

# **National behandlingsvejledning for voksne patienter med ARDS**

## Indhold

Indhold .....	2
Indledning .....	3
Arbejdsgruppe .....	4
Behandlingsstrappe.....	6
Lungeprotektiv ventilation.....	7
Non-invasiv ventilatorisk støtte .....	9
Aftrapning og ekstubation.....	11
Forebyggende/adjuverende strategier .....	14
PEEP .....	16
Lungerekruttering.....	19
Buglejeventilation .....	21
Neuromuskulær blokade (NMB) .....	23
Inhaleret epoprostenol.....	25
Inhaleret Nitrogenoxid (iNO).....	27
Steroid .....	28
HFOV (High-frequency oscillatory ventilation).....	30
VV-ECMO .....	31

## Indledning

Hermed den reviderede udgave af den nationale behandlingsvejledning for respiratorbehandling af voksne patienter med ARDS.

Siden sidste udgave er der gået 10 år. Skandinaviske guidelines er kommet – og gået. Anbefalingerne er derfor justeret i henhold til nyere guidelines fra ESICM samt nationale guidelines fra bl.a. Frankrig og USA. For de tilfælde hvor der ikke forekommer guidelines fra andre relevante selskaber er vejledninger forsøgt støttet af nyeste metaanalyse og større RCT inden for de enkelte områder.

Der er siden første udgave af denne behandlingsvejledning kommet selvstændig APRV-vejledning, hvorfor dette ikke berøres i denne vejledning.

Der er ikke lavet selvstændige GRADE vurderinger i denne vejledning, men der henvises til GRADE vurderinger i de refererede guidelines.

Redaktionelt er det forsøgt at gøre vejledningen kortere og mere operationel.

Den aktuelle COVID 19 pandemi er ikke berørt, da der foreligger en selvstændig behandlingsvejledning fra DASAİM for denne gruppe patienter.

Arbejdsgruppen - December 2021.

## Arbejdsgruppe

Marcela Carlsson

Overlæge, EDIC, klinisk lektor SDU  
Anæstesiologisk-Intensiv afdeling V  
Odense Universitetshospital, OUH

Søren Rosborg Aagaard

Overlæge

Aalborg Universitetshospital, AaUH  
9000 Aalborg

Lone Musaeus Poulsen

Specialeansvarlig Overlæge  
Anæstesiologisk Afdeling  
Sjællands Universitetshospital, Køge  
Lykkebækvej 1  
4600 Køge

Steffen Christensen

Overlæge, PhD, Klinisk Lektor

Aarhus Universitetshospital. AUH

Palle Juul-Jensens Boulevard 99  
8200 Aarhus N

Jonas Nielsen (Formand)

Overlæge, PhD

Afdeling for intensiv behandling afsnit 4131

Center for kræft og organsygdomme

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9

2100 København Ø

## Behandlingstrappe

Mild ARDS (P/F 26-40 kPa)	Moderat ARDS (P/F 13-26 kPa)	Svær ARDS (P/F < 13 kPa)
		VV-ECMO
		INO / inhaleret prostacyclin
	NMB (P/F < 20 kPa)	
	Lungerekruttering	
	Steroid	
	Høj PEEP (P/F < 20 kPa)	
	Driving pressure (Ppl-PEEP) < 15 cmH2O	
NIV	Bugleje (P/F < 20 kPa)	
Konservativ væsketerapi		
Tidalvolumen 6 ml/kg - Plateautryk < 30 cmH2O		

Grøn: God evidens  
 Gul: Moderat evidens  
 Rød: Dårlig eller modsatrettet evidens.

## Lungeprotektiv ventilation

### Anbefalinger

- Kontrolleret ventilation med lavt TV (6 ml/kg af PBW) samt plateautryk < 30 cmH<sub>2</sub>O.
- Volumenkontrolleret ventilation og trykkontrolleret ventilation betragtes som ligeværdige alternativer, så længe de leverede TV lever op til lungeprotektiv ventilations(LPV)-strategi.

### Baggrund

Der er evidens for, at LPV, dvs. ventilation med lavt TV (=4-8 ml/kg PBW) og lavt plateautryk (<= 30 cmH<sub>2</sub>O), reducerer mortalitet hos respiratorbehandlede voksne patienter med ARDS (1).

Princippet i LPV er at nedsætte den skadevoldende effekt af overtryksventilation, specielt overstrækning af alveolerne. Seneste metaanalyse af seks randomiserede LPV-studier (1297 patienter) viste både reduceret 28-dages mortalitet samt hospitalsmortalitet (2).

De lave TV kan medføre, at pCO<sub>2</sub> stiger (permissiv hyperkapni), hvilket kan accepteres, medmindre patienten har tilstande, hvor hyperkapni ikke kan tillades, fx højt ICP, cor pulmonale eller acidose med fald i pH under (7,15-)/7,20. Hyperkapnisk acidose betragtes som tolereret bivirkning til LPV, men patofysiologisk effekt af hyperkapnisk acidose under overtryksventilation fortsat ikke er helt afklaret (3).

