

**National  
behandlingsvejledning  
for voksne patienter  
med ARDS**

# Indhold

Indhold .....	2
Indledning .....	3
Arbejdsgruppe.....	4
Behandlingsstrappe .....	5
Lungeprotektiv ventilation (LPV) .....	6
Non-invasiv ventilatorisk støtte (NIV).....	8
Aftrapning og ekstubation .....	10
Forebyggende/adjuverende strategier .....	12
PEEP.....	14
Lungerekruttering (LRM).....	16
Buglejeventilation .....	18
Neuromuskulær blokade (NMB).....	20
Inhaleret epoprostenol .....	21
Inhaleret Nitrogenoxid (iNO) .....	22
Steroid.....	23
HFOV (High Frequency Oscillatory Ventilation).....	25
VV-ECMO (Venovenøs – Ekstrakorporal Membranoxygenering).....	26
Referencer.....	27

## 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 DASAIM 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

speciale ansvarlig overlæge, PhD. Og klinisk lektor (Aalborg Universitet)

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 (LPV)

## 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 ventilationsstrategi.

## 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)

Den 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.

## Non-invasiv ventilatorisk støtte (NIV)

### 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

Initiel 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 (6). 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 (7).

C. Non-invasiv ventilation (NIV), se selvstændig retningslinje i DASAIM's regi (8).

### 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 (9).

Forslag til startindstillingerne 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.

## 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. ([10](#)) ([11](#))

Man kan inddele patienter i tre grupper iht. deres aftrapningsparathed ([12](#)) ([13](#)):

- Simple weaning - (patienter uden respiratorisk svigt, fx postoperative patienter)
- Prolonged weaning - (patienter med akut respiratorisk svigt, fx sepsis og pneumoni)
- Difficult to wean - (Patienter med akut på kronisk respiratorisk svigt, fx kronisk hjerte-lungesvigt).  
Patienter over 65 år og patienter med højt BMI udgør også en risikogruppe.

For alle tre grupper gælder, at aftrapning af sedation og overgang til spontan ventilation er en forudsætning for at kunne aftrappe respiratorbehandling. Aftrapning af PEEP og FiO<sub>2</sub> kan eventuelt gøres ved hjælp af PEEP/FiO<sub>2</sub>-gitter, alternativt semiautomatisk ([14](#)). 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 patienten gennemføre SBT uden respiratorisk distress, kan patienten forsøges ekstuberet, hvis patienten vurderes at kunne forsvare 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 ([10](#)).

### Indikation

Alle intuberede patienter

### Kontraindikation

Ingen. Det er dog uafklaret hvorvidt spontan respiration hos patienter med svær ARDS er skadeligt (15). 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  $\text{FiO}_2$ -behov på 0.4 og lavere. SBT med høj støtte (PS og PEEP på 5-10  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) 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 (11). Fra amerikanske guidelines anbefales brug af PS på 5-8  $\text{cmH}_2\text{O}$  (10).

Reintubationsraten kan nedsættes med brug af NIV og High Flow post ekstubation specielt hos "difficult to wean"-patienter (12) (10).

## Forebyggende/adjuverende strategier

### Anbefaling

- 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 forebyggelse af aspiration, ved VAP, gennemgået i selvstændige nationale vejledninger. LPV, NIV og aftrapningsstrategi vil blive gennemgået andre steder i denne vejledning.

En Cochran-analyse undersøgte en række adjuverende farmakologiske interventioner, uden at finde effekt på mortalitet eller varighed af respiratorbehandling ([16](#)). 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 ([17](#)) fandt kortere respiratorbehandlingstid, men ingen effekt på mortalitet ved at sammenligne restriktiv vs. liberal væskestrategi. En metaanalyse ([18](#)) fandt lignende resultat. Metaanalysen fandt også øget forekomst af hæmodynamiske komplikationer i patienter 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. at undgå overhydrering.

# PEEP

## Anbefalinger

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

## Baggrund

PEEP anvendes til at hindre atelektase-udvikling og der ved mindske den intrapulmonale shunt samt bedre oxygeneringen. Bivirkningen er den relaterede hyperinflation og det 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.

## Højt PEEP vs. moderat PEEP

Flere studier har undersøgt effekten af forskellige PEEP-niveauer på patienter med ARDS. Ingen studier har selvstændigt vist effekt på mortalitet af øget PEEP. Dette fandtes også i en metaanalyse af 8 studier (23). En mindre metaanalyse, med individuelle data fra 3 større studier, viste dog en øget overlevelse hos patienter med moderat/svær ARDS behandlet med højt PEEP. Patienter med mild ARDS havde tilsvarende et punkttestimat svarende til en øget mortalitet (om end ikke signifikant), hvis de behandlede med højt PEEP (21).

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 (plateautryk minus PEEPset) samtidig faldt (25). Et andet posthoc-studie viste, at patienter, der responderede på øget PEEP med bedret oxygenering, havde lavere mortalitet (24).

## Formål

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

## Indikation

PEEP er indiceret til alle respiratorbehandlede patienter med ARDS.

