (acute respiratory distress syndrome) mit besserem Überleben assoziiert. [1-4] Die verschiedenen Komponenten der Lungenprotektion bei diesen Konzepten – wie z.B. ein niedrigeres  $V_T$ , niedrigerer Plateaudruck und höherer PEEP – all dies kann den mechanischen Stress, der auf die Lunge einwirkt, verringern. Man geht davon aus, dass eben dieser Stress eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung auslöst. [5-9] Klinische Studien zeigten jedoch teils widersprüchliche Ergebnisse, wenn einzelne Komponenten der Lungenprotektion [10-14] getrennt verändert wurden. Hier stehen Kliniker oft vor dem Problem, dass die Optimierung der einen Komponente zu einem negativen Einfluss auf die andere

**Tabelle 1: Multivariates Cox Regressionsmodell für 60-Tage-Überleben im Krankenhaus\***

Variable	Studien zu hohem VT vs. niedrigem VT (N = 1020)		Studien zu hohem PEEP vs. niedrigem PEEP (N = 2060)		Kombinierte Analyse (N = 3080)	
	Relatives Risiko (95% CI)	P-Wert	Relatives Risiko (95% CI)	P-Wert	Relatives Risiko (95% CI)	P-Wert
<b>Modell 1</b>						
Studie	—	<0.001	—	0.83	—	<0.001
Alter	1.51 (1.36–1.69)	<0.001	1.64 (1.50–1.79)	<0.001	1.59 (1.48–1.70)	<0.001
Sterberisiko †	1.34 (1.20–1.49)	<0.001	1.41 (1.29–1.54)	<0.001	1.38 (1.29–1.48)	<0.001
Arterieller pH zu Studienaufnahme	0.69 (0.63–0.77)	<0.001	0.68 (0.63–0.74)	<0.001	0.68 (0.64–0.72)	<0.001
PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> zu Studienaufnahme	0.85 (0.77–0.95)	0.004	0.88 (0.80–0.96)	0.005	0.87 (0.81–0.93)	<0.001
Tag 1 ΔP	1.35 (1.24–1.48)	<0.001	1.50 (1.35–1.68)	<0.001	1.41 (1.31–1.51)	<0.001
<b>Modell 2</b> (einschließlich aller Variablen in Modell 1)						
Tag 1 ΔP	1.32 (1.19–1.47)	<0.001‡	1.51 (1.35–1.68)	<0.001‡	1.40 (1.30–1.51)	<0.001‡
Tag 1 V <sub>T</sub>	1.04 (0.95–1.14)	0.42§	1.05 (0.90–1.23)	0.52§	1.02 (0.95–1.10)	0.58§
<b>Modell 3</b> (einschließlich aller Variablen in Modell 1)						
Tag 1 ΔP	1.36 (1.24–1.49)	<0.001‡	1.50 (1.34–1.68)	<0.001‡	1.41 (1.32–1.52)	<0.001‡
Tag 1 PEEP	0.97 (0.80–1.18)	0.78§	0.99 (0.91–1.09)	0.90§	1.03 (0.95–1.11)	0.51§

\* Relative Risiken sind angepasste relative Sterberisiken in Verbindung mit einem Anstieg von 1-SD der gegebenen Variablen. Werte größer als 1 weisen auf eine erhöhte Sterblichkeit hin. Die Werte für Tag 1 geben die ersten 24 Stunden nach Randomisierung wieder. Die Werte, die für die Standardabweichungen verwendet werden, sind: Alter = 17 Jahr; Sterberisiko = 26%; arterieller pH = 0,09; PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> = 60; Antriebsdruck (ΔP) = 7; positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) = 5 cm Wasser; Tidalvolumen (VT) = 2 ml pro Kilogramm des vorhergesagten Körpergewichts. Wird das relative Risiko auf diese Art und Weise normalisiert, können wir die Stärke der Assoziation der verschiedenen Variablen mit dem Überleben als dem relativen Risiko per se vergleichen (mit 1/relatives Risiko, wenn das relative Risiko <1 war).

In der kombinierten Analyse wies ΔP beispielsweise eine stärkere Assoziation mit dem Überleben auf (relatives Risiko, 1.4) als bei PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> beobachtet (1/relatives Risiko = 1/0.87 = 1,15). Auch wenn dies nicht in der Tabelle gezeigt wird, wurden die Variablen Plateaudruck Tag 1, Compliance des respiratorischen Systems Tag 1 und mittlerer Atemwegsdruck Tag 1 vor und nach Einbeziehung von ΔP in Modell 1 getestet und es zeigte sich keine signifikante Assoziation mit dem Überleben (siehe Absatz II.6, Tabelle S8, im Anhang).  
CI bezeichnet das Konfidenzintervall.

† Das Sterberisiko wurde berechnet gemäß den Gleichungen von APACHE II, APACHE

III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) oder gemäß SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), je nach Studie.

‡ Der P-Wert gilt für den Test zum Einschluss der Variable in das Modell, in dem die Variablen in Modell 1 plus die zusätzliche Covariate in der Linie darunter zuvor eingeschlossen wurden.

§ Der P-Wert ist für den Test zum Einschluss der Variable in das Modell (der Nettobeitrag der Variable zum Vorhersagewert in einem Likelihood Ratio Test), in dem die Variablen in Modell 1 plus ΔP zuvor eingeschlossen wurden.

**Tabelle 1**

(sowie Tabellen S1 und S2 sowie Abb. S1 im Anhang, verfügbar mit der Volltext-Version dieses Artikels unter NEJM.org).

Komponente führt (beispielsweise führt das Anheben des PEEP möglicherweise zu einem Anstieg im Plateau) mit noch nicht bekannten Folgen. [15]

Um die beatmungsinduzierte Lungenschädigung zu minimieren, wurden in den meisten Studien die V<sub>T</sub> entsprechend des vorhergesagten Körpergewichts berechnet, um das V<sub>T</sub> auf die Lungengröße zu normalisieren. Bei ARDS-Patienten ist der Anteil der Lunge, welcher für die Beatmung zur Verfügung steht, jedoch deutlich geringer, was sich in

einer geringeren Compliance des respiratorischen Systems widerspiegelt (C<sub>RS</sub>). [13,16–18] Wir stellten daher die Hypothese auf, dass eine Normierung des V<sub>T</sub> zur C<sub>RS</sub>, die Verwendung dieses Verhältnisses als Index für die „funktionelle“ Größe der Lunge, einen besseren Outcome-Prädiktor für ARDS-Patienten liefern würde als das V<sub>T</sub> alleine. Dieses Verhältnis, bezeichnet als „Antriebsdruck“ (ΔP = V<sub>T</sub>/C<sub>RS</sub>), kann routinemäßig für Patienten, die nicht inspiratorisch triggern, als Plateaudruck minus PEEP berechnet werden. Um

festlegen zu können, ob Daten aus früheren Studien mit dieser Hypothese übereinstimmen, kombinierten wir individuelle Daten einzelner Patienten aus neun randomisierten Studien, in denen Beatmungsstrategien bei ARDS-Patienten verglichen wurden. [1,2,10-12,19-22] Wir verwendeten sowohl eine standardmäßige Risikoanalyse mit multivariaten Anpassungen als auch eine multilevel Mediationsanalyse [23,24] und überprüften, inwiefern eine Veränderung im  $\Delta P$  (oder in anderen Variablen) infolge einer Veränderung der Einstellungen am Beatmungsgerät statistisch mit den Auswirkungen auf das Überleben in Zusammenhang gebracht werden konnte, ungeachtet der zugrunde liegenden Schwere der Lungenschädigung und des speziellen lungenprotektiven Protokolls.

## METHODEN

### Ableitung und Validierungskohorten

Anhand von Daten einer Kohorte von 336 ARDS-Patienten aus vier vorherigen randomisierten klinischen Studien, in denen verschiedene Konzepte zur volumenbegrenzten Beatmung getestet wurden, erarbeiteten wir ein Modell zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit (Tabelle 1) [1,19-21] Dieses Modell wurde anschließend getestet und mit den Daten aus einer Validierungskohorte von 861 Patienten verfeinert. Diese stammten aus einer großen randomisierten Studie 2, in der niedrigere mit höheren  $V_T$ -Werte verglichen wurden. Letztendlich testeten wir das Modell erneut mit Daten einer neueren Validierungskohorte aus vier randomisierten Studien von insgesamt 2365 ARDS-Patienten, in denen Beatmungsstrategien mit höherem PEEP gegen einen niedrigeren PEEP verglichen wurden. [4,10-12,22]

### Unabhängige Variablen und Outcomes

Das primäre Outcome (die abhängige Variable) war das Überleben im Krankenhaus nach 60 Tagen (Cox Überlebensmodell). Daten von Patienten, die vor Tag 60 aus dem Krankenhaus nach Hause entlassen wurden, wurden zu Tag 60 interpoliert, wobei diese Patienten als zu Tag 60 überlebend gewertet wurden.

Zu den als Prädiktoren getesteten unabhängigen Variablen zählten: Behandlungsgruppe (lungenprotektiv [d.h. es wurden Variablen wie  $V_T$ , PEEP und Plateaudrucke variiert, mit dem Ziel, die Lunge zu schützen] versus Kontrollbedingung), Patientenmerkmale, Schwere der Erkrankung zu Beginn/Baseline (z.B.

Risiko gemäß APACHE [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation] oder SAPS [Simplified Acute Physiology Score] und das Verhältnis des Partialdrucks von arteriellem Sauerstoff zur Fraktion von eingeatmetem Sauerstoff [ $PaO_2/FiO_2$ ]), und Beatmungsvariablen (z.B.  $V_T$  und Plateaudruck) im Durchschnitt der ersten 24 Stunden nach Randomisierung (Tabelle S3 im Anhang). In einer separaten Analyse mittelten wir die individuellen Beatmungsdaten über die ersten drei Tage und beobachteten bei diesem Ansatz keinen Vorteil für die Vorhersage des Überlebens (Tabellen S4, S5, und S6 im Anhang). Patienten, unter assistierter Spontanatmung oder mit Atemfrequenzen, die über den Einstellungen des Beatmungsgerätes lagen (was auf das Vorhandensein von Spontanatmung schließen ließ), wurden ausgeschlossen. Beide Patientengruppen machten weniger als 3% unserer Stichprobe aus. Ein Barotrauma wurde definiert als ein Pneumothorax mit erforderlicher Thoraxdrainage während der ersten 28 Tage nach Randomisierung.

### Ableitung und Validierung eines Vorhersagemodells für das Überleben

Variablen, die eine signifikante univariate Beziehung zum Überleben aufwiesen, wurden in eine multivariate vorwärts schrittweise Analyse eingegeben, danach in eine multivariate rückwärts schrittweise Analyse. Daten, die in beiden Modellen durchgehend eine Assoziation mit dem Überleben aufwiesen, wurden in die abschließende Ableitung einbezogen. Wir passten alle Analysen für die Studienvariable an (Abb. S2 im Anhang).

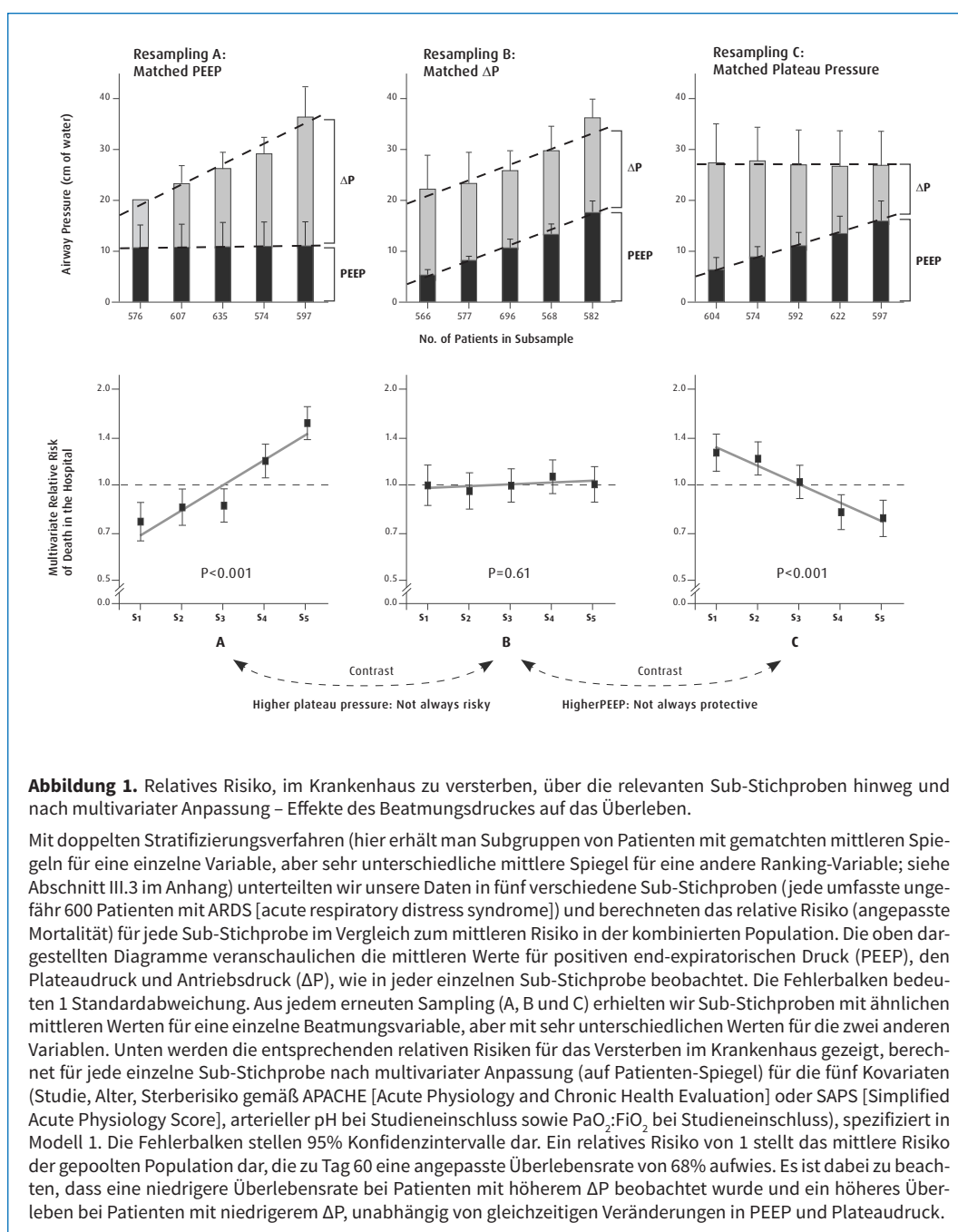
Das Ableitungsmodell (Modell 1) wurde anschließend in jeder der Validierungskohorten getestet, ebenso wie im kombinierten Datensatz. Um zu zeigen, dass die mittels  $\Delta P$  erhaltene prognostische Information unabhängig von PEEP- und von Plateaudruck-Werten war, zogen wir aus dem kombinierten Datensatz erneut eine Stichprobe (siehe Absatz III.3 im Anhang) und bildeten Subgruppen von Patienten mit gematchten mittleren Werten für eine einzelne Variable (z.B. PEEP), aber mit unterschiedlichen mittleren Werten für eine andere Variable (z.B. Driving Pressure).