Lavt TV bør kombineres med adækvat PEEP-niveau, se selvstændigt afsnit vedrørende PEEP og PEEP-gitter..

Det er endvidere evidens for, at LPV (TV=6-8 ml/kg PBW og initialt PEEP=5 cmH<sub>2</sub>O) skal anvendes ved peroperativ mekanisk ventilation af kirurgiske patienter med raske lunger, hvor LPV signifikant reducerer forekomst af postoperative pulmonale komplikationer (4).

Der er stigende fokus på fastsættelse af oxygeneringsmål og brug af lavest mulig FiO<sub>2</sub> pga. velbeskrevet ilttoksicitet og iltens skadelige virkninger. Metaanalyse af 25 randomiserede studier (16.037 patienter med kritisk sygdom, sepsis, apoplexi, traume, AMI, hjertestop og akut kirurgi) viste øget hospitalsmortalitet hos akut syge patienter eksponeret til hyperoxæmi (5). Man bør hos alle patienter tage individuel stilling til den laveste og højeste acceptable SAT O<sub>2</sub>, dvs. fastsætte mål for hvornår FiO<sub>2</sub> skal øges eller reduceres.

### Formål

At ensarte respiratorbehandling med fokus på, at LPV reducerer mortalitet hos respiratorbehandlede patienter.

### Indikation

Alle intuberede respiratorbehandlede patienter, både med ALI/ARDS og patienter med raske lunger.

### Kontraindikationer

Ingen absolutte kontraindikationer. Forsigtighed bør udvises ved patienter med forhøjet ICP og dysfunktion af højre ventrikel.

### Praktisk udførelse

Der bør forefindes lokal afdelingsprotokol, der vælger primær ventilationsmodus for kontrolleret ventilation i overensstemmelse med LPV under kontrolleret ventilation til patienter uden spontan respiration og til patienter med behandlingskrævende forhøjelse af ICP.

Lokal protokol bør endvidere give forslag til foretrukken assisteret (støttet) ventilation til patienter med insufficient spontan respiration.

Permissiv hyperkapni kan accepteres, medmindre patienten har en sygdom, hvor hyperkapni ikke kan tillades.

Behandlingsmål bør opstilles, fx den laveste/højeste acceptable SAT O<sub>2</sub> samt pH.

### Referencer:

1. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al. The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1301-8
2. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Feb 28;2013(2):CD003844
3. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining permissive hypercapnia in ARDS. A narrative review. Chest 2018;154(19):185-95
4. Young CC, Harris EM, Vacchiano C, Bodnar S et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: International expert panel-based consensus recommendations. British Journal of Anaesthesia 2019; 123(6):898-913
5. Cu DK, Kim LY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): A systematic review and meta-analysis. Lancet 2018;391:1693-705



## Non-invasiv ventilatorisk støtte

### Anbefalinger

- Brug af non-invasiv ventilation til patienter med ARDS/hypoxi kan generelt ikke anbefales pga. manglende evidens og høj frekvens af behandlingssvigt.
- Ved anvendelse af non-invasiv ventilatorisk støtte anbefales tæt monitorering af patienterne mhp. tidlig erkendelse af behandlingssvigt og dermed behov for intubation, da forsinket intubation har vist at øge mortalitet.

### Baggrund

Initial behandling af hypoxisk respirationsinsufficiens startes ofte i form af non-invasiv ventilatorisk støtte, som inkluderer følgende:

A. Konventionel iltbehandling, ilt på masken. Iltbehandling iværksættes med flow 5 -10 l O<sub>2</sub>/min, kan øges til 15 l O<sub>2</sub>/min. Obs. lavere flow end 5 l O<sub>2</sub>/min på masken giver risiko for genånding.

B. High-flow fugtet ilt på nasal kanyle (HFNC-terapi), flow 30 - 60 l O<sub>2</sub>/min. HFNC er en veltolereret behandlingsmodalitet, både i forsøg på at undgå intubation, eller som ekstubationsstøtte i overgangsfasen til egen respiration. Et randomiseret studie har fundet signifikant mortalitetsreduktion ved brug af HFNC sammenlignet med konventionel iltbehandling og NIV hos patienter med akut hypoxi (1). Seneste metaanalyse af ni randomiserede studier, der sammenligner effektivitet af HFNC med konventionel iltbehandling hos patienter med akut hypoxi (2093 patienter), viste at HFNC kan reducere behov for intubation uden effekt på mortalitet (2).

C. Non-invasiv ventilation (NIV), se selvstændig retningslinje i DASAIM's regi (3).

### Formål

Tidlig erkendelse af behandlingssvigt ved alle former for non-invasiv ventilatorisk støtte til patienter med hypoxi.