### Kontraindikation

Højt PEEP bør undgås til patienter uden rekrutteringspotentiale, herunder patienter med mild ARDS.

### Praktisk tilgang

Generelt bør PEEP indstilles så lungeprotektiv strategi 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 måder at indstille PEEP er at bruge et PEEP/FiO<sub>2</sub>-gitter, oprindeligt udviklet til to ARDSnet studier ([19](#)) ([20](#)).

Alternativt kan der hos patienter med moderat til svær ARDS øges i PEEP til plateautryk på 30 cmH<sub>2</sub>O ([27](#)).

PEEP/FiO<sub>2</sub>-gitter brugt til behandling af kontrolgrupper i de fleste senere PEEP studier, herunder titrering af PEEP efter transøsofagealtryk ([26](#)) og titrering af PEEP efter lungerekrutering ([22](#)). 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 fx adipøse patienter kan man overveje at monitorere det transpulmonale tryk med øsophagstryk eller alternativt abdominaltryk. Evidensen for brug af meget højt PEEP resulterende i høje plateautryk hos adipøse patienter med ARDS er dog sparsom ([28](#)).

## Lungerekruttering (LRM)

### Anbefaling

- 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 af rekruttere atelektatiske lungeafsnit.

Der findes flere metoder til at udføre denne manøvre, ofte med inspiratorisk 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) ([29](#)).

De fleste studier finder positiv effekt på P/F-ratio, mens der ikke er entydig effekt på mortalitet ([29](#)).

Et nyere større studier viste dog øget mortalitet ved LRM med titreret PEEP sammenlignet med et regime uden LRM og med PEEP efter P/F-gitter ([30](#)).

LRM synes generelt sikkert i forhold til barotraumer, mens der kan være betydelig hæmodynamiske bivirkninger, specielt hos hypovolæme patienter ([29](#)).

### 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 LRM er begge relaterede 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 ([30](#)). De fleste studier har brugt



varighed på 40 sekunder ([29](#)), men franske guidelines fra 2019 anbefaler at begrænse varighed af det inspiratoriske plateau til 20 sekunder under CPAP-metoden som en afvejning mellem hæmodynamiske bivirkninger og den aftagende effekt af rekruttering sent i manøvreren ([31](#)).

# Buglejeventilation

## Anbefaling

- Ventilation i bugleje anbefales til ARDS patienter med  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ration  $<19,9$  kPa (150 mmHg) i mindst 16/24 timer.

## Baggrund

Ventilation i bugleje har været kendt siden 1970'erne (32) og virker formentlig gennem flere mekanismer, heriblandt reduktion af hjertets kompression af lungevævet (33), redistribution af ventilationen mod de dorsale områder, der forbliver velperfunderede (34) og sænker plateau-tryk og medfører rekruttering af alveoler (35).

Flere studier har undersøgt effekten af bugleje-ventilation, og den sidste metaanalyse af Munshi et al. (32) fra 2017 viser ingen signifikant forskel i mortaliteten mellem bugleje og almindelig ventilation. Dog ser man i subgruppe-analysen en signifikant reduktion af dødelighed for de mest hypoxiske patienter og ved bugleje-ventilation i længere end 12 timer.

Proseva-studiet (36), der blev gennemført på 27 franske og spanske intensivafdelinger, inkluderede patienter med moderat til svær ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio  $<19,9$  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 alveolære luftskifte.

Bedring af ventilations-/perfusionsforhold.

## Indikationer

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

## Kontraindikationer

Højt intrakranielt tryk eller risiko herfor uden mulighed for monitorering af trykket.

Ustabil ryg- eller bækkenfraktur.

Ansigtsfrakturer.

Åbenstående abdominal cicatrice.

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 specialudstyr eller ej. Det anbefales, at der 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 ører, kindben, hoftekam, knæ, mamma og mandlige genitalier.

### Behandlingsafslutning

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $> 19,9$  kPa med  $\text{PEEP} \leq 5$   $\text{cmH}_2\text{O}$  og  $\text{FiO}_2 < 0,6$  mindst 4 timer efter sidste bugleje ventilation er afsluttet.

## Neuromuskulær blokade (NMB)

### Anbefalinger

- 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 (inden for 48 timer fra debut) i maksimalt 48 timer med daglig evaluering

### Baggrund

Neuromuskulær blokade har været den eneste farmakologiske behandling, der havde en evidensbaseret effekt på mortaliteten ved ARDS (ACURRASYS-studiet) (37). Dette skønnes at relatere sig til nedsat iltforbrug pga. ophævelse af muskelarbejdet samt mindre patient-respirator dyssynkroni. ROSE-studiet fra 2019 (38) 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.

# 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 ([39](#)) ([40](#)). Begge studier viste forbedret iltning ved inhalation af epoprostenol, men der sås ingen forbedret overlevelse ([41](#)).

Der er dog særlige omstændigheder, hvor inhalationsbehandling med epoprostenol kan være indiceret. I hæmodynamisk betydende højresidigt hjertesvigt kan dilatation af lungekredsløbet aflaste hjertet ([42](#)).

