

ECMO ved svær ARDS... fra ilden til asken?

Veno-venøs extracorporal membranoxygenation (vv-ECMO) til patienter med akut langesvigt har i flere årtier været anvendt som sidste udvej, især til patienter med svær ARDS, hvor konventionel respiratorbehandling ikke er tilstrækkelig.

Antallet af patienter behandlet med vv-ECMO og antal centre med ECMO service er øget støt verden over, især efter H1N1 influenza pan-epidemien i 2009. I Danmark har vi siden 2004 behandlet ca. 370 patienter med ECMO behandling. Egentlig evidens for at behandlingen øger overlevelsen for patienter med svær ARDS er dog baseret på blot et enkelt nutidigt randomiseret studie (CESAR-trial)¹.

CESAR viste at overflytning til ECMO center forbedrede outcome hos patienter med ARDS. Desværre var CESAR belastet af en række metodologiske problemer som gjorde tolkning af resultaterne usikre; mange patienter fik ikke ECMO behandling i ECMO armen, og respiratorbehandlingen i kontrolarmen var hverken standardiseret eller efter nutidige principper om lungeprotektiv ventilation. Resultaterne fra det næste randomiserede studie EOLIA² har derfor været ventet med spænding: Kan ECMO behandling forbedre behandlingen af svært syge ARDS patienter eller er ECMO behandling reelt blot en dyr adspredelse, med potentiel alvorlige komplikations-risici?

EOLIA studiet, som har været 6 år undervejs, har undersøgt effekten af tidlig ECMO behandling versus standardiseret lungeprotektiv respiratorterapi hos patienter med svær ARDS

Metode

Klinisk randomiseret, multicenterstudie, 64 centre, overvejende i Frankrig men også enkelte centre i Canada, USA og Australien

Inklusionskriterier: Voksne patienter med tidlig svær ARDS (American-European Consensus Conference Definition). Intuberet < 7 dage, og på trods af respirator optimering ($FiO_2 > 0,8$, TV 6 ml/kg, plateau tryk ≤ 32 cmH₂O og PEEP > 10 mmHg) med ét af følgende kriterier opfyldt:

- 1 PaO_2/FiO_2 ratio < 6,6 kPa > 3 timer
- 2 PaO_2/FiO_2 < 10,6 kPa > 6 timer
- 3 pH < 7,25, med $PCO_2 > 8$ kPa i > 6 timer.

Intervention: Perkutan vv-ECMO justeret mhp. en $SaO_2 > 90\%$, og $pCO_2 < 6$ kPa, samt lungeprotektiv ventilation, plateau tryk < 24 cmH₂O, PEEP 10 og FiO_2 30-50%.

Kontrolgruppe: Lungeprotektiv ventilation inkl. vanlige tiltag som neuromuskulær blokade, bugleje samt NO/Flolan inhalation.

Crossover til ECMO: På grund af etiske overvejelser, blev det tilladt at patienter i kontrolgruppen med rekfraktær hypoxi ($SaO_2 < 80\%$ i > 6 timer) kunne krydse over til ECMO behandling, hvis det blev vurderet at dette kunne ændre outcome for patienten.

Primært outcome: 60 dages mortalitet

Sekundært outcome: Behandlingssvigt, defineret som crossover til ECMO behandling eller død i kontrolgruppen eller i ECMO gruppen.

Studiet blev stoppet efter at 75% af kalkuleret sample var nået, ud fra en prædefineret stopregel om at et endeligt positivt resultat ikke kunne nås indenfor beregnet sample size. Den medfølgende editorial stillede dog spørgsmålstegn ved denne beslutning.

Resultater

1015 patienter blev screenet og 249 blev randomiseret, 124 i ECMO arm og 125 i kontrol arm.

28% af patienter i kontrolgruppen fik rescue ECMO behandling pga. refraktær hypoxi, af disse døde 57% inden for 60-dage.

Primært outcome: Ingen statistisk forskel på 60 dages mortalitet. 35% i ECMO gruppen vs. 46% i kontrolgruppen (RR 0,76 CI 0,55-1,04; p=0,09).

Sekundære outcomes: Lavere risiko for behandlingssvigt (60 dages død eller cross-over til ECMO) i ECMO gruppen 35% vs. 58% (RR 0,62 CI 0,47-0,82; p<0,001). I ECMO arm signifikant færre dage uden nyre- og hjertesvigt, samt færre dage uden dialyse og bugleje.

Diskussion

Studiet gør næppe en ende på debatten om hvorvidt ECMO reelt forbedrer outcomes for patienter med svær ARDS. Muligheden for cross-over til ECMO behandling i kontrolgruppen gør det svært at fortolke resultaterne fra intention-to-treat analysen. De 28% cross-over patienter fortynder effekten af ECMO behandling.

Medfølgende editorial i New England Journal påpeger dog, at selvom studiet ikke er traditionelt positivt, så peger supplerende sekundære analyser, hvor der justeres for cross-over effekt, i samme retning: ECMO har positiv effekt på overlevelse hos patienter med svær ARDS. Desuden viste studiet positiv effekt af ECMO på de sekundære outcomes.

EOLIAS styrke er de standardiserede inklusionskriterier, samt den standardiserede og tidsvarende ARDS behandling i kontrolgruppen. Modsat CESAR studiet modtog stort set alle i interventionsgruppen ECMO behandling (98%). Desuden afspejler studiets protokol den kliniske virkelighed i de fleste lande, hvor patienter med svær ARDS initialt behandles på non-ECMO centre, og ved indikation overflyttes under pågående ECMO behandling til et ECMO center. Studiets store svaghed er at det blev stoppet før tid, og at det nok var underpowered i f.h.t. at detektere en mortalitets reduktion på 20%. Endelig var ét af inklusionskriterierne meget liberalt ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 10,6 \text{ kPa} > 6$ timer). Data fra EOLIA tyder måske på en positiv klinisk effekt ECMO behandling, specielt hvis denne op startes tidligt fremfor sent i sygdomsforløbet.

Dorthe Viemose Nielsen, overlæge, ph.d, klinisk lektor
Bedøvelse og Operation Øst, Aarhus Universitetshospital

1 Peek GJ et al, Lancet 2009;374:1351-63

2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791822>

PMID 29791822