### Indikation

Patienter med mild grad af ALI/ARDS.

### Kontraindikationer

Ingen absolutte kontraindikationer. Forsigtighed bør udvises ved patienter med progredierende hypoxi og tilstedeværelse af komorbiditet / flere organsvigt.

### Praktisk udførelse

Iltbehandling bør startes ved ilt saturation < 90% i mere end 30 minutter.

HFNC (fugtet ilt) med flow 30 - 60 l O<sub>2</sub>/min. Øgning af flow med 10 l O<sub>2</sub>/min genererer øgning af mean airway pressure med 0,69 cm H<sub>2</sub>O (4).

Forslag til start indstillingerne for NIV: Se behandlingsalgoritme i retningslinjen for NIV-behandling på DASAIM's hjemmeside (3, side 15).

Behandlingsmål bør opstilles, fx den laveste/højeste acceptable SAT O<sub>2</sub> samt pH.

Tæt monitorering af patienterne mhp. tidlig erkendelse af behandlingssvigt.

### Referencer:

1. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2015;372:2185-96
2. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP et al. High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2019;45 (5):563-72
3. Retningslinjer for behandling med non-invasiv ventilation 2016. DASAIM.dk
4. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. Respir Care 2011;56(8):1151-5

## Aftrapning og ekstubation.

### Anbefaling

- Daglig vurdering af mulighed for ekstubation.

### Baggrund

En lang række faktorer afgør varigheden af respiratorbehandling, årsag til respirator behandling, patientens tilstand samt bivirkninger til behandling herunder overhydrering og sedation. Det er en forudsætning at den tilgrundliggende årsag til respiratorisk svigt behandles.

Man kan inddele patienter i tre grupper iht deres aftrapningsparathed (3):

- Simple weaning - (pt uden respiratorisk svigt ex post OP patienter)
- Prolonged weaning - (patienter med akut respiratorisk svigt ex. sepsis og pneumoni)
- Difficult to wean - (Patienter med akut på kronisk respiratorisk svigt ex.kronisk hjerte-lungesvigt).  
Patienter over 65 år og patienter med høj BMI udgør også en risikogruppe.

For alle tre grupper gælder at aftrapning af sedation og overgang til spontan ventilation er forudsætning for at kunne aftrappe respiratorbehandlingen. Aftrapning af PEEP og FiO<sub>2</sub> kan eventuelt gøres ved hjælp af PEEP/FiO<sub>2</sub> gitter alternativt semiautomatisk (ex SMARTcare) (5). Support bør indstilles således at lungeprotektiv ventilation overholdes.

Når patienten er spontan ventileret med moderat støtte og vurderes at kunne forsvare sine luftveje, kan der udføres spontaneous breathing trial (SBT). Kan pt gennemføre SBT uden respiratorisk distress kan patienten forsøges ekstuberet, hvis de vurderes at kunne forsvare deres luftvej. SBT kan variere i støtte (PS og PEEP) og varighed.

Der er evidens for at brug af aftrapnings/ekstubationsprotokol kan afkorte tid i respirator, men ikke har effekt på mortalitet og reintubationsrater. (1)

### Indikation:

Alle intuberede patienter

Kontraindikation:

Ingen. Der er dog uafklaret hvorvidt spontan respiration hos patienter med svær ARDS er skadeligt (6). Hos patienter med moderat til svær ARDS kan der være indikation for neuromuskulær blokade som kan hindre aftrapning af sedation og spontan ventilation (se kapitel om NBV).

Praktisk udførelse:

SBT kan gennemføres hos spontant ventilerede patienter med FiO<sub>2</sub> behov på 0.4 og lavere. SBT med høj støtte (PS og PEEP på 5-10 cmH<sub>2</sub>O) og kort varighed (30 min) giver høj ekstubationsrate og flere reintubationer, mens SBT med lav støtte (T-stykke) og lang varighed (120 min) giver lang respiratortid og lav reintubationsrate. (2). Fra amerikanske guidelines anbefales brug af PS på 5-8 cmH<sub>2</sub>O (1).

Reintubationsraten kan nedsættes med brug af NIV og High Flow post ekstubation specielt hos "difficult to wean" patienter. (3) (1).

Referencer

1. Ouellette DR, Patel S, Girard TD et al (2017) Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: an official american college of chest physicians/american thoracic society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and noninvasive ventilation immediately after extubation. Chest 151:166–180.
2. Jung et al. Intensive Care Med (2020) 46:2461–2463
3. HighWean: Thille AW, Muller G, Gacouin A et al (2019) Effect of postextubation high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. JAMA 322:1465–1475
4. Perren A Intensive Care Med 2013 Nov;39(11):1885-95. doi: 10.1007/s00134-013-3014-9. Epub 2013 Jul 18.