### Mediationsanalyse

Um zu untersuchen, ob  $\Delta P$  mehr darstellt als ein Baseline-Risikofaktor, führten wir eine Mediationsanalyse [24,25] durch. Wir suchten nach Schlüsselvariablen, die in Zusammenhang mit positiven Outcomes nach

Randomisierung stehen könnten. Eine Mediationsanalyse wird auf randomisierte kontrollierte Studien angewendet, um herauszufinden, ob eine spezielle Variable – die stark durch die Zuordnung zur Behandlungsgruppe beeinflusst wird – einen Effekt auf das Outcome hat, welches vollständig oder teilweise die Effekte erklären könnte, die aus der Zuordnung zur Behandlungsgruppe resultieren. [24,25] Für den relevanten Teil des Effekts, in den eine solche Variable (der Mediator im Modell) verwickelt ist, muss die Korrelation mit den Ergebnissen die der Behandlungsgruppe übertreffen, es zeigt sich typischerweise eine unabhängige Dosis-Response-Beziehung (d.h. größere Mediatorveränderungen sind

mit stärkeren Überlebenswirkungen assoziiert). In den Studien mit niedrigerem  $V_T$  haben wir zum Beispiel getestet, ob das Überleben besser durch spezielle Beatmungsvariablen als durch die Behandlungsgruppe erklärt wurde (die Behandlungsgruppe in diesen Studien beinhaltet ein Intention-to-treat-Paket einschließlich verschiedener Empfehlungen, wie z.B. Verringerung des  $V_T$ , Begrenzung des Plateaudrucks und Azidose-Management). Wir testeten vier Mediator-Variablen:  $V_T$ , Plateaudruck, PEEP und  $\Delta P$ . Die ersten drei Variablen waren explizite Ziele in den Protokollen, wohingegen  $\Delta P$  – eine abhängige Variable in diesen Studien – diejenige Variable war, die unserer Hypothese entsprechend a



**Abbildung 1.** Relatives Risiko, im Krankenhaus zu versterben, über die relevanten Sub-Stichproben hinweg und nach multivariater Anpassung – Effekte des Beatmungsdruckes auf das Überleben.

Mit doppelten Stratifizierungsverfahren (hier erhält man Subgruppen von Patienten mit gematchten mittleren Spiegeln für eine einzelne Variable, aber sehr unterschiedliche mittlere Spiegel für eine andere Ranking-Variable; siehe Abschnitt III.3 im Anhang) unterteilen wir unsere Daten in fünf verschiedene Sub-Stichproben (jede umfasste ungefähr 600 Patienten mit ARDS [acute respiratory distress syndrome]) und berechneten das relative Risiko (angepasste Mortalität) für jede Sub-Stichprobe im Vergleich zum mittleren Risiko in der kombinierten Population. Die oben dargestellten Diagramme veranschaulichen die mittleren Werte für positiven end-expiratorischen Druck (PEEP), den Plateaudruck und Antriebsdruck ( $\Delta P$ ), wie in jeder einzelnen Sub-Stichprobe beobachtet. Die Fehlerbalken bedeuten 1 Standardabweichung. Aus jedem erneuten Sampling (A, B und C) erhielten wir Sub-Stichproben mit ähnlichen mittleren Werten für eine einzelne Beatmungsvariable, aber mit sehr unterschiedlichen Werten für die zwei anderen Variablen. Unten werden die entsprechenden relativen Risiken für das Versterben im Krankenhaus gezeigt, berechnet für jede einzelne Sub-Stichprobe nach multivariater Anpassung (auf Patienten-Spiegel) für die fünf Kovariaten (Studie, Alter, Sterberisiko gemäß APACHE [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation] oder SAPS [Simplified Acute Physiology Score], arterieller pH bei Studieneinschluss sowie  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  bei Studieneinschluss), spezifiziert in Modell 1. Die Fehlerbalken stellen 95% Konfidenzintervalle dar. Ein relatives Risiko von 1 stellt das mittlere Risiko der gepoolten Population dar, die zu Tag 60 eine angepasste Überlebensrate von 68% aufwies. Es ist dabei zu beachten, dass eine niedrigere Überlebensrate bei Patienten mit höherem  $\Delta P$  beobachtet wurde und ein höheres Überleben bei Patienten mit niedrigerem  $\Delta P$ , unabhängig von gleichzeitigen Veränderungen in PEEP und Plateaudruck.

priori der Schlüsselmediator war. Gemäß der Standardverfahren für die Mediationsanalyse untersuchten wir jeden einzelne Mediator-Variabel durch eine Abfolge von vier logischen Tests und prüften letztendlich, ob Variationen im Mediator den mittleren Benefit der randomisiert zugeordneten Behandlungsgruppe erklärten, zudem untersuchten wir den Dosis-Response-Effekt auf die Ergebnisse.

Wir verwendeten R Software, Version 2.10.1, mit dem R Package for Causal Mediation Analysis (R Project for Statistical Computing), [23,24] hierbei wird ein Mediationsanteil geschätzt, der angibt, wie viel der gesamten Risikoverringerung in der Behandlungsgruppe durch den indirekten Weg erklärt werden kann, in dem die Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine Veränderung im Mediator antreibt und die Veränderung im Mediator dann das Outcome beeinflusst (siehe Anhang). Wir berechneten einen durchschnittlichen kausalen Mediationseffekt [24], der das unabhängige Risiko (relative Risiko) assoziiert mit diesem indirekten Weg ausdrückte. Es wurden weitere Analysen durchgeführt unter Verwendung von SPSS Software, Version 20 (SPSS).

Um einen möglichen Bias infolge von Unterschieden in der Schwere der zugrundeliegenden respiratorischen Störung zu vermeiden, haben wir vorab alle Mediationsmodelle entsprechend der Tidalen-Elastance des respiratorischen Systems zum Baseline-Zeitpunkt angepasst (reziprok zur Tidalen-Compliance). Für die Studien zum niedrigeren  $V_T$  war diese Berechnung nicht möglich, da die Baseline-Daten häufig fehlten. Wir verwendeten daher für jede Studie die Elastance-Grade innerhalb jeder einzelnen Behandlungsgruppe (kalkuliert nach Randomisierung) und gingen davon aus, dass die systematischen Veränderungen in den Beatmungsparametern infolge der Zuordnung zur Behandlungsgruppe die absoluten Werte der Elastance beeinflussen könnte, jedoch nicht das Ranking der individuellen Elastance-Werte innerhalb der entsprechenden Studiengruppen. Im Anhang (Absatz II.4, Abb. S3) stellen wir eine Sensitivitätsanalyse vor, die sich mit dieser Vorannahme befasst.

Zusätzlich zu den Kovariaten von Modell 1 haben wir die Tidale-Elastance des respiratorischen Systems zu Baseline in alle Regressionsmodelle eingegeben – ein Verfahren, das das Confounder-Potenzial, verursacht durch Unterschiede in der Schwere der zugrunde

liegenden Lungenerkrankung, intrinsisch herausgefiltert hat. Folglich bezog sich die Mediationsanalyse ausschließlich auf den Effekt der Veränderungen von  $\Delta P$  in Bezug zur Beatmungsstrategie – das heißt, die Veränderungen von  $\Delta P$ , überlagert von Veränderungen in den Einstellungen am Beatmungsgerät nach Randomisierung.

## ERGEBNISSE

### Aufbau und Test des Vorhersagemodells

In den univariaten Analysen in der Ableitungskohorte wurden einige signifikante Assoziationen zwischen unabhängigen Prädiktorvariablen und dem Überleben gefunden (Tabelle S3 im Anhang). Zwei Baseline-Variablen (Risiko gemäß APACHE oder SAPS und arterieller pH) und zwei Beatmungsvariablen ( $FiO_2$  und  $\Delta P$ ) waren signifikant mit dem Überleben nach multivariater Anpassung assoziiert.

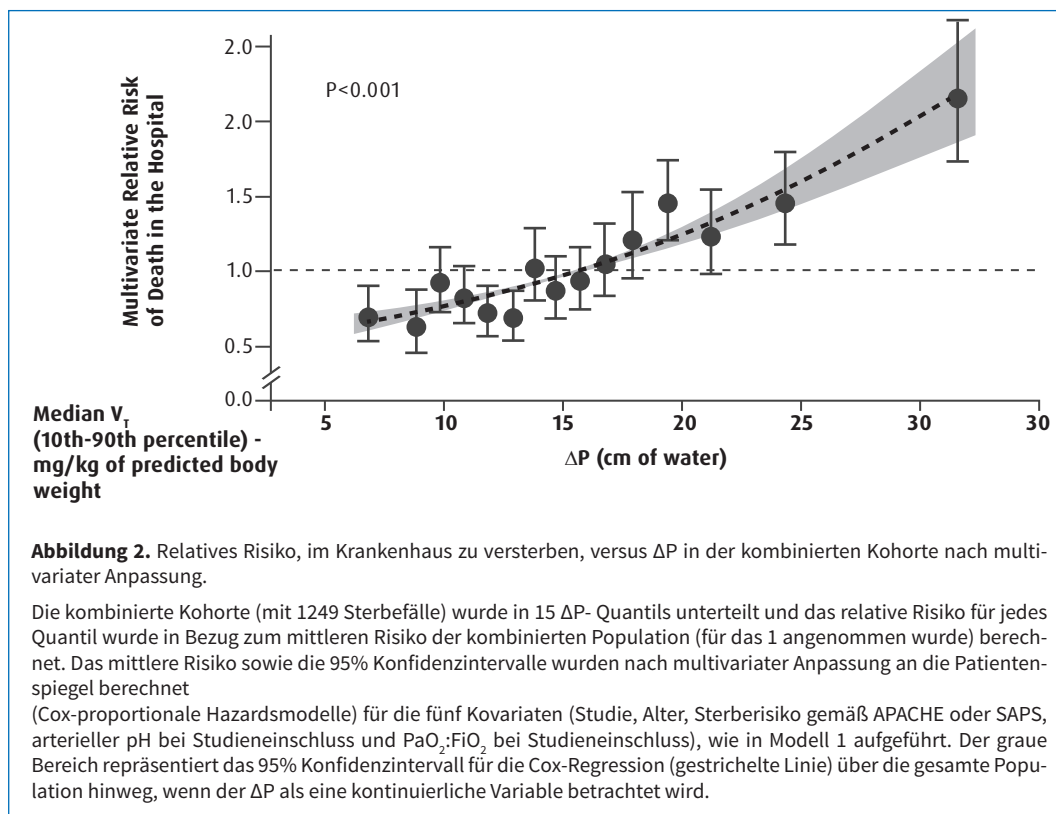
Der Test dieses vorläufigen Modells in unserer ersten Validierungskohorte zeigte, dass der Baseline  $PaO_2:FiO_2$  die Information ersetzen könnte, die mit der  $FiO_2$ -Variable assoziiert ist (Tabelle S7 im Anhang), mit dem Vorteil einer externen Validierung. [26] Wir konnten ebenfalls beobachten, dass das Alter ein starker unabhängiger Prädiktor des Überlebens ist, auch wenn es eine Komponente des APACHE-Scores ist. Nach konservativem Einschluss der Studien-Kovariate enthielt unser letztendliches Modell sechs Variablen (Tabelle 1, Modell 1); in diesem Modell sagte der  $\Delta P$  das Überleben genauso präzise voraus wie das nach APACHE oder SAPS berechnete Risiko.

Die Zuordnung zur Behandlungsgruppe war in Modell 1 nicht unabhängig mit dem Überleben assoziiert und wurde in Tabelle 1 nicht aufgeführt. Diese Variable wurde in unserer Mediationsanalyse separat betrachtet. Das Testen von Modell 1 in der zweiten Validierungskohorte zeigte eine starke Assoziation mit dem Überleben ( $P < 0.001$ ), wobei alle Kovariaten ähnliche relative Risiken in den zwei Kohorten lieferten.

### Unabhängigkeit der Information

Auch wenn  $\Delta P$  mathematisch mit der  $C_{RS}$  und dem  $V_T$  verbunden ist, lieferte keine andere Beatmungsvariable eine unabhängige prädiktive Information für irgendeines der Überlebensmodelle, wenn der  $\Delta P$  eine Kovariate war. Im Gegenteil, der  $\Delta P$  verlieh immer eine





starke, nicht redundante prädiktive Information, wenn er in Modelle eingeschlossen wurde, die für andere Beatmungsvariablen vorab angepasst wurden (Tabelle 1, Modelle 2 und 3; sowie Tabelle S8 im Anhang, Modelle 2 bis 5). Diese Beobachtung ergab sich auch durchgängig in den Ableitungs-, Validierungs- und in den kombinierten Kohorten. Ein höherer  $\Delta P$  sagte über alle Studien hinweg durchgängig ein schlechteres Überleben voraus ( $P = 0.13$  für Heterogenität) (Abb. S4 im Anhang).

### Risikopriorität von $\Delta P$

Abbildung 1 zeigt, dass in der gepoolten Stichprobe (mit 3562 Patienten) bei Patienten mit höherem  $\Delta P$  oder höherem PEEP höhere Plateaudrucke beobachtet wurden, aber mit unterschiedlichen Folgen (erneutes Sampling A vs. B): Eine höhere Mortalität ergab sich nur, wenn höhere Plateaudrucke bei Patienten mit höheren  $\Delta P$ s beobachtet wurden. Ebenso ergaben sich protektive Effekte eines höheren PEEP nur dann, wenn es damit einhergehende Abnahmen im  $\Delta P$  gab (erneutes Sampling B vs. C). Darüber hinaus beobachteten wir bei konstanten Plateaudrücken (Abb. S5 im Anhang), dass das  $V_T$  ein starker Prädiktor für das Überleben war, bei Normalisierung mit CRS (d.h.,  $\Delta P$ ), aber nicht bei Normalisierung mit dem vorhergesagten Körpergewicht.

Wir fanden zudem eine starke Korrelation

zwischen  $\Delta P$  und dem Überleben, obwohl alle Einstellungen am Beatmungsgerät, die verwendet wurden, lungenprotektiv waren (relatives Sterberisiko, 1.36; 95% Konfidenzintervall [CI], 1.17 bis 1.58;  $P < 0.001$ ). [2,11] Dagegen hatten weitere Verringerungen der Plateaudrucke oder im  $V_T$  unterhalb dieser Grenzwerte (Plateaudrucke  $\leq 30$  cm Wassersäule und  $V_T \leq 7$  ml pro Kilogramm des idealen Körpergewichts) keine Auswirkung auf das Überleben (Abb. S6 im Anhang).

Abbildung 2 zeigt den Anstieg des Risikos zu Versterben als eine Funktion von progressiven Perzentilen des  $\Delta P$  in der kombinierten Population. Es zeigte sich ebenfalls ein Anstieg des Risikos eines Pneumothoraxes mit erforderlicher Drainage als eine Funktion der progressiven Perzentilen von  $\Delta P$ , aber nicht des  $V_T$  (Abb. S7 im Anhang).

### Mediationstest

Nachdem wir gezeigt hatten, dass  $\Delta P$  in jeder einzelnen Studie mit dem Outcome assoziiert war, führten wir eine multilevel Mediationsanalyse [23] mittels einer Studie als Randeffekt durch, wobei wir anfangs die fünf  $V_T$ -Studien und anschließend die vier PEEP-Studien poolten (Abb. S8 bis S11 im Anhang). Eine Konsistenzanalyse (Tabelle S9 im Anhang) zur Prüfung einer moderierten Mediation legte ebenfalls nahe, dass es über

die Studien hinweg eine Konsistenz gab.

Die Verringerungen von  $\Delta P$  nach Randomisierung waren in beiden Kohorten signifikant mit besserem Überleben assoziiert (Schritt 2 der Mediationsanalyse) (Abb. S8 und S9 im Anhang), unabhängig von der Baseline-Elastance des respiratorischen Systems, und sie wiesen ähnliche Effektgrößen in beiden Kohorten auf (relatives Risiko für  $V_T$ -Studien, 0,62; 95% CI, 0,52 bis 0,74; relatives Risiko für PEEP-Studien, 0,57; 95% CI, 0,42 bis 0,72). Für die  $V_T$ - und die PEEP-Studien erwies sich die Zuordnung zur Behandlungsgruppe als ein unabhängiger Prädiktor des Überlebens. Abgesehen vom  $\Delta P$  gelangte jedoch kein Mediationskandidat durchgängig durch die schrittweisen Mediationstests (Abb. S10 und S11 im Anhang). Das  $V_T$  war per se kein signifikanter Mediator in den  $V_T$ -Studien ( $P = 0,68$  für den durchschnittlichen kausalen Mediationseffekt), und der PEEP war kein signifikanter Mediator in den PEEP-Studien ( $P = 0,50$ ). Dagegen vermittelte  $\Delta P$  in den  $V_T$ -Studien 75% der positiven Effekte infolge der Zuordnung zur Behandlungsgruppe ( $P = 0,004$  für den durchschnittlichen kausalen Mediationseffekt) und 45% dieser positiven Effekte in den PEEP-Studien ( $P = 0,001$ ). Dies reichte aus, um die Signifikanz des direkten Effektes der randomisierten Behandlungsgruppe zu unterdrücken, was klassischerweise eine vollständige Mediation charakterisiert.