Desuden giver overgangsbehandling med inhaleret epoprostenol mening ved livstruende hypoxæmi, hvis formålet er at købe tid til ECMO-behandling kan etableres ([43](#)).

## 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.

# Inhaleret Nitrogenoxid (iNO)

## Anbefaling

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

## Baggrund

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

Halveringstiden for NO er sekunder, da det inaktiveres ved kontakt til hæmoglobin. Ved højere doser (>40 ppm) dannes methæmoglobin, hvorfor denne bør monitoreres ved brug. NO har også modulerende effekt på bl.a. immunsystemet og koagulationssystemet, både lokalt i lungerne samt systemisk. (44)

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 (44).

## 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.

# 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 systemiske inflammation, der stimuleres af et overaktivt immunsystem. Behandling med en relativ 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 ([45](#)) 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 ([45](#)) og DEXA-ARDS-studiet fra 2020 ([46](#)), 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 efterfulgt af dexamethason 10 mg i 5 dage eller placebo. 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 inden 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 administrationsform. Dog er intravenøs administration mest studerende administrationsform. Samtidig er der ikke konsensus om, hvorvidt faste administrationstider eller kontinuerlig infusion er mest optimalt.



## 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 umodne lunger. Imidlertid har to randomiserede undersøgelser på voksne patienter med moderat til svær ARDS vist ingen skadelig effekt af HFOV ([47](#)) ([48](#)). 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 begrænset erfaring med HFOV. Ikke desto mindre var resultaterne entydige, hvorfor behandlingen ikke bør anvendes rutinemæssigt til voksne patienter med ARDS.

### Indikation

Ingen behandlingsindikation hos voksne med ARDS.

# VV-ECMO (Venovenøs – Ekstrakorporal Membranoxygenering)

## Anbefalinger

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

## Baggrund

En nyere kontrolleret undersøgelse har dokumenteret en gavnlig effekt af ECMO-behandling til en selekteret patientpopulation med svær ARDS, som ikke kan håndteres på konventionel respiratorbehandling og øvrige understøttende behandlinger (49). Dette, og en række observationelle studier (50), tyder på at tidlig initiering af ECMO-behandling (dvs. < 5 dage med intubation pga. svær ARDS) kan være associeret med hurtigere udtrapning af intensiv terapi, og muligvis med bedre overlevelse sammenlignet med sen opstart af ECMO-behandling (dvs. > 5 dage efter intubation pga. svær ARDS).

## Indikation

Behandlingsresistent respiratorisk svigt trods maksimal understøttende terapi, inklusiv følgende tiltag:

LPV, NMB, bugleje, restriktiv væskestrategi/væsketræk, 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.

Siden 2018 er visitation til ECMO behandling af voksne opdelt i 2 optageområder:

Øst for Storebælt, (Rigshospitalet) og Vest for Storebælt (Aarhus Universitetshospital).

Henvendelse angående visitation til ECMO behandling:

Øst: Rigshospitalet, vagthavende Intensiv Afd. 4131. Tlf. 3545 1041

Vest: Aarhus Universitetshospital, vagthavende Intensiv Øst. Tlf. 7545 1090

## 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
6. 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
7. 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
8. Retningslinjer for behandling med non-invasiv ventilation 2016. [DASAIM.dk](http://DASAIM.dk)
9. 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
10. 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.
11. Jung B et al. Ten tips to optimize weaning and extubation success in the critically ill. *Intensive Care Med* (2020) 46:2461–2463
12. 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

13. Perren A, et al. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2013 Nov; 39(11):1885-95. doi: 10.1007/s00134-013-3014-9. Epub 2013 Jul 18.
14. 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
15. Aslam et al, *Current Anesthesiology Reports* (2021) 11:85–91.
16. 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.
17. FACCT: Wiedemann HP et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
18. Silversides et al. *Intensive Care Med* (2017) 43:155–170 DOI 10.1007/s00134-016-4573-3
19. 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.
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Amato MBP et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome *N Engl J Med* 2015; 372:747-55.
26. EpVent2: Talmor D et al. *JAMA*. 2019;321(9):846-857. doi:10.1001/jama.2019.0555

27. Express: Mercat A. et al. JAMA. 2008;299(6):646-655
28. De Jong A. et Al. Intensive Care Med (2020) 46:2423-2435.
29. Pensier et al Intensive Care Med (2019) 45:1691–1702 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05821-9>
30. ART writing group JAMA. 2017; 318(14):1335-1345. doi:10.1001/jama.2017.14171
31. Papazian et al. Ann. Intensive Care (2019) 9:69 <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
32. 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
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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
43. 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.
44. 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.
45. 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
46. Villar J et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre randomized controlled trial. *Lancet Respir MED.* 2020 Mar;8(3):267-276
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Gjedsted J et al. Behandling med ekstrakorporal membranoxygnering af akut lungesvigt hos voksne i Danmark. *Ugeskrift for Læger* 2020;182:V06200413