5. Burns KEA, Lellouche F, Nisenbaum R, Lessard MR, Friedrich JO. Automated weaning and SBT systems versus non-automated weaning strategies for weaning time in invasively ventilated critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD008638. DOI: 10.1002/14651858.CD008638.pub2
  
6. Aslam et al, *Current Anesthesiology Reports* (2021) 11:85–91.

## Forebyggende/adjuverende strategier

### Anbefalinger

- Patienter med ARDS bør have restriktiv væske terapi.

### Baggrund

Forebyggende strategier tilsigter at minimere de negative effekter ved overtryksventilation, herunder VILI og VAP. En hjørnesteen i forebyggelsen er at minimere varigheden af respiratorbehandlingen. En lang række faktorer kan have indflydelse på varighed af respiratorbehandling herunder naturligvis behandling af tilgrundliggende lidelse. Af øvrige faktorer er sedationsstrategi, ernæringsstrategi og forbyggelse af aspiration ved VAP gennemgået i selvstændige nationale vejledninger. LPV, NIV og aftrapningsstrategi vil blive gennemgået andre steder i denne vejledning.

En Cochrane analyse undersøgte en række adjuverende farmakologiske interventioner uden at finde effekt på mortalitet eller varighed af respiratorbehandling (1). For iNO, steroid og epoprostanols effekt se selvstændige kapitler for disse.

Dette afsnit vil primært fokusere på væskebalance.

Overhydrering er velkendt årsag til lungeødem og dermed i nogle tilfælde respiratorbehandling. En række studier har derfor undersøgt effekten af restriktiv væsketerapi hos respiratorbehandlede patienter. Et enkelt større studie (2) fandt kortere respiratorbehandlingstid, men uden effekt på mortalitet af restriktiv vs liberal væskestrategi. En metaanalyse (3) fandt lignende resultat. Metaanalysen fandt også øget forekomst af hæmodynamiske komplikationer i pt med restriktiv væsketerapi.

Formål: Afkorte tid til ekstubation

Indikation: Kredsløbsstabile patienter mhp at undgå overhydrering.

Kontraindikation: Patienter med hypovolæmisk og distributivt shock og deraf følgende hypoperfusion.

Praktisk udførelse: Udvidet hæmodynamisk monitorering og daglig væskebalance og evt vægt samt individuelle behandlingsmål for disse mhp på at undgå overhydrering.

## Referencer

1. Lewis SR et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
2. FACCT: Wiedemann HP et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
3. Silversides et al. *Intensive Care Med* (2017) 43:155–170  
DOI 10.1007/s00134-016-4573-3

# PEEP

## Anbefaling

- PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O anbefales til alle intuberede patienter.
- Høj PEEP kan anvendes til patienter med moderat til svær ARDS.

## Baggrund

PEEP anvendes til at hindre atelektase udvikling og derved mindske den intrapulmonale shunt og der ved bedre oxygegeneringen. Bivirkningen er den relaterede hyperinflation og øgede positive luftvejstryk der kan føre til volutraumer, øget deadpace samt højresidigt hjertesvigt. PEEP-niveauet balanceres mellem de positive effekter af rekrutteret lungevæv og de negative effekter af hyperinflation på lungevæv og hæmodynamik.

### Høj PEEP vs moderat PEEP

Flere studier har undersøgt effekten af forskellige PEEP-niveau på patienter med ARDS. Ingen studier har selvstændigt vist effekt mortalitet af øget PEEP. Dette fandtes også i en metaanalyse af 8 studier (5). En mindre Metaanalyse med individuelle data fra 3 større studier gav dog en øget overlevelse hos patienter med moderat/svær ARDS behandlet med høj PEEP. Patienter med mild ARDS havde tilsvarende et punktestimat sv.t en øget mortalitet (om end ikke signifikant) hvis de behandlede med høj PEEP. (3)

Outcome efter øget PEEP synes afhængig af effekten. Således viste et posthoc studie at der primært var positiv effekt af øget PEEP hvis driving pressure (P<sub>plateau</sub>-PEEP<sub>set</sub>) samtidig faldt (7). Et andet posthoc studie viste at patienter der responderede på øget PEEP med bedret oxygenering havde lavere mortalitet (6).

Formål: At øge P/F ratio gennem øget lungevolumen og mindsket shunt.

Indikation: PEEP er indiceret til alle respiratorbehandlede patienter med ARDS

Kontraindikation: Høj PEEP bør undgås til patienter uden rekrutteringspotentiale herunder patienter med mild ARDS,



### Praktisk tilgang:

Generelt bør PEEP indstilles så lungeprotektiv respiratorbehandling overholdes med tidalvolumen omkring 6 ml/kg PBV og Plateautryk under 31 cmH<sub>2</sub>O.

Der findes ingen optimal metode til indstilling af PEEP.

De simpleste måde at indstille PEEP er enten at bruge et PEEP/FiO<sub>2</sub> gitter oprindeligt udviklet til to ARDSnet studier (1)(2).