Obwohl also  $\Delta P$  kein explizites Ziel war, waren die Vorteile für das Überleben in den  $V_T$ -Studien proportional zu den Verringerungen im  $\Delta P$ , getrieben durch die Zuordnung zur Behandlungsgruppe, und weniger zu den Verringerungen im  $V_T$  (getestet als eine kontinuierliche Variable). Ebenso traten die Vorteile für das Überleben, die in den PEEP-Studien beobachtet wurden, in Zusammenhang mit den Verringerungen im  $\Delta P$  auf – und weniger in Zusammenhang mit numerischen Erhöhungen des PEEP.

## DISKUSSION

In Studien zur mechanischen Beatmung bei ARDS-Patienten, bei denen  $V_T$  und PEEP als unabhängige Variablen einbezogen wurden, erwies sich die abhängige  $\Delta P$ -Größe als diejenige Variable, die am stärksten mit dem Überleben assoziiert war. Auch wenn sich eine Kausalität lediglich aus direkt kontrollierten Studien erschließt, fanden wir bei Verwendung eines statistischen Ansatzes, der für den Effekt der zugrundeliegenden Lungenerkran-

kung auf die mechanischen Eigenschaften der Lunge angepasst war, heraus, dass von verschiedenen Interventionen  $\Delta P$  ein kritischer Mediator für einen klinischen Benefit war. Unsere Analysen zeigten, dass Verringerungen im  $V_T$  oder Erhöhungen des PEEP, getrieben durch zufällige Zuordnung zur Behandlungsgruppe, nur dann vorteilhaft waren, wenn sie mit Abnahmen im  $\Delta P$  assoziiert waren. Keine andere Beatmungsvariable hatte einen solchen Mediationseffekt. (Abbildung 1)

Die beachtlichen Korrelationen zwischen  $V_T$  und Überleben oder zwischen  $V_T$  und Barotrauma konnten wir nur dann feststellen, wenn wir den  $V_T$  auf die individuellen  $C_{RS}$ -Werte skalierten ( $\Delta P = V_T/C_{RS}$ ) (Abb. S5 im Anhang). Diese Skalierung hat eine wichtige physiologische Grundlage. Bei Patienten mit ARDS steht die  $C_{RS}$  in direktem Zusammenhang mit der funktionellen Lungengröße (das Volumen der belüfteten Lungenbezirke, das für die Tidalbeatmung zur Verfügung steht).<sup>17,18</sup> Diese Beobachtungen legen nahe, dass die belüftete Lunge bei einem ARDS-Patienten in den noch erhaltenen Arealen nicht „steif“ ist, sondern klein, mit fast normaler spezieller Compliance (Compliance pro Einheit Lungenvolumen).

Die unserer Mediationsanalyse zugrundeliegende Rationale war, dass der  $\Delta P$  der Surrogatparameter für die zyklische Lungenbeanspruchung ist, der am einfachsten zugänglich und am leichtesten zu berechnen ist [27];  $\Delta P$  ist definiert als das Ausmaß der zyklischen parenchymalen Deformation, die auf die ventilierten, noch erhaltenen Lungenbereiche einwirkt. Wir nahmen ebenfalls an, dass die zyklische Beanspruchung eine Lungenschädigung besser vorhersagt als das  $V_T$ . Implizit stellten wir die Hypothese auf, dass sich die funktionelle Lungengröße während Erkrankung besser durch die  $C_{RS}$  quantifizieren lässt als durch das vorhergesagte Körpergewicht. Unter solchen Bedingungen – insbesondere wenn die  $C_{RS}$  zwischen den einzelnen Patienten beträchtlich variiert, sollten die zyklische Beanspruchung, die beatmungsinduzierte Lungenschädigung und das Überleben alle eher mit dem  $\Delta P$  als mit dem  $V_T$  korreliert sein. Auch wenn diese Mediationsanalyse keine Kausalität herzustellen in der Lage ist, liefern experimentelle Studien einen plausiblen Zusammenhang zwischen  $\Delta P$  und der beatmungsinduzierten Lungenschädigung. Viele Studien legen nahe, dass Zell- und Gewebeschäden stärker in Verbindung mit der Amplitude der zyklischen Dehnung stehen als mit dem maximalen Umfang der Dehnung – d.h. dass das Lungengewebe eine andauernde

Dehnung erträgt, ohne Schaden zu erleiden. [5,7,8,27-30]

Unsere Studie weist eine Reihe von Limitationen auf. Erstens gelten unsere Schlussfolgerungen nur für diejenigen Fälle von Beatmung, in denen der Patient nicht selbst Atemanstrengungen unternimmt. Es ist schwierig, den  $\Delta P$  bei aktiv atmenden Patienten zu interpretieren. Zweitens untersuchten wir einen relativ engen Bereich von Variablen. Folglich ist keine Extrapolation auf Patienten mit Plateaudrücken über 40 cm Wasser, einem PEEP unter 5 cm Wasser oder mit respiratorischen Raten über 35 Atemzüge pro Minute gerechtfertigt. Letztendlich schätzten wir den zyklischen Gradienten der Drucke über die Lunge hinweg (transpulmonaler  $\Delta P$ ) nicht direkt, welcher der wahrscheinliche Effektor der Parenchymschädigung ist. Da ein großer Teil des  $\Delta P$  typischerweise dazu verwendet wird, die Lunge bei Patienten mit schwerem ARDS zu belüften, war  $\Delta P$  wahrscheinlich ein sinnvoller Ersatzwert für den transpulmonalen  $\Delta P$ . Dieser Ansatz mag jedoch nicht relevant sein für Patienten mit extrem niedriger Thoraxwand-Compliance. [22,31] Die ARDSNet (Acute Respiratory Distress Syndrome Network)-Studie2 wird oft als eine Studie angesehen, in der gezeigt wurde, dass niedrige  $V_T$ -Werte per se die Mortalität infolge ARDS reduzieren. Unsere Analyse legen jedoch nahe, dass die Wirksamkeit dieser Strategie auch sehr wesentlich von anderen Komponenten des lungenprotektiven Pakets abhängig ist (z.B. Plateaudruck-Begrenzung, Modifizierung der respiratorischen Rate und Hyperkapnie). Wenn der Lunge zum Beispiel niedrige  $V_T$ -Werte zugeführt werden, wurde ein verbessertes Überleben nur dann beobachtet, wenn große Veränderungen im  $\Delta P$  (der abhängigen Variable während Volumenkontrolle) vermieden werden. (Abbildung 2)

Unsere Befunde könnten zudem erklären, warum Studien mit höheren PEEP keine durchgängigen Überlebensvorteile zeigten [4,10-12]; PEEP-Erhöhungen wirken möglicherweise nur dann protektiv, wenn die erhöhten PEEP-Werte zu einer Veränderung in der Lungenmechanik führen, sodass das gleiche  $V_T$  mit einem niedrigeren  $\Delta P$  geliefert werden kann. Diese Hypothese stimmt mit neueren physiologischen Studien überein, die nahe legen, dass sich die Vorteile des PEEP hauptsächlich bei Patienten mit größerer Rekrutierfähigkeit der Lunge zeigen,[15] wobei es auch zu Schäden kommen kann, wenn der PEEP eine Überdehnung verursacht. [15,32,33] Gut bekannte verheeren-

de Effekte einer null-PEEP-Beatmung [7,8] wurden in Verbindung gebracht mit progressiver Atelektase, verringerter Lungencompliance und schließlich mit höherem  $\Delta P$ . [34] Letztendlich handelt es sich bei unserer Arbeit um eine post-hoc Beobachtungsstudie. Es müssen klinische Studien geplant werden, in denen Veränderungen in der Beatmung so gesteuert werden, dass Veränderungen im  $\Delta P$  erzielt werden, um bestimmen zu können, ob sich unsere Beobachtungen in Veränderungen übersetzen lassen, die am Patientenbett umsetzbar sind.

## Literatur

1. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
3. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-8.
4. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865-73.
5. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.
6. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
7. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
8. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA



- expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
9. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-36.
  10. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
  11. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 646-55.
  12. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. 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* 2008; 299: 637-45.
  13. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-6.
  14. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 761-7.
  15. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1002-8.
  16. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-6.
  17. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 59-64.
  18. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung." *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
  19. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-8.
  20. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-61.
  21. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-8.
  22. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-104.
  23. Imai K, Keele L, Tingley D, Yamamoto T. Causal mediation analysis using R. In: Vinod HD, ed. *Advances in social science research using R*. New York: Springer, 2010: 129-54.
  24. Imai K, Keele L, Tingley D, Yamamoto T. Unpacking the black box of causality: learning about causal mechanisms from experimental and observational studies. *Am Polit Sci Rev* 2011; 105: 765-89.
  25. Shrout PE, Bolger N. Mediation in experimental and nonexperimental studies: new procedures and recommendations. *Psychol Methods* 2002; 7: 422-45.
  26. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
  27. Protti A, Andreis DT, Monti M, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med* 2013; 41: 1046-55.
  28. Verbrugge SJ, Sorm V, van 't Veen A, Mouton JW, Gommers D, Lachmann B. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* 1998; 24: 172-7.
  29. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells: effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 357-62.
  30. Garcia CS, Rocco PR, Facchinetti LD, et al. What increases type III procollagen mRNA levels in lung tissue: stress induced by changes in force or amplitude? *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 144: 59-70.
  31. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1082-91.
  32. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, et al. A

- scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury: significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1612-23.
33. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-86.
34. Seah AS, Grant KA, Aliyeva M, Allen GB, Bates JH. Quantifying the roles of tidal volume and PEEP in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *Ann Biomed Eng* 2011; 39: 1505-16.

## Ergänzendes Material zur Studie von Amato et al.

Dieses Supplement liefert zusätzliche Informationen zu den Methoden und Ergebnissen und gliedert sich wie folgt:

### I) Beschreibung der Studienpopulation: (Tabellen S1-S2; Abb. S1)

### II) Zusätzliche Ergebnisse/Analysen, auf die im Hauptbeitrag Bezug genommen wird:

1. Berücksichtigung von residualer (intrinsischer) Heterogenität über die Einzelstudien hinweg (Abb. S2)
2. Univariate Analyse (Tabelle S3)
3. Dauer der Risiko-Exposition und Test der Proportional Hazards Assumption (Tabellen S4-S6)
4. Sensitivitätsanalyse für verschiedene Schätzwerte der Baseline-Elastance (Abb. S3)
5. Homogene  $\Delta P$ -Risiken über die Einzelstudien hinweg (Abb. S4)
6. Beständigkeit von höheren  $\Delta P$ -Risiken in den Validierungskohorten (Tabellen S7-S8)
7. Tidalvolumen sagt das Überleben nur dann voraus, wenn es zur Compliance normalisiert ist ( $C_{RS}$ ) (Abb. S5)
8. Überleben von Patienten unter „protektiven“ Beatmungsgeräte-Einstellungen (Abbildung S6)
9.  $\Delta P$  (aber nicht  $V_T$ ) sagt Barotrauma nach Randomisierung voraus (Abb. S7)
10. Mediationsanalyse: mehr als nur eine Schweregrad-Einstufung der Lungenerkrankung  $\Delta P$ 
  - ist ein starker Mediator des Überlebens, unabhängig von der Baseline-Elastance des respiratorischen Systems (Abb. S8-S9)
  - $V_T$  und PEEP waren keine unabhängigen Mediatoren (Abb. S10-S11)
11.  $\Delta P$  ist ein konstanter Mediator von Überlebensvorteilen über Einzelstudien hinweg sowie innerhalb einzelner Studien (Tabelle S9)

### III) Details zu Statistiken und Methoden:

1. Screening des Datensatzes und Kompatibilitätsanalyse
2. Fehlzeiten
3. Doppelte Stratifizierung (angewendet zur Analyse in Abb. 1, Haupttext)

## I) Beschreibung der Studienpopulation: siehe Tabellen und Abbildungen auf den nachfolgenden Seiten

**Tabelle S1: Untersuchte Kohorten und Baseline-Patientenmerkmale** neu berechnet aus den Daten der einzelnen Patienten.

Die Studien in den ersten vier Zeilen wurden gepoolt und bildeten unsere Hypothese-generierende Stichprobe, anhand derer ein multivariates Überlebensmodell ausgewählt wurde (Modell 1, Tabelle 1). Die ARDSnet $V_T$ -Studie wurde als eine erste Validierungsstichprobe verwendet. Die Studien in den letzten vier Zeilen (Untersuchung einer Strategie mit höherem versus niedrigerem PEEP) wurden gepoolt und als eine zweite Validierungsstichprobe verwendet.

	Years of recruitment	Patients (N)	Randomization Cont. / Treat.	Age mean (SD)	Sepsis at Entry (%)	Pneumonia/Aspiration*	MV. Days at entry‡	Interventions (within treatment-arm)	Outcome Treatment-arm (RR; 95%CI)
<b>Lower vs. Higher <math>V_T</math>-trials †:</b>									
Amato et al. <sup>1 §</sup>	1991-1995	53	24 / 29	34 (13)	83%	28%	1	VT ≤ 6mL/kg; ΔP ≤ 20cmH <sub>2</sub> O; PPLAT ≤ 40cm-H <sub>2</sub> O	0.38 (0.18↔0.79)
Stewart et al. <sup>2</sup>	1995-1996	118	59 / 59	59 (18)	40%	58%	0	VT ≤ 8mL/kg; PPEAK ≤ 30cm-H <sub>2</sub> O	0.99 (0.60↔1.70)
Brochard et al. <sup>3</sup>	1994-1996	113	57 / 56	57 (15)	n.a.	n.a.	2	VT < 10mL/kg; PPLAT ≤ 25cm-H <sub>2</sub> O	1.28 (0.73↔2.25)
Brower et al. <sup>4</sup>	1994-1996	52	26 / 26	48 (16)	23%	54%	n.a.	VT ≤ 8mL/kg; PPLAT ≤ 30cm-H <sub>2</sub> O	1.11 (0.48↔2.57)
ARDSnet $V_T$ <sup>5</sup>	1996-1999	861	429 / 432	51 (17)	27%	49%	1	VT ≤ 6mL/kg; PPLAT ≤ 30cm-H <sub>2</sub> O	0.74 (0.58↔0.93)
<b>Higher vs. Lower PEEP-trials †:</b>									
ARDSnet $PEEP$ <sup>6</sup>	1999-2002	545	271 / 274	51 (17)	38%	55%	1	Higher PEEP guided by higher PEEP/ FiO <sub>2</sub> table; V <sub>T</sub> = 6.0±0.9 mL/kg/pbw	1.11† (0.80↔1.54) stopped for fertility
EXPRESS <sup>7</sup>	2002-2005	767	382 / 385	60 (15)	61%	72%	1.5	Highest PEEP keeping PPLAT < 30cmH <sub>2</sub> O; V <sub>T</sub> = 6.1±0.3 mL/kg/pbw	0.87† (0.69↔1.09) ↑ vent. free days stopped for fertility
LOVS <sup>8</sup>	2000-2006	983	508 / 475	56 (17)	47%	64%	2	Higher PEEP guided by higher PEEP/ FiO <sub>2</sub> table; V <sub>T</sub> = 7.0±1.5 mL/kg/pbw	0.88 (0.71↔1.08) ↓ refract. hypoxemia
Talmor et al. <sup>9</sup>	2004-2007	61	31 / 30	53 (20)	48%	20%	n.a.	Higher PEEP guided by esophageal-pressure; V <sub>T</sub> = 7.6±1.5 mL/kg/pbw	0.49 (0.20↔1.24) ↑ oxygenation ↑ compliance, rs

### Legende für Tabelle S1:

**n.a.** keine Information verfügbar.

**ARDSNet $V_T$** : Erste ARDSNet-Studie, in der Strategien mit hohem versus niedrigem Tidalvolumen verglichen wurden. **ARDSNet $PEEP$** : Zweite ARDSNet-Studie[6], in der Strategien mit hohem versus niedrigem PEEP verglichen wurden.

\*: P < 0.001 - Chi-Square-Test zum Vergleich von Unterschieden in der Prävalenz von primärem ARDS über die Studien hinweg.

**RR:** nicht angepasstes relatives Risiko (Sterblichkeitsrate) in Verbindung mit dem Behandlungsarm – berechnet mittels Cox Proportional Hazards-Regression.

