

## Afslappede patienter klarer sig ikke bedre?

### Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome The ROSE trial

**Introduktion:** Patienter indlagt med Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) har en høj mortalitet. Den eneste farmakologiske behandling med en evidensbaseret effekt på overlevelsen har været brugen af neuromuskulær blokade.<sup>1</sup> Den gavnlige effekt skønnes at være relateret til mindre respirator-patient dyssynkroni og nedsat iltforbrug grundet ophør af respirationsarbejdet. Studiet, der understøtter brugen heraf, blev gennemført fra 2006 til 2008, og kontrolgruppen var dybt sederet, hvilket har ført til aktuelle studie der forsøger at genfinde resultatet under et mere nutidigt behandlingsregime.

**Formål:** Formålet med The ROSE trial var at sammenligne neuromuskulær blokade og dyb sedation mod standardbehandling med let sedation.

**Metode:** Klinisk, ublindt, randomiseret, multicenterstudie (48 amerikanske intensiv afdelinger).

Standardbehandlingen inkluderede en høj PEEP-strategi og restriktiv væskebehandling.

*Inklusionskriterier:* ARDS, mekanisk ventilation og mindre end 48 timer med  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio  $< 150$  mmHg, PEEP  $\geq 8$  cmH<sub>2</sub>O.

*Eksklusionskriterier:* 22 punkter i supplement, bla. tidligere brug af neuromuskulær blokade graviditet, ECMO, leversygdom med Child-Pugh score  $> 12-15$  og intuberet i  $> 5$  dage.

*Intervention:* 48 timers infusion med cisatracurium (bolus 15 mg og 37,5 mg/time) og dyb sedation.

Infusion af cisatracurium kunne stoppes før tid såfremt  $\text{FiO}_2 \leq 0,40$  og PEEP  $\leq 8$  cmH<sub>2</sub>O) i mindst 12 timer.

*Kontrolgruppe:* Standardbehandling inkl. let sedation hvilket blev defineret som Richmond Agitation–Sedation Scale score på 0 til –1.

*Primært endepunkt:* 90 dages in-hospital mortalitet

*Sekundære endepunkter:* SOFA score, 28 dages mortalitet, huskeanæstesi, muskelsvækkelse, ICU mobility scale.

*Sample size beregning.* Med en forventet mortalitet på 27% i interventionsgruppen og 35% i kontrolgruppen og en power på 90% skulle der inkluderes 1.408 patienter.

**Resultater:** Studiet blev stoppet grundet futility efter inklusion af 1.006 patienter (4.848 screenet, 3.840 ekskluderet). Hyppigste årsager til eksklusion var bedring i PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio og tidligere brug af neuromuskulær blokade. Patienterne blev inkluderet median 7,6 timer (IQR 3,7-15,6) efter fund af lav PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio.

I interventionsgruppen fik 97.4% cisatracurium med en median dosis på 1.807 mg (IQR 1.706-1.815) og 17% i kontrolgruppen fik cisatracurium med median dosis på 38 mg (IQR 14-200).

Interventionsgruppen havde lavere PEEP, lavere minutventilation, lavere FiO<sub>2</sub>, men højere driving pressure de første 24-48 timer efter inklusion. Der var ingen forskel i PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio.

Der var ingen betydelige forskelle mellem grupperne i brug af adjuverende terapi såsom bugleje, ECMO og inhaleret NO eller epoprostenol.

Hvad angik det primære endepunkt 90 dages in-hospital mortalitet var den 42,5% (213/501) i interventionsgruppen og 42,8% (216/505) i kontrolgruppen, absolut forskel -0,3 %-point 95% CI, -6,4 to 5,9; P = 0,93.

Ligeledes fandtes der ingen interaktioner med sværhedsgraden af ARDS, varigheden af ARDS eller tidligere brug af neuromuskulær blokade.

Der var flere kardiovaskulære events i interventionsgruppen (14 vs 4; p = 0,02), men ellers ingen forskelle mellem grupperne i antallet af adverse events.

### **Diskussion:**

I modsætning til det originale ARDS et Curarisation Systematique (ACURASYS) trial viste aktuelle studie ingen forskel i overlevelse mellem grupperne.

En vigtig forskel mellem de to studier er brugen af let sedation i kontrolgruppen i aktuelle studie, mod tung sedation i det originale ACURASYS-studie. Forskellen mellem studierne kan derfor skyldes forskelle i kontrolgrupperne. Det fremgår ikke af studiet om der var forskelle mellem grupperne i valg af præparat til sedation. Selvom protokollen anbefalede let sedation defineret som Richmond Agitation–Sedation Scale score på 0 til -1 var middelscore -2,7 de første 24 timer og -2,3 de næste 48 timer.

Til trods for at begge studier anvendte en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio <150 mmHg som inklusionskriterie var der stor forskel i dødeligheden mellem studierne med 67% i kontrolgruppen i ACURASYS-trial og 42,8% i kontrolgruppen i aktuelle studie.

I modsætning til ACURASYS-trial blev bugleje appliceret mindre hyppigt i aktuelle studie (29% vs. 12%).

Endnu en forskel var at aktuelle studie applicerede en høj PEEP-strategi med baseline PEEP på 12,6 cmH<sub>2</sub>O mod 9,2 cmH<sub>2</sub>O i det originale studie. Dette kan være medvirkende til den lavere mortalitet.

Endeligt skal det nævnes, at der i ACURASYs-studiet ikke fandtes mortalitetsforskel i den ikke-justerede analyse, mortalitetsforskellen var der kun efter justering for baseline-parametre. Den justerede analyse blev præsenteret som den primære analyse, dette på trods af at den i protokollen var specificeret som en sekundær analyse, hvilket selvsagt øger risikoen for at der har været tale om et tilfældigt fund - altså at neuromuskulær blokade ej heller havde en positiv effekt der.

En stor del af patienterne i aktuelle studie blev ekskluderet på baggrund af tidligere brug af neuromuskulær blokade, hvorfor man kan overveje om patienter klinikerne mente kunne have gavn af neuromuskulærblokade blev ekskluderet på forhånd.

På grund af forskelle i sedationsprotokollerne mellem grupperne var det ikke muligt at udføre studiet blindet, hvilket selvfølgelig er en svaghed.

**Konklusion:** 48 timers infusion af cisatracurium til patienter med ARDS resulterer ikke i en øget overlevelse når sammenlignet med en kontrolgruppe med ARDS behandlet med let sedation.

Reference: N Engl J Med. 2019 DOI: 10.1056/NEJMoa1901686 Epub 2019 May 19.

[Link til PubMed](#)

PMID: 31112383

Forfattere: Olav L. Schjørring og Asger Granfeldt

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.