Alternativt kan der hos man hos patienter med moderat til svær ARDS øge PEEP til Plateautryk på 30 cmH<sub>2</sub>O (9)

PEEP/FiO<sub>2</sub> gitter brugt til behandling af kontrolgrupper i det fleste senere PEEP studier herunder titrering af PEEP efter transøsofagealtryk (8) og titrering af PEEP efter lungerekrutering (4). Ingen af disse studier viste bedre overlevelse end hos patienter behandlet med PEEP efter gitter.

De fleste nyere respiratorer har software der tillader automatisk/semiautomatisk PEEP justering efter mere eller mindre kendte algoritmer. Der findes sparsom evidens for brugen af disse og internationale guidelines har ikke specifikt lavet anbefalinger til disse.

Ved behov for behandling med plateautryk > 30 cmH<sub>2</sub>O hos f.eks. adipøse patienter kan man overveje at monitorere det transpulmonale tryk med øsophagustryk eller alternativt abdominaltryk. Evidensen for brug af meget høj PEEP og resulterende høje Plateautryk hos adipøse patienter med ARDS er dog sparsom (10).

### Referencer

1. ARMA: Brower RG et al. 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(18):1301–8.
2. AVEOLI: Brower RG, et al . Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004;351:327–336

3. Briel M, 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;303:865–873
4. ART: Cavalcanti AB et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335–45
5. Walkey, et al.: PEEP in ARDS *Ann Am Thorac Soc* Vol 14, Supplement 4, pp S297–S303, Oct 2017  
*De Jong A et AL. How to ventilate obese patients in the ICU*  
*Intensive Care Med (2020) 46:2423–2435*
6. Goligher EC et al. Oxygenation Response to Positive End-Expiratory Pressure Predicts Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Secondary Analysis of the LOVS and ExPress Trials *Am J Respir Crit Care Med* Vol 190, Iss 1, pp 70–76, Jul 1, 2014
7. Amato MBP et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome *N Engl J Med* 2015;372:747-55.
8. EpVent2: Talmor D et al. *JAMA*. 2019;321(9):846-857. doi:10.1001/jama.2019.0555
9. ExPress: Mercat A. et al. *JAMA*. 2008;299(6):646-655
10. De Jong A. et al. *Intensive Care Med (2020)46:2423-2435*.

# Lungerekruttering

## Abefaling

- Kan bruges til patienter med moderat til svær ARDS.
- Bør ikke bruges rutinemæssigt.

## Baggrund

Lungerekruttering er en manøvre, hvor man hos ventilerede patienter øger det intrapulmonale tryk kortvarigt med henblik på at rekruttere atelektatiske lungeafsnit.

Der findes flere metoder til at udføre denne manøvre ofte med inspiratoriske tryk fra 30 til 60 cmH<sub>2</sub>O og med en varighed af de inspiratoriske plateau fra få sekunder (BiPAP metode) op til 40 sekunder (CPAP metode). (1)

De fleste studier finder positiv effekt på P/F ratio mens der ikke er entydig effekt på mortalitet. (1)

Et nyere større studie viste dog øget mortalitet ved LRM med titreret PEEP sammenlignet med et regime uden LRM og med PEEP efter P/F gitter. (2)

LRM synes generelt sikkert i forhold til barotraumer, mens der kan være betydelig hæmodynamiske bivirkninger specielt hos hypovolæme patienter. (1)

## Formål:

At øge P/F ratio gennem øget lungevolumen og mindsket shunt.

## Indikationer:

Patenter med svær ARDS hvor lungeprotektiv respiratorbehandling eventuelt suppleret med bugleje ikke kan opfylde behandlingsmål.

## Kontraindikation:

Bør benyttes med forsigtighed hos hæmodynamisk ustabile patienter samt patienter med pneumothorax.

## Praktisk tilgang:

Virkning og bivirkninger til lungerekruttering er begge relateret til niveau og varighed af det inspiratoriske tryk.

Det anbefales at bruge en traditionel CPAP metode med inspiratorisk tryk på 40 cmH<sub>2</sub>O, da der er vist øget mortalitet ved metode med pågående ventilation under rekruttering (2). De fleste studier har brugt

varighed på 40 s (1), men Franske guidelines fra 2019 anbefaler at begrænse varighed af det inspiratoriske plateau til 20 sekunder under CPAP metode som en afvejning mellem hæmodynamiske bivirkninger og den aftagende effekt af rekruttering sent i manøvre. (3)

## Referencer

1. Pensier et al Intensive Care Med (2019) 45:1691–1702 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05821-9>
2. ART writing group JAMA. 2017;318(14):1335-1345. doi:10.1001/jama.2017.14171
3. Papazian et al. Ann. Intensive Care (2019) 9:69 <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>

# Buglejeventilation

## Anbefaling:

- Vi anbefaler at man anvender ventilation i bugleje til ARDS patienter med  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  ration  $<19,9$  kPa (150 mmHg) i mindst 16/24 timer. (Grade 1+)

## Baggrund:

Ventilation i bugleje har været kendt siden 1970'erne(1) og virker formentlig gennem flere mekanismer, her i blandt reduktion af hjertets kompression af lungevævet (2), redistribution af ventilationen mod de dorsale områder der forbliver velperfunderede (3) og sænker plateau tryk og medføre rekruttering af alveoler (4).