†: **Im Anhang (Abbildung S1)** zeigen wir die Ergebnisse des angepassten relativen Risikos gemäß Modell 1 (Tabelle1), wobei wir zwei wichtige Befunde entdeckten:

- Für den Behandlungsarm in der EXPRESS-Studie ergab sich eine signifikante Verringerung im relativen Risiko: **0.75** (95%CI: 0.59↔0.96; P=0.02).
- Für den Behandlungsarm in der ARDSnetPEEP-Studie ergab sich eine Umkehrung des Trends für das relative Risiko: **0.82** (95%CI: 0.56↔1.12; P=0.29). (Dies hing mit einem großen Ungleichgewicht in den Baseline-Kovariaten zusammen, wie in der Originalveröffentlichung dieser Studie berichtet).

**95% C.I.** 95% Konfidenzintervall;

**ΔP:** Antriebsdruck, definiert als die Differenz zwischen Plateaudruck und PEEP

**PPLAT:** : Plateaudruck an den Atemwegen; **PPEAK:** inspiratorischer Spitzen-Atemwegsdruck

↑ : bedeutet eine signifikante Verbesserung in der Variable innerhalb des Behandlungsarmes

↓ : bedeutet eine signifikante Verringerung in der Anzahl von Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes an refraktärer Hypoxämie leiden.

‡ : Median der Tage unter mechanischer Beatmung (Intubation) vor Aufnahme in die Studie.

§ : Die Studie von Amato et al. war die einzige Studie, in der im lungenprotektiven Protokoll ein Ziel für den maximalen ΔP explizit vorgegeben war.

Diese Studie setzte im Behandlungsarm auch eine Strategie mit höherem PEEP ein.

¶ : Mit Ausnahme der Studie von Amato et al. setzten die  $V_T$ -Studien im Kontroll- und im Behandlungsarm die gleiche PEEP-Strategie ein.

||: Die PEEP-Studien (welche unsere Validierungskohorte bildeten) setzten im Kontroll- und im Behandlungsarm die gleiche Tidalvolumen-Strategie (< 8 mL/ kg) ein.

**Tabelle S2: Baseline-Patientenmerkmale**, neu berechnet aus den Daten der einzelnen Patienten. Die Studien in den ersten vier Reihen wurden gepoolt und bildeten unsere Hypothesen-generierende Stichprobe, anhand derer ein multivariates Überlebensmodell ausgewählt wurde (Modell 1, Tabelle 1 - Hauptbeitrag). Die ARDSnet $V_T$ -Studie (Untersuchung einer Strategie mit hohem versus niedrigem  $V_T$ ) wurde als eine erste Validierungsstichprobe herangezogen. Die Studien in den letzten vier Zeilen (Untersuchung einer Strategie mit hohem versus niedrigem PEEP) wurden gepoolt und als eine zweite Validierungsstichprobe verwendet.

Studie:	Sterberisiko*	arterieller pH bei Studienbeginn	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Studienbeginn	Tidalcompliance bei Studienbeginn oder am ersten Tag†
Amato et al. <sup>1</sup> §	48(35-71)	7.32 (7.24-7.40)	113 (74 - 165)	0.40 (0.32-0.53)
Stewart et al. <sup>2</sup>	40(26-64)	7.39 (7.33-7.43)	182 (135 - 246)	0.53 (0.39-0.66)
Brochard et al. <sup>3</sup>	23(15-36)	7.36 (7.30-7.42)	137 (110 - 177)	0.52 (0.38-0.64)
Brower et al. <sup>4</sup>	44(19-64)	7.42 (7.36-7.45)	119 (97 - 147)	0.45 (0.36-0.56)
ARDSnet <sub><math>V_T</math></sub> <sup>5</sup>	39(24-64)	7.41 (7.36-7.45)	123 (89 - 175)	0.46 (0.36-0.60)
ARDSnet <sub>PEEP</sub> <sup>6</sup>	49(29-64)	7.39 (7.32-7.43)	142 (104 - 200)	0.47 (0.36-0.60)
EXPRESS <sup>7</sup>	42(23-68)	7.37 (7.31-7.42)	138 (98 - 180)	0.47 (0.39-0.60)
LOVS <sup>8</sup>	54(35-74)	7.37 (7.30-7.42)	141 (106 - 180)	0.45 (0.36-0.58)
Talmor et al. <sup>9</sup>	60(46-72)	7.38 (7.33-7.42)	135 (108 - 178)	0.47 (0.39-0.59)

\* Das Sterberisiko wurde berechnet gemäß den Gleichungen von APACHE II, APACHE III und SAPS II, in Abhängigkeit der Punktwerte der einzelnen Personen, die aus den einzelnen Studien zur Verfügung standen.

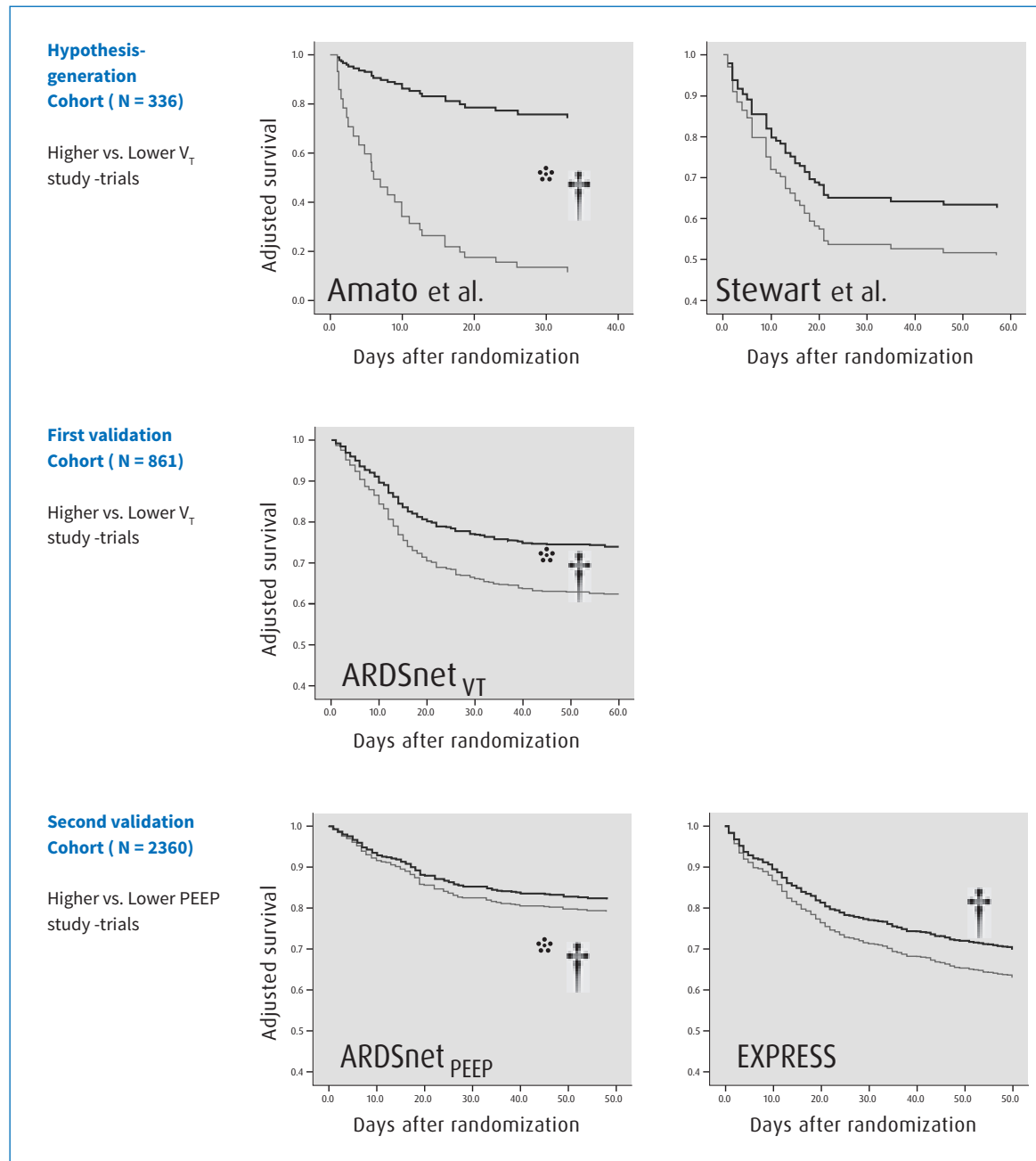
† Die Tidalcompliance ist in Milliliter pro Zentimeter Wasser/ideales Körpergewicht dargestellt. In der Hypothese-generierenden Stichprobe (erste vier Zeilen) ebenso wie in der ARDSnet $V_T$ -Studie wurde der Wert aus der ersten Messung nach Randomisierung erhalten, die einige Stunden nach Aufnahme in die Studie erfolgte;

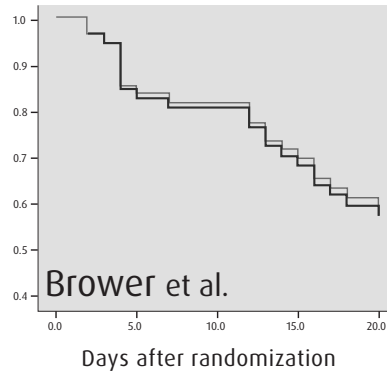
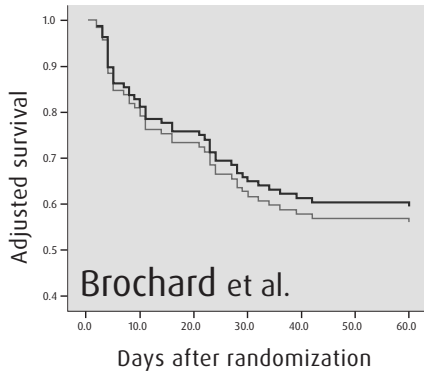


**ARDSnet<sub>VT</sub>**: Erste ARDSNet-Studie<sup>5</sup>, in der Strategien mit niedrigerem versus höherem Tidalvolumen verglichen wurden.

**ARDSnet<sub>PEEP</sub>**: Zweite ARDSNet-Studie<sup>6</sup>, in der Strategien mit höherem versus niedrigerem PEEP verglichen wurden.

**Abbildung S1:** Überblick zu den Ergebnissen der Randomisierung in jeder der einzelnen Studien/Trials (Überlebenskurven wurden vorab angepasst gemäß den Kovariaten 1-5 von Modell -1; Cox proportional-hazards)

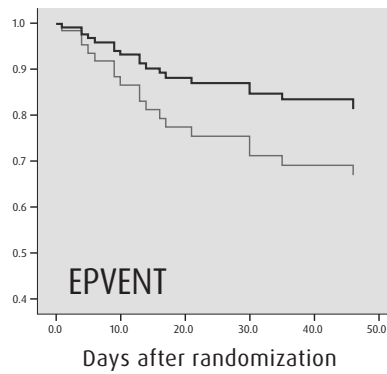
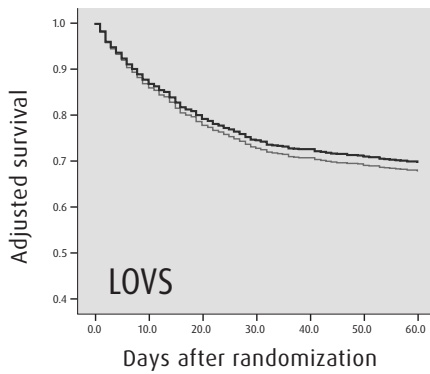




- Treatment arm
- Control arm

\*: significant survival differences in the original report  
 (the study of Amato et al. tested a combined strategy of higher PEEP and lower  $V_T$ )

†: significant survival differences after multivariate adjustment (model-1)



## II) Zusätzliche Ergebnisse und Analysen, auf die im Hauptbeitrag Bezug genommen wird:

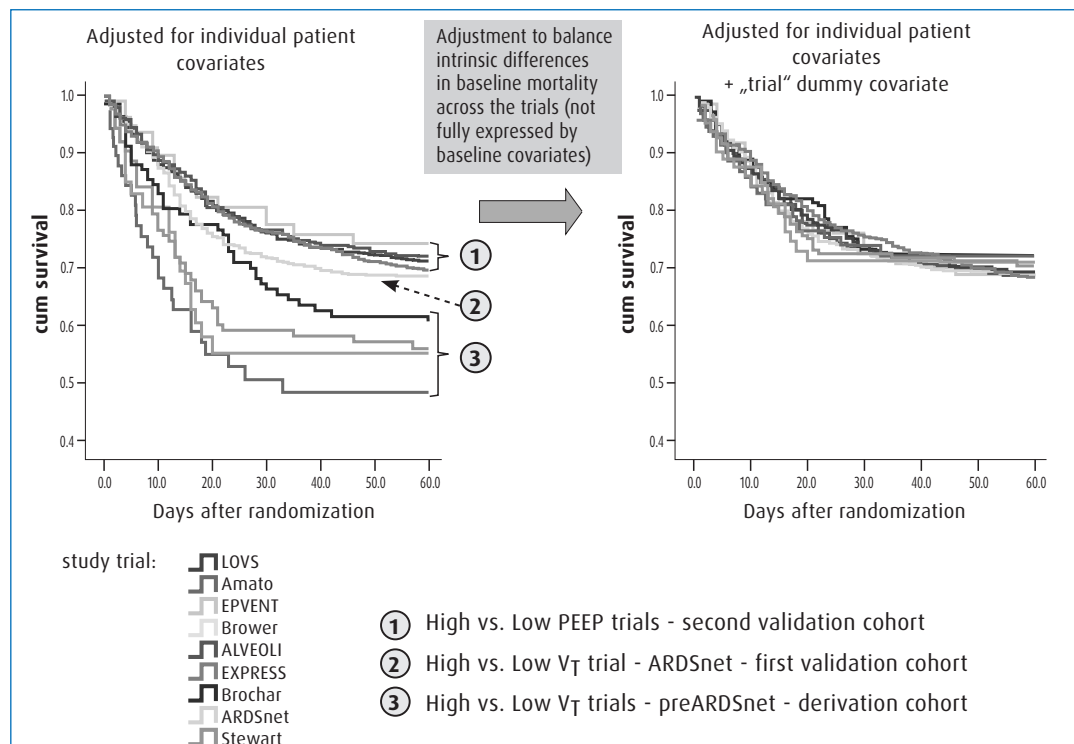
### II.1 Berücksichtigung von residualer (intrinsischer) Heterogenität über die Einzelstudien hinweg:

#### Abbildung S2: Berücksichtigung von residualer Heterogenität über die Studien hinweg

Zusätzliche Angaben:

Wie in Abbildung S2 dargestellt, gab es – trotz Anpassungen in den Kovariaten gemäß Modell 1 – eine unerklärte Heterogenität in der gepoolten Mortalität (beider Arme zusammen betrachtet) über die Einzelstudien hinweg ( $P < 0.001$ ). Insgesamt lag die Mortalität in der Ableitungskohorte (derivation cohort, 45.3%) höher als in den Validierungskohorten beobachtet (33.6% bzw. 34.2%, für ARDSnetVT -Kohorte bzw. zweite Validierungskohorte). Diese höhere Mortalität war ein genereller Trend, der in beiden Armen jeder dieser Studien (aus der Ableitungsstudie) beobachtet wurde, und konnte nicht vollständig durch ihre Erkrankung vor Behandlungsbeginn (=Baseline) erklärt werden (ausgedrückt über die Kovariaten Alter, APACHE III, arterieller pH,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis) oder durch den verwendeten  $\Delta P$ . Die Ursache dieser Heterogenität geht über die Zielsetzung dieser Studie hinaus und könnte sich zum Beispiel auf Verbesserungen in der allgemeinen Behandlung des Patienten beziehen, unabhängig von Beatmungsstrategien. Wir müssen betonen, dass diese residuale Heterogenität keinerlei Bias in Tabelle 1 oder in den Abbildungen 1 und 2, die im Hauptbeitrag dargestellt wurden, verursacht haben, da wir unsere Überlebensmodelle an die kategorische Variable „Einzelstudie/trial“ vorab angepasst haben. Die berichteten Effekte auf von  $\Delta P$  auf die Mortalität waren daher zwangsläufig im Verhältnis zu dieser intrinsischen gepoolten Mortalität jeder Einzelstudie kalkuliert.

