

Low-tidal-volume-ventilation, kun ved ARDS?

The PreVent trial

Introduktion: Lungeprotektiv ventilation med lavt tidalvolumen svarende til ca. 6 ml/kg har været standard til patienter med acute respiratory distress syndrome (ARDS) siden starten af 0'erne, hvor the ARDS network ved dette fandt en absolut mortalitetsreduktion på 9 %-point i denne patientpopulation¹. Flere observationelle studier og mindre randomiserede forsøg har efterfølgende ligeledes antydnet positive effekter af tilsvarende strategi hos patienter uden ARDS^{2,3}, og der er på baggrund heraf argumenteret for, og rekommanderet brug af low-tidal-volume ventilation med tidalvolumina på 6-8 ml/kg i hele populationen af respiratorbehandlede patienter på intensiv^{4,5}. Denne tilgang er dog uden tung evidens, idet den positive effekt på hårde patientrelevante endepunkter i randomiserede undersøgelser kun er fundet hos patienter med ARDS og med en kontrolgruppe med relativt høje tidalvolumina (12ml/kg)¹. Formålet med the PreVent trial var at afgøre om ventilation med lave tidalvolumina (≤ 6 ml/kg) er hensigtsmæssig hos invasivt respiratorbehandlede patienter, indlagt på intensiv uden ARDS, sammenlignet med intermediære tidalvolumina svarende til ca. 10 ml/kg.

Metode: Klinisk, ublindat, randomiseret multicenterstudie (intensive afdelinger på 6 hollandske hospitaler).

Inklusionskriterier: Invasiv respiratorbehandling; ≤ 1 time siden overflytning fra operations- eller skadestue hvis intuberet der, eller ≤ 1 time siden intubation på intensiv afdeling; og forventet varighed af invasiv respiratorbehandling > 24 timer.

Eksklusionskriterier: Alder < 18 år; ARDS (Berlin definition), eller mulig ARDS med $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio $< 13,3$ kPa; Kronisk obstruktiv lungesygdom (GOLD-klassifikation III eller IV); med flere.

Intervention: Initial tidalvolumen svarende til 6 ml per kg predicted body weight, titreret ned til 4 ml/kg. Højere tidalvolumina var tilladt hvis patienten modtog assisteret ventilation med trykstøtte = 5 cmH₂O, eller ved svær dyspnø, stigende ubehag, ukontrollabel acidose, respirationsfrekvens > 35 /min eller respirator-patient asynkroni.

Kontrolgruppe: Tidalvolumen = 10 ml/kg, med reduktion ved plateau-tryk > 25 cmH₂O.

Interventionen blev opretholdt så længe patienten var invasivt respiratorbehandlet på intensiv, inklusiv reintubationer, indtil 28 dage efter randomisering.

Primært endepunkt: Dage i live og ude af invasiv respiratorbehandling inden for 28 dage fra randomisering.

Sekundære endepunkter: Indlæggelsesvarighed på hhv. intensiv afdeling og på hospital; 90-dages mortalitet; og nye respiratoriske komplikationer.

Resultater: 961 patienter blev randomiseret (ud af 3695 screenede, hvoraf 705 var eligible, men ”missed”), 6 var lost to follow-up, hvorfor 475 patienter allokert til lave tidalvolumina og 480 patienter allokert til intermediære tidalvolumina blev inkluderet i den primære analyse.

Baseline-værdierne var ligeligt fordelt mellem grupperne. PaO₂/FiO₂-ratioen var relativt lav, medianværdi 26 kPa (IQR: 17- 40 kPa). Der var altså tale om patienter med en vis grad af hypoksisk respiratorisk svigt, på trods af at de ikke havde diagnosen ARDS.

De opnåede mediane tidalvolumina over de første 3 dages respiratorbehandling (kun rapporteret i supplement) var i interventionsgruppen: 6,6 ml/kg (IQR: 5,5-8,7 ml/kg) til 7,4 ml/kg (IQR: 5,8-9,3 ml/kg), og i kontrolgruppen: 9,1 ml/kg (IQR: 7,7-10,3 ml/kg) til 9,3 ml/kg (IQR: 8,1-10,1 ml/kg); p < 0,001.

Der var ingen forskel i det primære endepunkt, idet det gennemsnitlige antal respirator-frie dage inden for de første 28 dage var hhv. 15,2 (SD 11,6) og 15,5 (SD 11,5), p = 0,71. Tilsvarende var 90-dages-mortaliteten ligeledes identisk, hhv. 39,1% versus 37,8%, HR: 1,07 (95% CI: 0.87-1,31), p = 0,54. Øvrige endepunkter var også uden forskelle grupperne imellem.

Diskussion: Forsøget er den hidtil største randomiserede kliniske undersøgelse af højere versus lavere tidalvolumina under respiratorbehandling på intensiv afdeling i en ikke-ARDS population. Der fandtes absolut ingen forskel på de kliniske endepunkter grupperne imellem, hvorfor man umiddelbart kunne forledes til at konkludere, at der ikke er nogen grund til at tilstræbe restriktive tidalvolumina hos respiratorbehandlede patienter på intensiv afdeling over en kant, men primært reservere dette til ARDS-populationen. Men, forsøget er gevaldigt hæmmet af, at man ikke har opnået den adskillelse grupperne imellem, som synes tiltænkt. Der var tilstræbt en forskel på 4 ml/kg eller mere, og faktisk opnåede man kun en forskel på ca. 2 ml/kg. Man kan derfor med rette stille spørgsmålstejn ved, om denne forskel er klinisk relevant, på trods af statistisk signifikans. Til fordel for en relevant klinisk adskillelse taler dog, at der også blev fundet signifikant forskel i driving pressure, men dette med relativt beskedne 3-4 cmH₂O. Og, såfremt man mener at adskillelsen er klinisk relevant, er risikoen for en type 2 fejl (falsk negativ) overhængende, idet forsøgsstørrelsen er beregnet ud fra den forventede adskillelse i tidalvolumen på minimum 4 cmH₂O.

Sidst, så bør det nævnes, at den store andel af inkluderbare patienter der blev misset medfører en betydelig risiko for selektionsbias.

Konklusion: The PreVent trial fandt ingen forskel i dage i live og ude af invasiv respiratorbehandling ved ventilation med lave versus intermediære tidalvolumina i en respiratorbehandlet intensivpopulation uden ARDS. Den lille forskel i interventionen taget i betragtning, er det dog vigtigt at understrege, at strategierne kun kan betragtes som ligeværdige inden for et relativt beskedent område af tidalvolumina, et område der ligger meget tæt op af de aktuelt rekommanderede 6-8 ml/kg⁵.

Reference: JAMA. 2018 Nov 13;320(18):1872-1880. doi: 10.1001/jama.2018.14280.

[Link til Pubmed](#)

PMID: 30357256

Glædelig jul

Olav L. Schjørring og Asger Granfeldt
Emneradaktører

Øvrige referencer

1. 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. the acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.
2. Fuller BM, Mohr NM, Drewry AM, Carpenter CR. Lower tidal volume at initiation of mechanical ventilation may reduce progression to acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Crit Care.* 2013;17(1):R11.
3. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: An individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):950-957.
4. Kilickaya O, Gajic O. Initial ventilator settings for critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(2):123.
5. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical ventilation: State of the art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382-1400.