Flere studier har undersøgt effekten af bugleje ventilation og den sidste metaanalyse af Munshi et al. (1) fra 2017 viser ingen signifikant forskel i mortaliteten mellem bugleje og alm. ventilation. Dog ser man i sub-gruppe analysen en signifikant reduktion af dødelighed for de mest hypoxiske patienter og ved bugleje ventilation i længere end 12 timer.

Proseva studiet (5) der blev gennemført på 27 franske og spanske intensiv afdelinger inkluderede patienter med moderat til svær ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  ration  $<19,9$  kPa). Studiet viste signifikant fald i mortaliteten (16% i bugleje vs. 32,8% i rygleje) ved mindst 16 timers bugleje ventilation.

## Formål:

- Optimering af patientens avleolære luftskifte
- Bedring af ventilations-/perfusionsforhold.

## Indikationer:

- ARDS med  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $< 19,9$  kPa.

## Kontraindikation:

- Højt interkranielt tryk eller risiko herfor uden mulighed for monitorering af trykket.
- Ustabil ryg- eller bækkenfraktur.
- Ansigtfrakturer.
- Åbenstående abdominal cikatrice.
- Graviditet.

### Praktisk tilgang:

Der er flere tilgange til at få vendt patienten i bugleje og der er ikke evidens for en af metoderne er bedre end andre, hvorfor lokale forhold må afgøre om man anvender special udstyr eller ej. Det anbefales at ved vending deltager mindst en læge og en sygeplejerske der har erfaring med proceduren.

Følgende link viser den metode der blev anvendt ved PROSEVA studiet:

[https://www.youtube.com/watch?v=E\\_6jT9R7WJs](https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs)

Vær opmærksom på risiko for tryksår. Særligt udsatte steder er øre, kindben, hoftekam, knæ, mamma og mandlige genitalier.

### Behandlings afslutning:

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio > 19,9 kPa med PEEP ≤ 5 cmH<sub>2</sub>O og FiO<sub>2</sub> < 0,6 mindst 4 timer efter sidste bugleje ventilation er afsluttet.

### Referencer:

1. Munshi L, Del Sorbo L, et al. *Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome, A systematic Review and Meta-analysis*. Aann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement\_4):S280-8
2. Albert RK, Hubmayr RD. *The prone position eliminates compression of the lungs by the heart*. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 May;161(5):1660-5.
3. Richard JC, Janier M, Lavenne F, Berthier V, Lebars D, Annat G, et al. *Effect of position, nitric oxide, and almitrine on lung perfusion in a porcine model of acute lung injury*. Journal of Appl Physiol. 2002 Dec;93(6):2181-91.
4. Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, Sab JM, Langevin B, et al. *Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury*. Intensive care medicine. 1999 Nov;25(11):1222-30.
5. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, et al.; PROSEVA Study Group. *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med. 2013;368:2159–2168.

## Neuromuskulær blokade (NMB)

### Anbefaling:

- Det kan ikke anbefales at anvende NMB som standard til ARDS patienter. NMB kan overvejes til udvalgte ARDS patienter
- NMB bør administreres som kontinuerlig infusion tidligt i forløbet (inde for 48 timer fra debut) i maksimalt 48 timer med daglig evaluering.

### Baggrund:

Neuromuskulær blokade har været den eneste farmakologiske behandling der havde en evidens baseret effekt på mortaliteten ved ARDS (ACURRASYS-studiet) (1). Dette skønnes at relatere sig til nedsat iltforbrug pga. ophævelse af muskelarbejdet samt mindre patient-respirator dyssynkroni. ROSE studie fra 2019 (2) sammenlignede i forhold til ACURRASYS tung sedation og neuromuskulær blokade mod standard behandling og let sedation. ROSE studiet blev stoppet på grund af futility efter at have inkluderet 1006 patienter ud af planlagte 1408 patienter. 90 dages in-hospital mortaliteten var 42,5 % i interventionsgruppen og 42,8 % i kontrol gruppen. Der fandtes i forhold til tidligere studier heller ikke interaktioner med sværhedsgraden af ARDS.

### Indikationer:

- Svær tidlig ARDS med dyssynkroni, høje respiratorytryk eller hvor det ikke er muligt at opnå lungeprotektiv ventilation (tidalvolumen 6-8 ml/kg).