Abbildung S2



**Abbildung S2:** Berücksichtigung von residualen Heterogenitäten über die Studien hinweg. Nach Berücksichtigung von Unterschieden in den Baseline-Kovariaten blieb die intrinsische Mortalität der Ableitungskohorte höher als in der Validierungskohorte. Um solche intrinsischen Unterschiede zu minimieren (nicht vollständig erklärt über die Baseline-Kovariaten), schloss unsere Analyse (Tabelle 1 und Abbildungen 1-2, Hauptbeitrag) immer eine kategorische

## II.2. Univariate Analyse:

**Tabelle S3:** Univariates Cox Regressionsmodell – 60-Tage-Sterblichkeit.

VARIABLES:	Hypothesis generation cohort - Univariate - (N = 336)		First Validation cohort - Univariate - (N = 861)		Second Validation cohort - Univariate - (N = 2360)	
	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value
<b>Trial *</b>		<b>0.27</b>		---		<b>&lt; 0.001</b>
Randomized arm	0.93 (0.68 – 1.28)	0.67	0.74 (0.58 – 0.93)	0.01	<b>0.90 (0.78 – 1.03)</b>	0.13
Days on MV before	1.12 (0.97 – 1.27)	0.16	---	---	---	---
Age	1.03‡(0.88 – 1.22)	0.68	1.73 (1.52 – 1.97)	< 0.001	1.70 (1.57 – 1.83)	< 0.001
APACHE/SAPS risk	1.59 (1.34 – 1.89)	< 0.001	1.51 (1.34 – 1.69)	< 0.001	1.83 (1.70 – 1.98)	< 0.001
Organ Failures†	---	---	1.40 (1.25 – 1.57)	< 0.001	1.48 (1.37 – 1.59)	< 0.001
Arterial pH at entry	0.69 (0.61 – 0.79)	< 0.001	0.66 (0.58 – 0.77)	< 0.001	0.59 (0.55 – 0.63)	< 0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at entry	0.73 (0.65 – 0.83)	< 0.001	0.84 (0.74 – 0.96)	0.01	0.70 (0.64 – 0.76)	< 0.001
Tidal compl. at entry	---	---	---	---	0.76 (0.67 – 0.87)	< 0.001
ΔP at entry	---	---	---	---	1.27 (1.15 – 1.40)	< 0.001
Tidal compl. 1st day	0.80 (0.66 – 0.97)	0.02	0.90 (0.74 – 1.09)	0.29	0.91 (0.87 – 0.94)	< 0.001
PaCO <sub>2</sub> - 1st day	1.08 (0.95 – 1.23)	0.22	0.85 (0.72 – 1.00)	0.05	1.14 (1.06 – 1.22)	< 0.001
FiO <sub>2</sub> - 1st day	1.51 (1.28 – 1.77)	< 0.001	1.39 (1.22 – 1.57)	< 0.001	1.54 (1.45 – 1.65)	< 0.001
V <sub>T</sub> - 1st day	1.08 (0.91 – 1.30)	0.37	1.06 (0.98 – 1.15)	0.16	0.99 (0.88 – 1.12)	0.92
Respir. rate - 1st day	1.18 (0.88 – 1.88)	0.12	1.17 (1.07 – 1.28)	< 0.001	1.30 (1.21 – 1.41)	< 0.001
PPLAT - 1st day	1.50 (1.26 – 1.77)	< 0.001	1.32 (1.20 – 1.45)	< 0.001	1.39 (1.28 – 1.51)	< 0.001
PEEP - 1st day	1.15 (0.98 – 1.36)	0.09	1.62 (1.38 – 1.89)	< 0.001	1.13 (1.04 – 1.22)	0.003
ΔP - 1st day	1.35 (1.16 – 1.58)	< 0.001	1.19 (1.07 – 1.33)	0.001	1.50 (1.36 – 1.67)	< 0.001
Mean PAW- 1st day	1.42 (1.19 – 1.70)	< 0.001	1.48 (1.33 – 1.65)	< 0.001	1.44 (1.24 – 1.67)	< 0.001

### Legende für Tabelle S3:

\* Kategoriale Variable mit vier Klassen in der Hypothesengenerierung, plus 4 Klassen in der zweiten Validierungsstichprobe. Die erste Validierungsstichprobe beinhaltete nur eine einzige Studie (ARDS Network-Tidalvolumenstudie).

† Die Methoden für die Definition von Organversagen waren innerhalb der Hypothesengenerierenden Stichprobe unterschiedlich und es konnten keine gepoolten relativen Risiken berechnet werden.

‡ Es wurde allen Patienten in der Studie von Brochard et al. eine Zufallsvariable (mean = 57; STD = 15; wie in der Originalveröffentlichung berichtet) zugewiesen.

**Abkürzungen:** RR: relatives Risiko in Verbindung mit einem Anstieg von 1 Standardabweichung (STD) in der entsprechenden Variable; durch Normalisierung von RR gemäß STD kann die Stärke der Assoziation von verschiedenen Variablen mit dem Überleben als dem RR per se grob verglichen werden (mit 1/RR, wenn RR < 1). In der zweiten Validierungsstichprobe wies der ΔP zum Beispiel eine stärkere Assoziation zum Überleben (1.50) auf als die Tidalcompliance. (1/0.91 = 1.10).

**95% C.I.:** 95% Konfidenzintervall; VT = Tidalvolumen; PPLAT = Plateaudruck; ΔP = Antriebsdruck; Mean PAW= mittlerer Atemwegsdruck; FiO<sub>2</sub> = Fraktion von eingeatmetem Sauerstoff; PEEP = positiver end-expiratorischer Druck; tidal compl. = Tidalcompliance.



### II.3. Dauer der Risiko-Exposition und Test der Proportional Hazards Assumption:

Siehe Tabellen auf den folgenden Seiten

**Tabelle S4**

Nicht-parametrische Korrelation zwischen individuellen Werten, die während des ersten Tages unter mechanischer Beatmung (Beatmungsvariablen) beobachtet wurden, und den individuellen Werten, die an den Folgetagen beobachtet wurden (data from the ARDSNet<sub>PEEP</sub> trial).

Ventilator-variables:	Spearman correlation coefficient				
	Mean value 1st day	Mean value 2th day	Mean value 3th day	Mean value 4th day	Mean value 7th day
FiO <sub>2</sub> - 1st day	1	0.64*	0.51*	0.47*	0.29*
V <sub>T</sub> - 1st day	1	0.87*	0.79*	0.75*	0.68*
Respir. rate - 1st day	1	0.70*	0.59*	0.54*	0.36*
Plateau Press. - 1st day	1	0.66*	0.56*	0.56*	0.51*
PEEP - 1st day	1	0.73*	0.62*	0.58*	0.48*
Driving Press. - 1st day	1	0.64*	0.51*	0.52*	0.52*
Mean PAW - 1st day	1	0.69*	0.63*	0.57*	0.50*

\* :P < 0.001 ; P-Wert des zweiseitigen Signifikanztests für den Spearman's-Rho Korrelationskoeffizienten. Die Korrelation wurde zwischen einzelnen Daten berechnet, die an Tag 1 gesammelt wurden (erste 24 Stunden nach Randomisierung), und Daten an jedem einzelnen Folgetag, für dieselben Patienten.

**Tabelle S5**

Multivariates Cox Regressionsmodell (60-Tage-Krankenhausmortalität) zum Vergleich der Leistung von Beatmungsvariablen an Tag 1 versus Tage 1 bis 3.

Model:	Considering Ventilation-Variables to 1st day. - Multivariate - (Valid cases = 483)		Considering Ventilation-Variables to 3rd day - Multivariate - (Valid cases = 328)	
	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value
(1) Age	1.88 (1.54 - 2.29)	< 0.001	1.84 (1.46 - 2.33)	< 0.001
(2) APACHE III	1.79 (1.51 - 2.12)	< 0.001	1.73 (1.38 - 2.18)	< 0.001
(3) Organ Failures	1.09 (0.89 - 1.34)	0.39	1.21 (0.95 - 1.53)	0.12
(4) arterial pH at entry	0.59 (0.47 - 0.75)	< 0.001	0.64 (0.48 - 0.85)	< 0.001
(5) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at entry	1.00 (0.78 - 1.28)	0.81	0.94 (0.73 - 1.20)	0.72
(6) FIO <sub>2</sub> - 1st day	0.99 (0.78 - 1.25)	0.77	0.86 (0.65 - 1.13)	0.27
(7) Driving-pressure	1.59 (1.22 - 2.07)	0.001	1.70 (1.23 - 2.35)	0.001
<b>Model Chi-Square</b>				
(change after including all covariates)	<b>139.9</b>	<b>(P = 2 x 10<sup>-26</sup>)</b>	<b>85.1</b>	<b>(P = 5 x 10<sup>-15</sup>)</b>

Die Durchschnittswerte über die Zeit wurden verwendet für Beatmungsgeräte-Variablen, die in den Tagen 1 bis 3 gesammelt wurden. Nur Patienten, die länger als 1 oder 3 Tage überlebten, wurden jeweils in das Cox-Überlebensmodell eingeschlossen. Dies erklärt, warum das Gesamt-Chi-Square abnahm, obwohl weiterhin eine Assoziation zwischen einzelnen Kovariaten und dem Überleben bestand.

**RR:** angepasstes relatives Risiko in Verbindung mit einem Anstieg von 1 Standardabweichung in der entsprechenden Variable.

**95% C.I.** 95% Konfidenzintervall.

**Tabelle S6**

Vergleich des ursprünglichen Modells 1 (mit konstanten Hazards) versus alternative Modelle mit eingeschlossenen zeitabhängigen Kovariaten

	Original model		Alternative models after addition of time-dependent covariates (RR and P-values below refer to the long-term hazard observed during the 60-day period)									
	RR	P-value	RR	P-value	RR	P-value	RR	P-value	RR	P-value	RR	P-value
<b>Model 1 (constant hazards)</b>												
(2) Age	<b>1.59</b>	< 0.001	<b>1.71</b>	< 0.001	<b>1.59</b>	< 0.001	<b>1.58</b>	< 0.001	<b>1.59</b>	< 0.001	<b>1.58</b>	< 0.001
(3) APACHE/SAPS-risk	<b>1.38</b>	< 0.001	<b>1.38</b>	< 0.001	<b>1.24</b>	< 0.001	<b>1.39</b>	< 0.001	<b>1.38</b>	< 0.001	<b>1.38</b>	< 0.001
(4) arterial pH at entry	<b>0.68</b>	< 0.001	<b>0.68</b>	< 0.001	<b>0.69</b>	< 0.001	<b>0.80</b>	< 0.001	<b>0.68</b>	< 0.001	<b>0.68</b>	< 0.001
(5) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<b>0.87</b>	< 0.001	<b>0.87</b>	< 0.001	<b>0.87</b>	< 0.001	<b>0.87</b>	< 0.001	<b>0.92</b>	0.33	<b>0.87</b>	< 0.001
(6) Driving-press. - 1st day	<b>1.41</b>	< 0.001	<b>1.41</b>	< 0.001	<b>1.40</b>	< 0.001	<b>1.40</b>	< 0.001	<b>1.40</b>	< 0.001	<b>1.35</b>	< 0.001
<b>Time-dependent</b> covariate added (exerting a multiplicative hazard during the first week)			Age		Apache III		arterial pH at entry		PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at entry		Driving Press. - 1st day	
<b>Transient hazards</b> observed during the first week *			1.38		1.74		0.56		0.77		1.49	
<b>P-value</b> (RR for the first week versus RR for the rest of the period)			(0.001)		(<0.001)		(<0.001)		(0.02)		(0.12)	

**RR:** Hazard-Risiko oder relatives Risiko in Verbindung mit einem Anstieg von 1 Standardabweichung in der entsprechenden Variable.

\* : Dieser Hazard bezieht sich auf einen Anstieg von 1 Standardabweichung in der zeitabhängigen Variable, siehe oben. Diese Zahl sollte mit dem Hazard verglichen werden, der während des Rests des 60-Tage-Zeitraums beobachtet wurde (siehe grau unterlegte Zellen).

#### **Zusätzliche Angaben:** (mit Bezug auf die Tabellen S4-S6)

Da wir Patienten mit frühem Tod oder in der Entwöhnung ausschlossen (d.h. Tod oder in der Entwöhnung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Randomisierung), nahmen wir zwangsläufig Patienten auf, die den Risikofaktoren der Beatmung mindestens über 24 Stunden hinweg ausgesetzt waren. Wir nahmen ebenso an, dass ein festgelegtes, andauerndes Risiko (hazard) in Bezug steht zum Durchschnittswert der während der ersten 24 Stunden der mechanischen Beatmung beobachteten Variable – trotz möglicher Schwankungen der Variable in den anschließenden Tagen. Um die Validität dieser Annahme (assumption) zu testen, führten wir drei zusätzliche Analysenreihen wie unten beschrieben durch. Eine wichtige Beobachtung ist hier unser Zensierungsverfahren: Um miteinander in Konkurrenz stehende Risiken zu vermeiden, haben wir alle Patienten, die vor Tag 60 nach Hause entlassen wurden, als an Tag 60 lebend zensiert (anstelle sie als lebend zum Tag der Entlassung zu zensieren). [10] Folglich stellt unsere Analyse im Wesentlichen die Einschätzung von Risiken während des Krankenhausaufenthalts dar (d.h. sie fokussiert auf die Krankenhaussterblichkeit), damit wurden Bias vermieden, die durch unbekannte Risiken zu Hause verursacht sein können.

Zunächst untersuchten wir die Beziehung einer Beatmungsvariablen zu ihrem entsprechenden Wert an den nachfolgenden Tagen. Eine solche Analyse wird in Tabelle S4 veranschaulicht. Es ergab sich ein hoher Korrelationsgrad, insbesondere für das Tidalvolumen, bei dem die Beziehung über einige Tage hinweg signifikant blieb. Folglich war ein in den ersten 24 Stunden gemessener Wert im Allgemeinen repräsentativ für die Werte an den anschließenden Tagen. Zweitens prüften wir, ob der Einschluss von irgendeiner anderen Information an den Tagen

2 und 3 der mechanischen Beatmung unser Überlebensmodell verbessern konnte. Variablen, die entweder die Parameter des Beatmungsgerätes darstellten, die einmal während der Tage 2 oder 3 beobachtet wurden, oder die Durchschnittswerte während der ersten 2 oder 3 Tage wurden schrittweise in das Modell 1 aufgenommen. Diese Analyse erforderte jedoch, dass die Patienten überlebt haben und für mindestens 2 oder 3 Tage an der mechanischen Beatmung geblieben waren, was die Anzahl von gültigen Fällen wesentlich verringerte. Ein Beispiel für eine solche Analyse wird in Tabelle S5 dargestellt, durchgeführt mit den Daten aus der ARDS Network PEEP-Studie [6]. Wir wählten diese einzelne Studie (Trial) aufgrund der niedrigsten Zahl von frühen Todesfällen und Fehlzeiten (bis Tag 7) der mechanischen Beatmung. Wie gezeigt, wurde die Effektgröße der meisten Beatmungsvariablen entweder beibehalten oder sie erhöhte sich nach Betrachtung von längeren Expositionszeiträumen, was einen anhaltenden, kumulativen Effekt nahe legt. Die Aussagekraft der Analyse nahm jedoch ab und die Konfidenzintervalle wurden angesichts des kleinen Stichprobenumfangs breiter. Nachdem wir auch den möglichen Überlebensbias, der sich durch ein solches Vorgehen – die Auswahl von gesünderen Patienten, die in der Lage waren, die ersten drei Tage zu überleben [11] – ergibt, berücksichtigt hatten, zogen wir es vor, die einfachere und aussagekräftigere Analyse anzuwenden, und betrachteten nur die Risikoexposition auf 24 Stunden mechanischer Beatmung.