### Kontraindikationer:

- Ingen absolutte kontraindikationer.

### Praktisk tilgang:

Der foreligger ingen evidens for forskel på de forskellige non-depolariserende neuromuskulær blokerende præparater.

Ved blokade gives det valgte præparat som kontinuerlig infusion i maksimalt 48 timer, med daglig revurdering af forsæt indikation.

### Referencer:

1. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. *Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome*. New England Journal of Medicine. 2010;363:1107-16.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trial Network. *Early Neuromuscular Blockade in Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med. 2019 May 23;280(21):1997-2008



# Inhaleret epoprostenol

## Anbefaling

- Inhaleret epoprostenol kan anvendes som regional vasodilaterende behandling ved hæmodynamisk betydende højresidigt hjertesvigt og som rescue behandling, hvor der er fundet indikation for ECMO behandling

## Baggrund

Effekten af inhaleret epoprostenol er dilatation af kapillærer i lungekredsløbet, som fysiologisk er kontraherede på grund af hypoxisk vasokonstriktion. Ved inhalation opnås, at udelukkende kapillærer i de ventilerede dele af lungekredsløbet dilateres, og derved opnås bedre V/Q match.

Der foreligger i alt kun 2 randomiserede studier med anvendelse af inhaleret epoprostenol hos patienter med svær ARDS (1,2). Begge studier viste forbedret iltning ved inhalation af epoprostenol, men der sås ingen forbedret overlevelse (3).

Der er dog særlige omstændigheder, hvor inhalationsbehandling med epoprostenol kan være indiceret. I hæmodynamisk betydende højresidigt hjertesvigt kan dilatation af lungekredsløbet aflaste hjertet (4).

Desuden giver overgangsbehandling med inhaleret epoprostenol mening ved livstruende hypoxæmi, hvis formålet er at købe tid til ECMO behandling kan etableres(5).

## Indikation:

ARDS med svær hypoxi og uden effekt af al anden relevant terapi

## Kontraindikation:

Afhængighed af kardiell højre til venstre shunt.

## Praktisk tilgang:

Epoprostenol gives som kontinuerlig inhalation. Behandlingsintervallet ligger fra 10 til 50 ng/kg/min.

## Referencer

1. Dahlem P, van Aalderen WM, de Neef M, Dijkgraaf MG, Bos AP. Randomized controlled trial of aerosolized prostacyclin therapy in children with acute lung injury. Crit Care Med. 2004;32(4):1055-1060.

2. Siddiqui S, Salahuddin N, Zubair S, Yousuf M, Azam I, Gilani AH. Use of inhaled PGE1 to improve diastolic dysfunction, LVEDP, pulmonary hypertension and hypoxia in ARDS—a randomized clinical trial. *Open J Anesthesiol.* 2013;3(2):109-115.
3. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD007733. doi:10.1002/14651858.CD007733.pub2.
4. Rossaint R, Slama K, Steudel W, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1995;21(3):197-203  
Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965-1975.

## Inhaleret Nitrogenoxid (iNO)

### Anbefaling

- Kan bruges som rescue terapi hos patienter med svær hypoxi.

### Baggrund:

Effekten af inhaleret NO er at dilatere kapillære i lungekredsløbet med hypoxisk vasokonstriktion. Ved at inhalere NO er det kun i de ventilerede dele af lungekredsløbet at effekten opnåes og derved opnåes et bedre V/Q match.

Halveringstiden for NO er sekunder, da det inaktiveres ved kontakt til hæmoglobin. Ved højere doser (>40 PPM) dannes methhæmoglobin, hvorfor denne bør monitoreres ved brug. NO har også modulerende effekt på bl.a immunsystemet og koagulationssystemet både lokalt i lungerne samt systemisk. (1)

Der er således også god evidens bedret P/F ratio ved iNO hos ARDS patienter.

Der er dog ikke vist effekt på overlevelse, hvilket kan skyldes udvikling af nyresvigt hos ARDS patienter behandlet med iNO. (1)

Indikation: Patienter med svær hypoxi uden effekt af LPV og bugleje.

Kontraindikation: Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nyresvigt.

Praktisk tilgang: Brug af iNO kræver dedikeret udstyr der kan måle NO (ppm) i inhalationsluften.

Behandlingsintervallet ligger fra 0-20 ppm.

### Referencer

1. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6):CD002787.

## Steroid

### Anbefaling:

- Overvej tidligt dexamethason 20 mg i 5 dage efterfulgt af dexamethason 10 mg i 5 dage til moderat/svær ARDS

### Baggrund:

Argumentet for at behandle med steroid er at dæmpe den systemisk inflammation, der stimuleres af et overaktivt immunsystem. Behandling med en relativt lav dosis steroid har ikke vist betydende komplikationer, specielt ikke en overhyppighed af infektioner. Det stiller dog øget krav til monitorering af risiko for nosokomielle infektioner, idet de mest anvendte markører herfor bliver påvirket af steroid behandlingen.