Schlussendlich prüften wir die Möglichkeit, dass Beatmungskovariaten lediglich vorübergehende Effekte zeigten, die sich nach ein paar Tagen wieder abschwächten. Dies würde eine Verletzung der proportionalen Hazard-Hypothese darstellen, die ein anhaltendes Risiko bis zum Ende des 60-Tage-Zeitraums annimmt. Mit dem von Kasal et al. [12] vorgeschlagenen Ansatz wiesen wir folglich jeder einzelnen Kovariate eine entsprechende zeitabhängige Kovariate zu, die es ermöglicht, ein anderes Risiko (höher oder niedriger) über die Tage 0 bis 7 einzusetzen, zusätzlich zu dem festen Risiko (konstant über die 60 Tage hinweg), das bereits in das Modell einbezogen war. Wann immer diese neue zeitabhängige Kovariate eine zusätzliche Information zu dem Modell beisteuerte (mit einem Signifikanzniveau von  $P < 0.01$ ), waren wir der Ansicht, dass es ein nicht-proportionales Risiko (höher oder niedriger) während der ersten Woche der mechanischen Beatmung gab.

Eine solche Analyse wird in Tabelle S6 dargestellt. Die relevantesten nicht-proportionalen Risiken wurden für niedrigere Werte beim arteriellen Baseline-pH und für höhere Werte im APACHE-III/SAPS-Risiko beobachtet, beide Konditionen waren mit einer höheren Mortalität in der ersten Woche (zusätzlich zu ihrem langfristigen Risiko) assoziiert. Hohe Antriebsdrücke erbrachten in der ersten Woche jedoch keine zusätzlichen Risiken.

Wir schlussfolgerten daher, dass die Verwendung eines hohen Antriebsdrucks in den ersten paar Tagen der mechanischen Beatmung stark assoziiert war mit einem festanhaltenden Risiko in den ersten 60 Tagen nach Randomisierung. Es waren keine ausgefeilteren Modelle erforderlich, mit zeitabhängigen Variablen, um eine solche Beziehung zu beschreiben.

#### II.4. Sensitivitätsanalyse für verschiedene Schätzwerte der Baseline-Elastance<sub>RS</sub>

Als Surrogatparameter für die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung sollte die Baseline-Elastance<sub>RS</sub> idealerweise aus den Baseline-Daten errechnet werden, da man hiermit unabhängige Messungen erhält, die nicht von der Behandlung beeinflusst sind. Ein höherer PEEP könnte zum Beispiel die Lungen-Elastance nach Randomisierung infolge einer unmittelbaren Verbesserung des Rekrutierung der Lunge vermindern, nicht aber aufgrund einer tatsächlichen Veränderung in der zugrundeliegenden Lungenerkrankung. Folglich könnte die Baseline-Elastance<sub>RS</sub> im Behandlungsarm unterschätzt werden, wenn die Messungen nach der Randomisierung erfolgen (selbst wenn es sich nur um einige Minuten später handelt).

Um diesen möglichen Bias zu umgehen, mussten wir immer dann, wenn wir „nach Randomisierung“-Daten verwenden mussten, um die Baseline-Elastance<sub>RS</sub> zu berechnen (notwendig für die früheren  $V_T$ -Studien), sie als stratifizierte Baseline-Elastance<sub>RS</sub>-Reihen berechnen, durchgeführt innerhalb jedes einzelnen Behandlungsarms und für jede einzelne Studie. Diese Reihen wurden anschließend innerhalb des [-0.5 bis 0.5] Intervalls skaliert. Dieses Verfahren wurde unter der sinnvollen Annahme durchgeführt, dass die systematischen Veränderungen in den Beatmungsparametern infolge der Randomisierung die absoluten Werte der Baseline-Elastance<sub>RS</sub> beeinflussen könnten, jedoch kaum das Ranking der individuellen Elastance<sub>RS</sub> innerhalb des jeweiligen Studienarms. In den nächsten Absätzen werden wir die Plausibilität dieser

Annahme nachweisen.

Indem wir unsere zweite Validierungskohorte verwenden, in der wir die individuellen Daten der Baseline-Elastance gemessen haben (prä-Randomisierung, als die Patienten  $V_T = 8 \pm 2$  mL/kg/PBW und PEEP =  $10 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O erhielten) ebenso wie die individuellen Daten der post-Randomisierungs- Baseline-Elastance<sub>RS</sub>, war es uns möglich, die Informationen zu vergleichen, die wir von den zwei Schätzwerten der Elastance erhielten (Baseline-Elastance wie tatsächlich gemessen versus stratifizierte Elastance-Reihen gemessen nach Randomisierung, mit n = 1656 Patienten, die in die drei PEEP-Studien aufgenommen waren).

**Figure S3:** Veröffentlicht unter [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMsa1410639/suppl\\_file/nejm-sa1410639\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMsa1410639/suppl_file/nejm-sa1410639_appendix.pdf)  
Seite 20

1. Die Beziehung zwischen den beiden Variablen, d.h. Baseline-Elastance<sub>RS</sub> (tatsächlich gemessen) versus stratifizierte Elastance<sub>RS</sub>-Reihen (aus Daten post-Randomisierung), war ziemlich linear (Abbildung S3), mit ähnlichen Kurven und Determinationskoeffizienten ( $R^2 = 0.35$ ;  $P < 0.001$ ) für beide Arme. Folglich wurde die Vorhersagekraft der „post-Behandlung“ ElastanceRS -Reihen für das Einschätzen der „prä-Behandlung“ Baseline-Elastance<sub>RS</sub> nicht durch die Randomisierung beeinflusst, was das Fehlen eines „post-Behandlung“-Bias nahe legt.

2. Wenn wir die Variable  $\Delta P$  aus Modell 1 entfernen, was einen signifikanten Verlust an Vorhersagekraft verursacht ( $P < 10^{-7}$ ), konnte die Aufnahme in das Modell von einer der beiden Variablen, die die zugrundeliegende Lungenerkrankung darstellten, eine ähnliche Menge an prädiktiver Information hinzufügen ( $P < 0.001$  für beide Variablen, Veränderung im chi-square = 17.7 bzw. 16.4; RR = 1.21[1.11↔1.33] bzw. 1.21[1.11↔1.31]). Folglich lieferten beide Schätzwerte der ElastanceRS (vor und nach Behandlung) unabhängige prädiktive Information, über die Information hinaus, die bereits von anderen Kovariaten vermittelt wurde (Alter, Baseline-P/F-Verhältnis, arterieller Baseline-pH, Baseline-APACHE/SAPS-Risiko, Einzelstudie).

3. Nach vorheriger Anpassung des Modells 1 für „post Behandlung“-ElastanceRS -Rei-

hen war der Test der Wiederaufnahme von  $\Delta P$  in das Modell immer noch signifikant ( $P = 0.0001$ ; RR für 1 STD Abnahme = 0.61; 95%CI = 0.48↔0.79); dies zeigte, dass die verbleibenden Schwankungen im  $\Delta P$  (die nun hauptsächlich mit der randomisierten Beatmungsstrategie zusammenhingen) immer noch unabhängige prädiktive Information lieferten. Alternativ ließ eine ähnliche vorherige Anpassung des Modells 1 für Baseline-ElastanceRS (vor Behandlung) die unabhängige prädiktive Information, die vom  $\Delta P$  geliefert wurde, unverändert (RR=0.64; 95%CI = 0.50↔0.82;  $P = 0.0002$ ). Folglich kam es bei beiden Anpassungen zum einem „Abzug“ der gleichen Menge an prädiktiver Information von der ursprünglichen  $\Delta P$ -Variablen, wahrscheinlich die Information, welche die zugrundeliegende Lungenerkrankung darstellt.

4. Letztendlich beobachteten wir, dass nach vorheriger Anpassung des Modells 1 für die ElastanceRS -Reihen (nach Behandlung) der Test zum Einbezug der Baseline-ElastanceRS (vor Behandlung) in das Modell nicht länger signifikant blieb. Dies legt eine anhaltende Überlappung von Informationen aus beiden Methoden zur Einschätzung der zugrundeliegenden Lungenerkrankung nahe: Es gab keine weitere unabhängige Information (korreliert mit den Ergebnissen) in der Baseline-ElastanceRS, die in den Vorhersagemodellen oder in den Mediationsmodellen fehlte.

Diese Abfolge von Tests zeigt, dass in der Hypothese, die Baseline-ElastanceRS würde in unserer Mediationsanalyse zu Confounder-Effekten führen, dieser Bias durch beide Anpassungen vom  $\Delta P$  entfernt wurde (d.h. durch Verwendung von Daten prä und post Randomisierung).

## II.5. Homogene $\Delta P$ -Risiken über die Einzelstudien hinweg:

Siehe Abbildung auf der nächsten Seite  
**Abbildung S4:** Relatives Todesrisiko in Verbindung mit Anstiegen im  $\Delta P$  innerhalb der einzelnen Studien

Zusätzliche Angaben:

Anpassungen des Modells für unerklärte Unterschiede in der gepoolten Mortalität (beide Arme zusammen) für jede einzelne Studie und für Unterschiede in der Effektgröße über die Einzelstudien hinweg veränderten das relative Risiko in Zusammenhang mit allgemeinen Anstiegen von einer (1) Standardabweichung im  $\Delta P$  nicht. Die erste Anpassung erfolgte durch Zuweisung einer (1) Dummy-Variablen

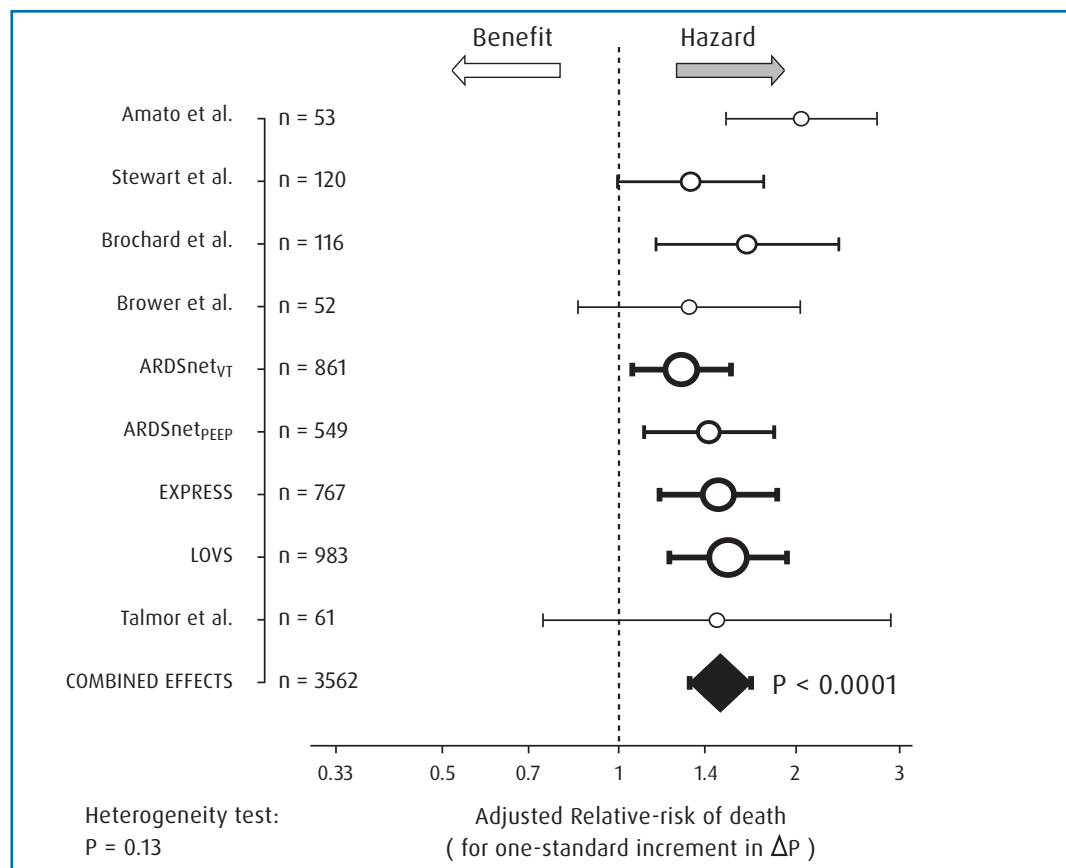


für jede einzelne Studie im Cox-Modell (Abbildung S2); die Anpassung der Effektgröße erfolgte durch Zuweisung eines (1) Dummy-Interaktionsterms für jede einzelne Studie – es wurde die Freiheit jeder einzelnen Studie ausgedrückt, eine eigene Reaktion auf  $\Delta P$  zu präsentieren.

Nach allen entsprechenden Anpassungen lag das relative Risiko in Verbindung mit  $\Delta P$ -Anstiegen bei 1.45 (95% CI, 1.28 bis 1.64;  $P < 0.0001$ ), ähnlich den Zahlen, die in Tabelle 1 im Hauptbeitrag vorgestellt wurden. Diese Analyse legt eine Beständigkeit von Effekten nahe: Wie schwer die Erkrankung beim einzelnen Patienten auch war (ausgedrückt in den Baseline-Kovariaten) oder wie hoch die Baseline-Mortalität einer speziellen Population auch war (ausgedrückt durch die Dummy-Variablen, die jede einzelne Studie darstellten), die  $\Delta P$ -Anstiege waren immer schädlich und gingen mit einem gleich großen Risiko über die neun Einzelstudien hinweg einher (Abbildung S4).

<sup>1</sup> Der Einschluss solcher Dummy-Interaktionsterme in das Cox-Modell trug nicht zur prädiktiven Aussagekraft bei (likelihood-ratio test:  $P = 0.13$ ); dies legt nahe, dass die Effektgröße von  $\Delta P$ -Anstiegen über die verschiedenen Studienpopulationen hinweg homogen war.

**Abbildung S4:**



**Abbildung S4: Relative Risiken** in Verbindung mit Anstiegen im  $\Delta P$  innerhalb der einzelnen Studien

Das relative Sterberisiko (Cox-Überlebensanalyse) in Verbindung mit einem Anstieg von 1 Standardabweichung im  $\Delta P$  (7.0 cmH<sub>2</sub>O), gemessen nach Randomisierung (erste 24 Std.), wurde für jede einzelne Studie und für die kombinierte Stichprobe berechnet. Wir führten eine multivariate Anpassung (auf Patientenebene) für die im Modell 1 spezifizierten Kovariaten durch (Tabelle 1, Hauptbeitrag) plus Dummy-Variablen unter Berücksichtigung von residualen Heterogenitäten in der Baseline-Mortalität zwischen den Studien.

Fehlerbalken stellen 95% Konfidenzintervalle dar. Es gab keine signifikante Heterogenität von  $\Delta P$ -Effekten über die Studien hinweg ( $P = 0.13$ ; Untersuchung des Antriebsdrucks pro Studie-Interaktionsterms), trotz der unterschiedlichen Verteilungen der Primärursache des ARDS über die Studien hinweg ( $P < 0.001$ , Tabelle S1).

**II.6. Beständigkeit von höheren  $\Delta P$ -Risiken in den Validierungskohorten:**

Siehe Tabellen S7 und S8 auf den folgenden Seiten

**Tabelle S7**

Multivariates Cox Regressionsmodell (60-Tage-Überleben im Krankenhaus)

Ursprüngliches Ableitungsmodell und späterer Test in der ARDSNetVT-Population (erste Validierungskohorte)

Model:	Original Derivation model. Early ventilation trials		Test of Derivation Model ARDSNETVT trial		Refined model ARDSNETVT trial	
	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value
(1) APACHE - risk *	<b>1.36</b> (1.17 – 1.57)	< 0.001	<b>1.39</b> (1.23 – 1.57)	< 0.001	<b>1.25</b> (1.10 – 1.42)	0.001
(2) arterial pH at entry	<b>0.73</b> (0.63 – 0.83)	< 0.001	<b>0.82</b> (0.70 – 0.96)	0.013	<b>0.72</b> (0.61 – 0.83)	< 0.001
(3) $\Delta P$ - 1st day	<b>1.42</b> (1.21 – 1.66)	< 0.001	<b>1.21</b> (1.08 – 1.35)	0.001	<b>1.29</b> (1.16 – 1.44)	< 0.001
(4) $FiO_2$ - 1 day	<b>1.24</b> (1.05 – 1.48)	0.014	<b>1.24</b> (1.09 – 1.42)	0.001		
(5) $PaO_2/FiO_2$ at entry		N.S.	0.94 (0.73 – 1.20)	N.T.	<b>0.81</b> (0.71 – 0.92)	0.001
(6) Age		N.S.	0.86 (0.65 – 1.13)	N.T.	<b>1.77</b> (1.55 – 2.03)	< 0.001
<b>Model Chi-Square</b>						
(step change after inclusion of block of covariates)	<b>78.7</b>	<b>(P = <math>3 \times 10^{-16}</math>)</b>	<b>81.6</b>	<b>(P = <math>1 \times 10^{-16}</math>)</b>	<b>81.6</b>	<b>(P = <math>1 \times 10^{-29}</math>)</b>

**ARDSnet<sub>vt</sub>**: Erste ARDSNet-Studie [5], in der Strategien mit niedrigerem versus höherem Tidalvolumen verglichen wurden.

**RR**: angepasstes relatives Risiko in Verbindung mit einem Anstieg von 1 Standardabweichung in der entsprechenden Variable. Werte über 1.00 weisen auf eine erhöhte Sterblichkeitsrate hin. Die für die Standardabweichung verwendeten Werte waren: Alter (17), Sterberisiko (26), arterieller pH (0.09),  $PaO_2/FiO_2$  (60),  $\Delta P$  (7),  $FiO_2$  (0.19).

**95% C.I.** 95% Konfidenzintervall

**$\Delta P$  - 1st day**: durchschnittlicher Antriebsdruck in den ersten 24 Stunden nach Randomisierung.

\*: Das Sterberisiko wurde berechnet gemäß den Gleichungen von APACHE II, APACHE III, je nach Studie.

**N.S.**: Nicht signifikante Eingabe in den Rückwärts/Vorwärts-Selektionsprozess der Variablen.

**N.T.**: Nicht getestet.

**Tabelle S8**

Multivariates Cox Regressionsmodell (60- Tage-Überleben im Krankenhaus)

Späterer Test des Ableitungsmodells in den VT-Studien (Ableitungskohorte kombiniert mit der ARDSNetVT-Kohorte) und in den PEEP-Studien (zweite Validierungskohorte) .

Diese Tabelle ergänzt die Tabelle 1 des Hauptbeitrages.

	High vs. Lower-VT trials - Multivariate - (N = 1020)		High vs. Lower-PEEP trials - Multivariate - (N = 2060)		Combined analysis - Multivariate - (N = 3080)	
	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value	RR (95% C.I.)	P-value
<b>Model 1:</b>						
(1) TRIAL	---	< 0.001	---	0.83	---	< 0.001
(2) Age	<b>1.51</b> (1.36 - 1.69)	< 0.001	<b>1.64</b> (1.50 - 1.79)	< 0.001	<b>1.59</b> (1.48 - 1.70)	< 0.001
(3) Risk of Death ‡	<b>1.34</b> (1.20 - 1.49)	< 0.001	<b>1.41</b> (1.29 - 1.54)	< 0.001	<b>1.38</b> (1.29 - 1.48)	< 0.001
(4) Arterial pH at entry	<b>0.69</b> (0.63 - 0.77)	< 0.001	<b>0.68</b> (0.63 - 0.74)	< 0.001	<b>0.68</b> (0.64 - 0.72)	< 0.001
(5) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at entry	<b>0.85</b> (0.77 - 0.95)	0.004	<b>0.88</b> (0.80 - 0.96)	0.005	<b>0.87</b> (0.81 - 0.93)	< 0.001
ΔP - 1st day	<b>1.35</b> (1.24 - 1.48)	< 0.001	<b>1.50</b> (1.35 - 1.68)	< 0.001	<b>1.41</b> (1.31 - 1.51)	< 0.001
<b>Model 2 (including variables 1-5 as above):</b>						
ΔP - 1st day	<b>1.41</b> (1.26 - 1.59)	< 0.001†	<b>1.48</b> (1.28 - 1.71)	< 0.001†	<b>1.41</b> (1.30 - 1.53)	< 0.001†
Compliance,RS	<b>1.18</b> (0.96 - 1.44)	0.12*	<b>0.98</b> (0.88 - 1.10)	0.75*	<b>1.01</b> (0.92 - 1.10)	0.90*
<b>Model 3 (including variables 1-5 as above):</b>						
ΔP - 1st day	<b>1.32</b> (1.19 - 1.47)	< 0.001†	<b>1.51</b> (1.35 - 1.68)	< 0.001†	<b>1.40</b> (1.30 - 1.51)	< 0.001†
Tidal Volume - 1st day	<b>1.04</b> (0.95 - 1.14)	0.42*	<b>1.05</b> (0.90 - 1.23)	0.52*	<b>1.02</b> (0.95 - 1.10)	0.58*
<b>Model 4 (including variables 1-5 as above):</b>						
ΔP - 1st day	<b>1.44</b> (1.10 - 1.88)	0.008†	<b>1.51</b> (1.31 - 1.75)	< 0.001†	<b>1.37</b> (1.22 - 1.53)	< 0.001†
Plateau Press. - 1st day	<b>0.94</b> (0.72 - 1.23)	0.65*	<b>0.99</b> (0.87 - 1.13)	0.90*	<b>1.04</b> (0.93 - 1.15)	0.53*
<b>Model 5 (including variables 1-5 as above):</b>						
ΔP - 1st day	<b>1.36</b> (1.24 - 1.49)	< 0.001†	<b>1.50</b> (1.34 - 1.68)	< 0.001†	<b>1.41</b> (1.32 - 1.52)	< 0.001†
PEEP - 1st day	<b>0.97</b> (0.80 - 1.18)	0.78*	<b>0.99</b> (0.91 - 1.09)	0.90*	<b>1.03</b> (0.95 - 1.11)	0.51*

**RR:** angepasstes relatives Risiko in Verbindung mit einem Anstieg von 1 Standardabweichung in der entsprechenden Variable. Werte über 1 weisen auf eine erhöhte Sterblichkeitsrate hin. Die für die Standardabweichung verwendeten Werte waren: Alter (17), Sterberisiko (26), arterieller pH (0.09), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (60), ΔP (7), PEEP (5), Plateaudruck (7), Tidalvolumen (2), Compliance RS (0.3). Wenn RR auf diese Weise normalisiert wird, kann die Stärke der Assoziation der verschiedenen Variablen mit dem Überleben als dem RR per se grob verglichen werden (mit 1/RR, wenn RR < 1). In der kombinierten Analyse wies der ΔP zum Beispiel eine stärkere Assoziation zum Überleben (1.4) auf als der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (1/0.87 = 1.15)

**95% C.I.** Konfidenzintervall; ΔP – Tag 1: durchschnittlicher Antriebsdruck während der ersten 24 Stunden nach Randomisierung.

\* Test des Einschlusses von Variablen in das Modell (Nettobeitrag zur Vorhersagekraft – Like-

likelihood Ratio Test), wobei die Variablen 1-6 plus Antriebsdruck zuvor eingeschlossen waren.

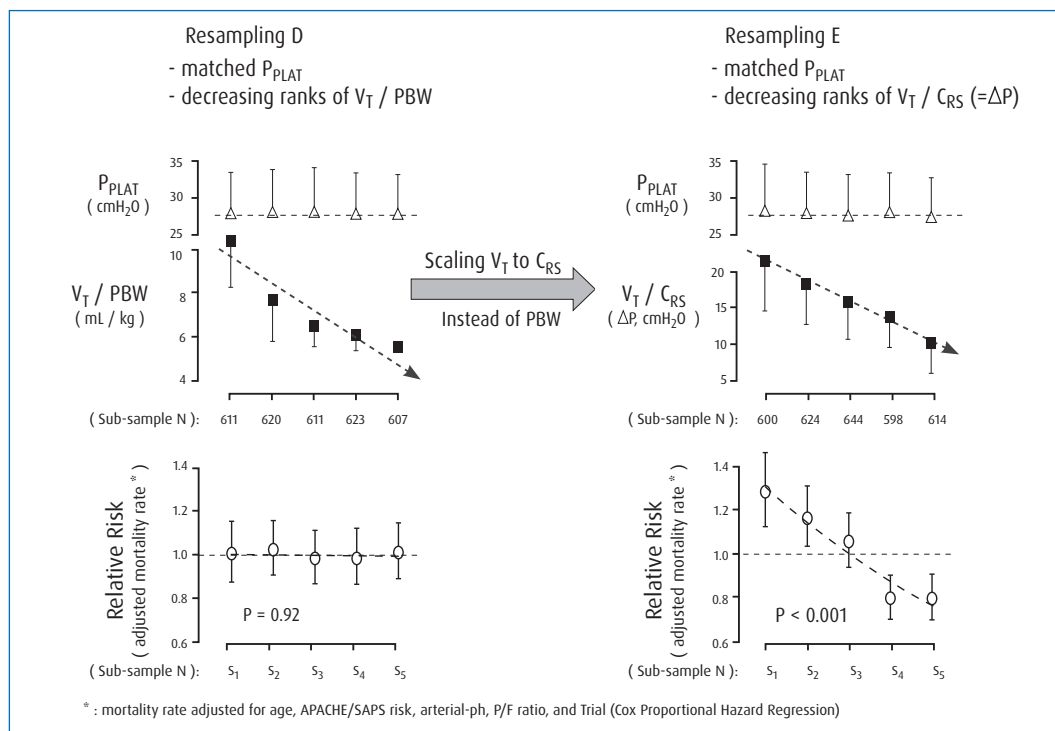
† Test des Einschlusses von Variablen in das Modell, wobei die Variablen 1-5 plus die zusätzliche Kovariate in der Zeile darunter zuvor eingeschlossen wurden.

‡ Das Sterberisiko wurde berechnet gemäß den Gleichungen von APACHE II, APACHE III und SAPS II, je nach Studie.

Auch wenn nicht in der Tabelle dargestellt, so wurde die Variable mittlerer Atemwegsdruck vor und nach Einschluss von  $\Delta P$  in Modell 1 getestet, es ergab sich keine signifikante Assoziation zum Überleben.

## II.7. Tidalvolumen sagt das Überleben nur dann voraus, wenn es zur Compliance des respiratorischen Systems (CRS) normalisiert ist:

### Abbildung S5: Einfluss des Tidalvolumens auf das Überleben, vor und nach "lung-sizing"



Mit Hilfe von Doppel-Stratifizierungsverfahren (wie in Abbildung 1, Hauptbeitrag) haben wir unseren Datensatz in fünf unterschiedliche Sub-Stichproben unterteilt (jede einzelne mit ungefähr 600 ARDS-Patienten) und das relative Risiko für jede Sub-Stichprobe errechnet im Vergleich zum durchschnittlichen Risiko der kombinierten Studienpopulation. Die Patienten sind dieselben wie die in der kombinierten Analyse in Tabelle 1 eingeschlossenen.

In den oberen Streu-/Fehlerbalken-Diagrammen (offene Dreiecke) zeigen wir die Durchschnittswerte für Plateaudrucke über die Quintile der Tidalvolumina (links) oder  $\Delta P$  (rechts) hinweg. In den mittleren Streu-/Fehlerbalken-Diagrammen (schwarze Quadrate) zeigen wir die Durchschnittswerte für Tidalvolumen (linkes Bild,  $V_T$  skaliert zum vorhergesagten Körpergewicht, PBW) und für Antriebsdruck (rechtes Bild,  $V_T$  skaliert proportional zur Compliance des respiratorischen Systems, somit  $\Delta P$  darstellend), wie in jeder Quintile gefunden. Die Fehlerbalken stellen eine (1) Standardabweichung dar.

Anmerkung: Jedes Sampling (D und E) ergab Sub-Stichproben mit vergleichbaren mittleren Werten für Plateaudrucke, aber sehr unterschiedliche Werte für Tidalvolumen oder  $\Delta P$ .

Unten zeigen wir das entsprechende relative Risiko, berechnet für jede einzelne Sub-Stichprobe nach multivariater Anpassung (auf Patientenebene) für die Kovariaten 1-5, spezifiziert in Modell 1 (Tabelle 1). Fehlerbalken stellen 95% Konfidenzintervalle dar. Ein relatives Risiko von 1 stellt das durchschnittliche Risiko der gepoolten Population dar, mit einem angepassten Überleben von 68% an Tag 60.

Anmerkung: Die Verringerungen im Tidalvolumen per se hatten keinerlei Auswirkung auf die

Sterblichkeitsrisiken, wohingegen Verringerungen eines neu skalierten Tidalvolumens (somit  $\Delta P$  darstellend) mit einer deutlichen Risikoverringerung assoziiert waren.

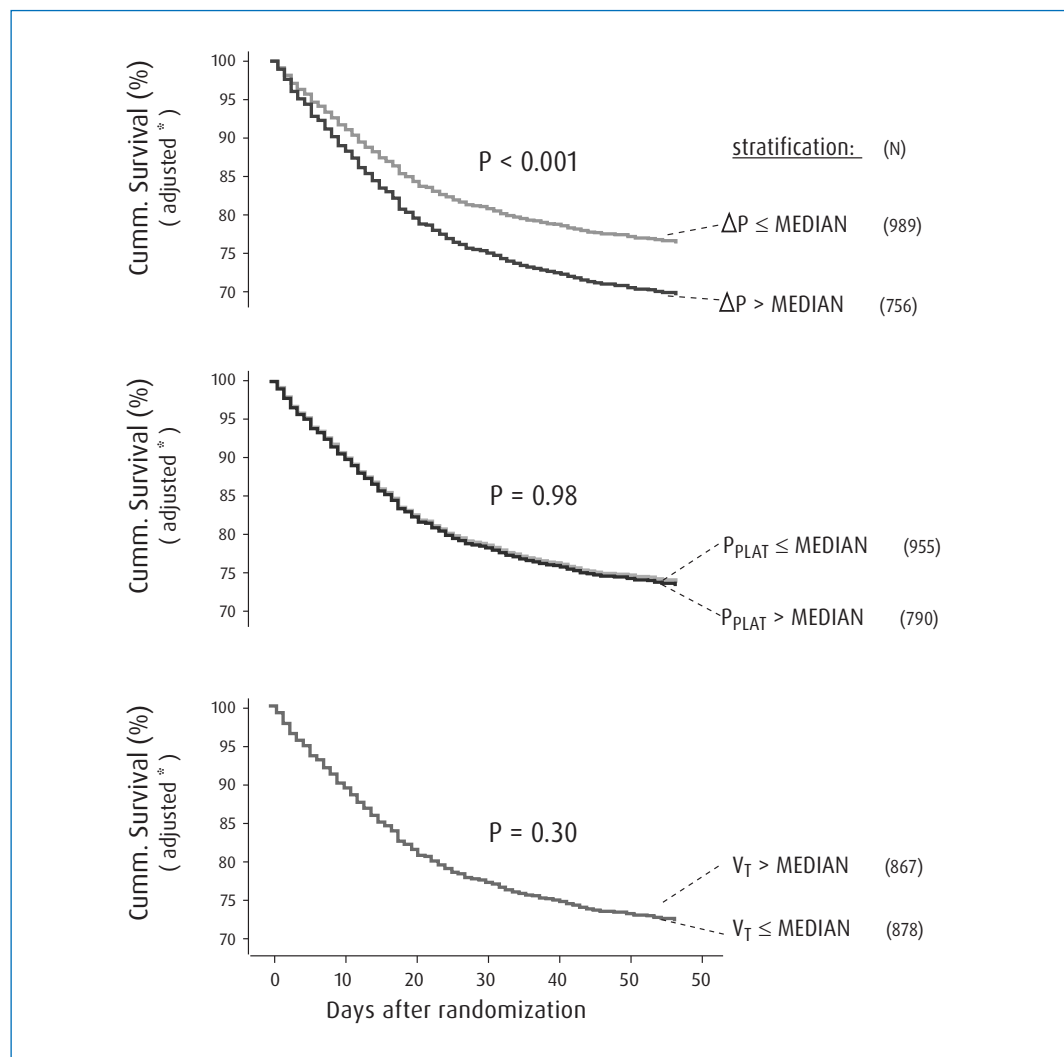
**Anmerkung: Die mathematische Gleichung lautet:**  $\Delta P = (V_T / C_{RS}) = V_T$  normalisiert zu  $C_{RS}$

## II.8. Überleben von Patienten unter „protektiven“ Beatmungsgeräte-Einstellungen:

### Abbildung S6: Überleben von Patienten unter „protektiven“ Beatmungsgeräte-Einstellungen ( N = 1745 )

Alle mit Plateaudruck  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O & VT  $\leq 7$  mL / ibw

\* : Überleben angepasst für Alter, APACHE/SAPS-Risiko, arteriellen pH, P/F-Verhältnis und Studie



**Abbildung S6:** Die Überlebenskurven erhielten wir nach multivariater Anpassung auf Patientenebene (Cox Proportional Hazards-Modell) für die Kovariaten 1-5, spezifiziert in Modell 1 (Tabelle 1, Hauptbeitrag, und Tabelle S8). Für jeden Überlebensplot wurde die ausgewählte Sub-Stichprobe (N=1745) gemäß den Medianwerten von  $\Delta P$ , Plateaudruck bzw.  $V_T$  stratifiziert (Medianwerte = 13 cmH<sub>2</sub>O, 26 cmH<sub>2</sub>O bzw. 6 mL/kg PBW, von den oberen zu den unteren Plots); dies ergab zwei Strata mit einer ähnlichen Anzahl von Patienten. Wenn Beatmungsvariablen als kontinuierliche Variablen behandelt wurden, führte dies nicht zu einer verbesserten Assoziation des Tidalvolumens oder Plateaudrucks mit dem Überleben, aber es verbesserte die Assoziation des  $\Delta P$  mit dem Überleben ( $P < 0.001$ ).