Seneste reviews og metaanalyser (1) slår fast, at der ikke er indikation for forebyggende steroid behandling eller højdosis steroid behandling af ARDS.

Med hensyn til lavdosis steroid behandling af ARDS viser dels en metaanalyse fra 2017 (1) og DEXA-ARDS studiet fra 2020 (2), at steroidbehandling tidligt i forløbet reducerer dødeligheden. DEXA-ARDS studiet inkluderede patienter senest 24 timer efter debut af moderat til svær ARDS og randomiserede til enten dexamethason 20 mg i 5 dage efter fulgt af dexamethason 10 mg i 5 dage. Studiet blev standset før tid på grund af lav inklusionsrate (88% af sample size fra 2013 til 2018). På trods heraf sås en signifikant reduktion i respiratorvarighed og 60 dages dødelighed i dexamethason gruppen. Der kunne ikke påvises forskel i komplikationer, primært infektioner, mellem de to interventionsarme.

### Indikation:

Moderat til svær ARDS

Debut indenfor for få dage

### Kontraindikation:

Ingen absolutte

Relativt skal dosis overvejes hos patienter i kronisk steroidbehandling

### Praktisk tilgang:

Der foreligger ikke undersøgelser på mest optimale steroid. Seneste studier anvender dog overvejende dexamethason. Der er heller ikke evidens for en bestemt administration. Dog er intravenøs administration

mest studerende administrationsform. Samtidig er der ikke konsensus om, hvorvidt faste administrationstider eller kontinuerlig infusion er mest optimalt.

#### Referencer:

1. Meduri GU et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* (2016) 42:829–840
2. Villar J et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet Respir*

# HFOV (High-frequency oscillatory ventilation)

## Anbefalinger

- Patienter med svært respiratorisk svigt bør ikke rutinemæssigt behandles med HFOV (High-frequency oscillatory ventilation)

## Baggrund

HFOV er en teoretisk tillokkende ventilationsform til patienter med svær ARDS idet alveolær gasudveksling kan opnås med meget små tidal volumina, vedvarende højt alveolært tryk uden mulighed for alveolært kollaps. Ventilationsformen er særdeles anvendt til nyfødte med meconium aspiration og immature lunge. Imidlertid har to randomiserede undersøgelser på voksne patienter med moderat til svær ARDS vist ingen henholdsvis skadelig effekt af HFOV (1,2). Undersøgelserne kan kritiseres for ventilation med højere mean airway pressure end man normalt ville anvende ved HFOV til voksne og man inkluderede patienter på centre med meget lille eller i nogen erfaring med HFOV. Ikke desto mindre var resultaterne entydige hvorfor behandlingen ikke bør anvendes rutinemæssigt til patienter med ARDS.

## Indikation

ingen

## Reference

1 Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, et al.; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:795–805.

2. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH; OSCAR Study Group. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806–813.

## VV-ECMO

### Anbefalinger

- Patienter med svært respiratorisk svigt trods maksimal konventionel behandling bør konfereres med ECMO center

### Baggrund

Et nyere kontrolleret undersøgelse har dokumenteret en gavnlig effekt af ECMO behandling til en selekteret patient population med svær ARDS, som ikke kan håndteres på konventionel respirator og øvrige understøttende behandling (1,2). Dette, og en række observationelle studier tyder på at tidlig ECMO behandling (dvs før 5 dag med svær ARDS) kan være associeret med hurtigere udtrapning af intensiv terapi og muligvis med bedre overlevelse sammenlignet med "sen" ECMO behandling (dvs > 5 dage efter debut af svær ARDS).

### Indikation

Der er mulig indikation for ECMO behandling ved maksimal understøttende terapi, inklusiv: lungeprotektiv ventilation, neuromuskulær blokade, bugleje, restriktiv / negative væskestrategi, steroid

OG

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 10 \text{ Kpa}$  i mere end 6 timer

eller

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 7 \text{ Kpa}$  i mere end 3 timer

eller

$\text{pH} < 7.25$  og  $\text{PaCO}_2 > 8 \text{ kPa}$  i mere end 6 timer

### Henvendelse

ECMO til svært respiratorisk svigt er en etableret behandling i Danmark som for voksne udføres på Rigshospitalet (Øst for Storebælt) og Aarhus Universitetshospital (Vest for Storebælt).

Ved henvendelse angående ECMO behandling:

Øst: Rigshospitalet, vagthavende Intensiv Afd 4131. tlf 35451041

Vest: Aarhus Universitetshospital, vagthavende Intensiv Øst. tlf 75451090

#### Reference

1. Combes A, Hajage D, Capellier G et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
2. Gjedsted et al. Behandling med ekstrakorporal membranoxxygenering af akut lungesvigt hos voksne i Danmark *Ugeskr Læger* 2020;182:V06200413