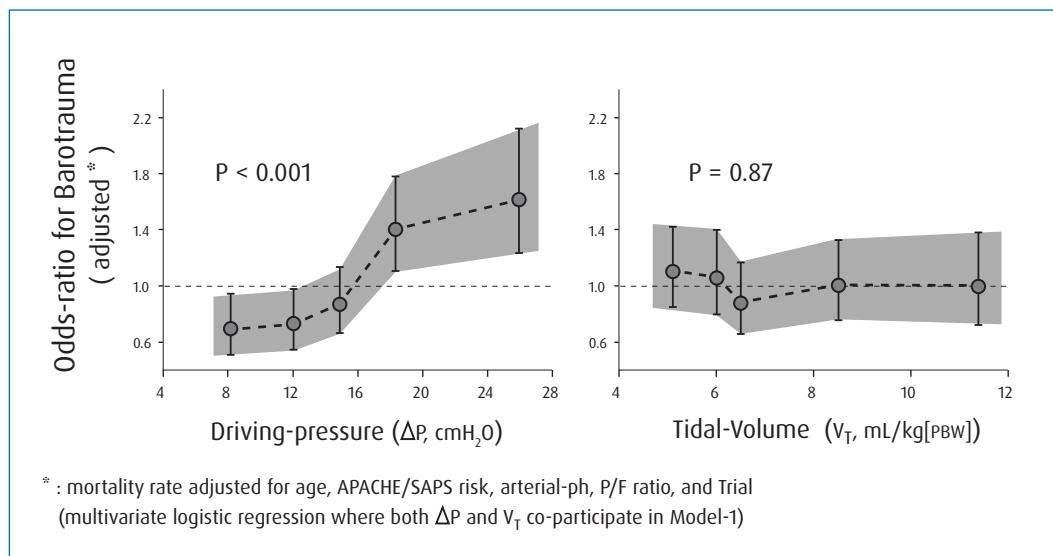
**Anmerkung: Niedrigere Tidalvolumina waren mit einem paradoxen Trend zu höherer Mortalität assoziiert.**



## II.9. $\Delta P$ (aber nicht $V_T$ ) sagt Barotrauma nach Randomisierung voraus:

### Abbildung S7: Wahrscheinlichkeit für Barotrauma (Pneumothorax) über die Quintilen von $\Delta P$ oder $V_T$ hinweg

(kombinierte ARDS-Population: N = 3.080)



### Abbildung S7: Odds-ratio für Barotrauma in den ersten 28 Tagen nach Randomisierung.

Ein Barotrauma war streng definiert als Pneumothorax mit Notwendigkeit einer Thoraxdrainage (mit 313 Ereignissen, oder 9% der Stichprobe). Das Odds-ratio für jede einzelne Quintile wurde berechnet in Relation zum durchschnittlichen Risiko der kombinierten Population (als 1.00 angenommen). Die mean odds und die 95%-Konfidenzintervalle (Fehlerbalken, den grauen Bereich einschließend) für jede Quintile wurden nach multivariater Anpassung auf Patientenebene berechnet (Logistisches Regressionsmodell) für die Kovariaten 1-5, spezifiziert in Modell 1 (Tabelle 1, Hauptbeitrag). Nach Einschluss von Tidalvolumen und  $\Delta P$  in das multivariate Modell wurde das angepasste Odds-ratio für progressive Quintilen beider Variablen berechnet (jede Quintile hatte circa 600 Patienten). Die Zahl der Perzentilen wurde so gewählt, dass mindestens 40 Ereignisse pro Perzentile vorlagen, was zuverlässige Konfidenzintervalle garantierte. P-Werte stellen die Gesamtunterschiede im Risiko über die Quintilen hinweg dar (als kategoriale Variable).

## II.10. Mediationsanalyse: Mehr als ein Marker für die Schwere der Baseline-Lungenerkrankung.

$\Delta P$  korreliert stark mit Mortalität, unabhängig von der Baseline-Elastance des respiratorischen Systems (siehe Abbildungen S8 und S9 auf den folgenden Seiten)

### Abbildung S8:

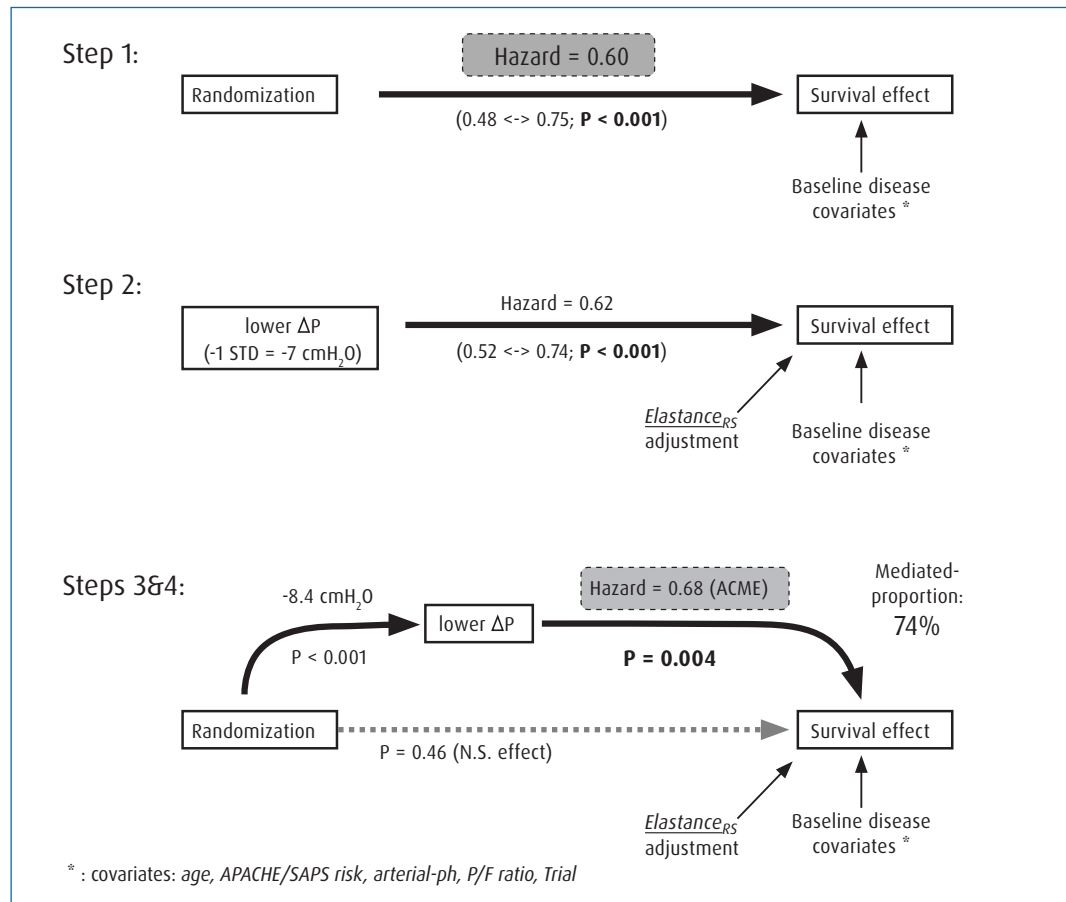
Mediation in den Studien zu niedrigerem versus höherem VT:

Getester Mediator:  $\Delta P$ -Veränderungen angetrieben durch Randomisierung

### Abbildung S9:

Mediation in den Studien zu höherem versus niedrigerem VT:

Getester Mediator:  $\Delta P$ -Veränderungen angetrieben durch Randomisierung

**Abbildung S8:**Mediation in den Studien zu niedrigerem versus höherem  $V_T$ :Getesteter Mediator:  $\Delta P$ -Veränderungen angetrieben durch Randomisierung

Dicke Pfeile im Pfaddiagramm zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Variablen, wobei die Richtung von links nach rechts eine unabhängige zu abhängiger Beziehung darstellt. Hellgrau gestrichelte Pfeile stellen nicht-signifikante Effekte dar.

Oben: Der erste Schritt in unserer Mediationsanalyse war darzustellen, dass die Randomisierung (Zuweisung zum Behandlungsarm mit niedrigerem Tidalvolumen) eine messbare Auswirkung auf das Überleben hatte, nach Berücksichtigung von Risiko-Kovariaten zu Behandlungsbeginn/Baseline (Modell 1, Tabelle 1).

Mitte: Zweitens überprüften wir, ob Mediatorveränderungen, theoretisch als vorteilhaft angenommen, mit einem besseren Überleben korrelierten. Bei diesem Schritt korrigierten wir für die Baseline-Elastance (des respiratorischen Systems). Dies ermöglichte es uns, die ausschließliche Auswirkung von zusätzlichen Variationen im  $\Delta P$  zu untersuchen, die durch Änderungen in den Einstellungen am Beatmungsgerät angetrieben wurden, was nach der zufälligen Zuweisung zum Behandlungsarm erfolgte.

Unten: Letztendlich berechnete eine multivariate Regression („mixed effects“) den Einfluss der Randomisierung auf den getesteten Mediator; dabei zeigte sich, dass die Randomisierung eine signifikante mittlere Abnahme von -8.4 cmH<sub>2</sub>O im  $\Delta P$  bewirkte.

Im Anschluss berechneten wir zusammen den Einfluss des Mediators auf das Überleben, nach Berücksichtigung der Baseline-Risikofaktoren, der Baseline-Elastance RS und der direkten Effekte der Randomisierung. Dieser letzte Schritt zeigt, dass Abnahmen im  $\Delta P$  den Großteil (75%,  $P = 0.004$ ) des ursprünglichen Randomisierungseffektes vermittelten und folglich die Randomisierung nicht mehr auf unabhängige Art und Weise mit dem Überleben assoziiert ist (und somit eine vollständige Mediation charakterisiert).

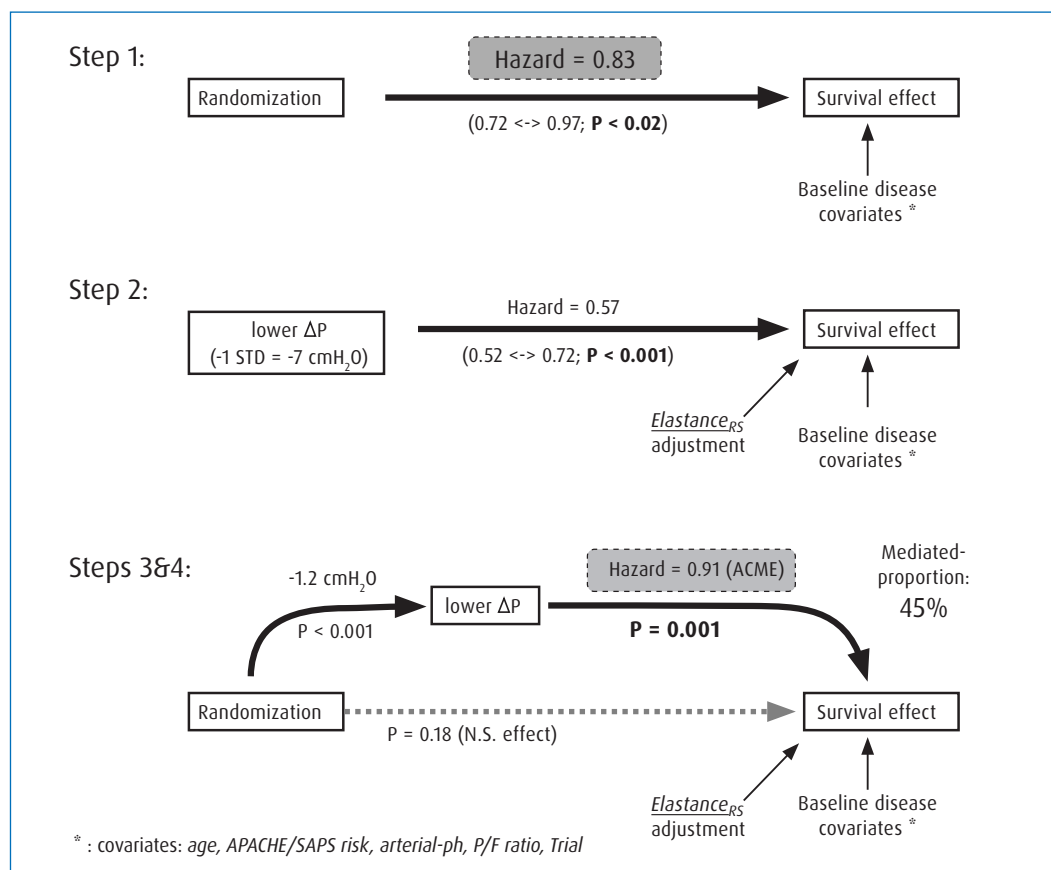
Dieser letzte Schritt mit einem signifikanten ACME (average causal mediation effect) legt auch

implizit nahe, dass Variationen im  $\Delta P$  unabhängige Auswirkungen auf das Überleben hatten: d.h. Patienten, die größere Abnahmen im  $\Delta P$  aufwiesen, erzielten einen Überlebensvorteil, der über die im Behandlungsarm mit niedrigerem  $V_T$  beobachteten durchschnittlichen Vorteile hinausging.

### Abbildung S9:

Mediation in den Studien zu höherem versus niedrigerem  $V_T$ :

Getesteter Mediator:  $\Delta P$ -Veränderungen angetrieben durch Randomisierung



Dicke Pfeile im Pfaddiagramm zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Variablen, wobei die Richtung von links nach rechts eine unabhängige zu abhängiger Beziehung darstellt. Hellgrau gestrichelte Pfeile stellen nicht-signifikante Effekte dar.

Wir folgten den gleichen Schritten, wie in der Mediationsanalyse in Abbildung S8 beschrieben. Oben: Wir zeigen zuerst, dass die Randomisierung (Zuweisung zum Behandlungsarm mit höherem PEEP) eine messbare Auswirkung auf das Überleben hatte, nach Berücksichtigung von Risiko-Kovariaten zu Behandlungsbeginn/Baseline (Modell 1, Tabelle 1).

Mitte: Zweitens überprüften wir, ob Mediatorveränderungen, theoretisch als vorteilhaft angenommen, mit einem besseren Überleben korrelierten, insbesondere nach vorheriger Anpassung für die Baseline-Elastance RS. Dieser Schritt zeigte die signifikante unabhängige Auswirkung von zusätzlichen (d.h. durch Anpassungen am Beatmungsgerät bewirkte) Variationen im  $\Delta P$ .

Unten: Wir zeigen letztendlich, dass sich Abnahmen im  $\Delta P$  vorteilhaft auswirkten; dies erklärt 45% der ursprünglichen Randomisierungseffekte. Der nicht mehr signifikante Randomisierungseffekt (roter Pfeil) legt eine vollständige Mediation nahe.

Dieser letzte Schritt, mit signifikantem ACME (average causal mediation effect) zeigt auch, dass  $\Delta P$  einen Überlebensvorteil hatte, der den Haupteffekt der Randomisierung überstieg: d.h. Patienten, die akzentuierte Abnahmen im  $\Delta P$  aufwiesen, erzielten einen Überlebensvorteil, der über den im entsprechenden Behandlungsarm mit höherem PEEP beobachteten durchschnittlichen Vorteil hinausging.