



**National
behandlings-
vejledning for
voksne patienter
med ALI og
ARDS**

Indledning

Denne nationale behandlingsvejledning (NBV) er udarbejdet af en arbejdsgruppe under DASAIM/DSIT, og omhandler behandling af voksne patienter med acute lung injury (ALI) acute respiratory distress syndrome (ARDS) som det er defineret i den europæiske amerikanske konsensusrapport fra 1994^a. Under udarbejdelsen af vejledningen er der kommet ny definition på området^b. Ændringerne er små og vedrører primært nomenklatur. Således vil ALI uden ARDS fremover være mild ARDS, mens ARDS inddeles i moderat ARDS (PaO₂/FiO₂ 13-26 KPa) og svær ARDS (PaO₂/FiO₂<13 KPa). I denne NBV er nomenklaturen ikke ændret men som det fremgår vil den generelle del dække hele spektret af ARDS, mens den specifikke del dækker patienter med moderat til svær ARDS. Det vil under de enkelte kapitler fremgå om behandlingen udelukkende anbefales til svær ARDS – i form af refraktær eller livstruende hypoxæmi.

Behandling af patienter med varierende grader af respirationsinsufficiens, herunder ALI og ARDS, er en kerneopgave i intensivafdelingen. Behandlingen af disse patienter fylder desuden meget, både fysisk og økonomisk, på intensivafdelingerne. Patientgruppen er præget af høje mortalitetsrater, som dog varierer meget, både med sværhedsgraden af lungesvigt og den bagvedliggende sygdom. Trods betydelig mængde forskning inden for området er der dog kun få behandlingstiltag, der har kunnet vise at bedre overlevelsen for disse patienter. Vi er som intensivlæger derfor ofte i den situation, at vi skal vurdere hvilke af de mange behandlingsmuligheder, der kan hjælpe netop den patient, vi behandler. Der findes også mere generelle behandlingsprincipper, som ser ud til at kunne gavne hele gruppen af patienter med ALI/ARDS, hvorfor disse forventes appliceret på alle patienter i gruppen.

Lungeprotektiv ventilation med lav tidalvolumen og bibeholdelse af plateautryk < 30 cm H₂O er den eneste ventilationsmetode der, til dato, har vist sig at forbedre overlevelsen hos patienter med ALI/ARDS.

Fra set ventilatorisk behandling har en række andre, mere generelle, behandlingstiltag dog vist sig at forbedre overlevelsen hos patienter, der er mekanisk ventilerede for ALI/ARDS. Disse behandlingstiltag vil således, sammen med en optimal ventilator strategi, formentlig bedre patienternes prognose.

Hos patienter med refraktær hypoksæmi findes en række behandlinger, som ikke nødvendigvis påvirker patienternes prognose, men har effekt på fysiologiske parametre som gasudveksling, intrathorakale tryk osv. Disse behandlingstiltag vil således kunne godtgøres primært via deres effekt på hypoksæmi, hyperkapni, compliance eller plateautryk. Dette er selvfølgelig kun gældende så længe der ikke findes studier, der viser at behandlingen forringer patienternes prognose, ex. høje tidal volumina eller lavt PEEP.

Det ser således ud til at visse behandlinger kan være anbefalelsesværdige til patienter med ARDS, men kan være direkte skadelig for patienter med ALI uden ARDS.

Anbefalingerne vil derfor samle sig om mere generelle anbefalinger, der bør bruges til alle patienter, der har ALI/ARDS og mere specifikke behandlingsformer, der kan være brugbare hos den enkelte patient med svært lungesvigt.

Afledt heraf er det også vores opfattelse, at de mere generelle anbefalinger vil kunne tilbydes på alle landets intensivafdelinger, mens de mere specielle behandlingsprincipper vil kunne tilbydes patienterne på de større eller mere specialiserede afdelinger, afhængig af afdelingens kompetencer.

Nedenstående præsenteres en behandlingstrappe for behandling af patienter med ALI/ARDS.

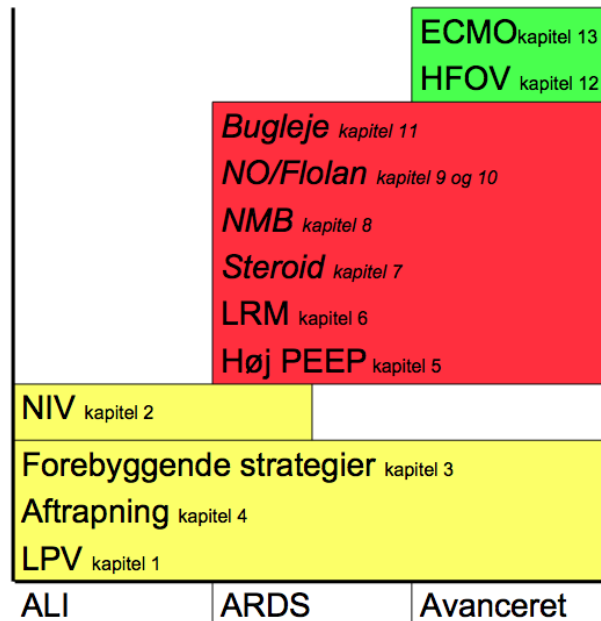
- Alle intensivafdelinger kan behandle ALI/ARDS med
 - Lungeprotektiv ventilation
 - Forbyggende behandling
 - Aftrapning

- De fleste intensivaafdelinger kan behandle ARDS med
 - LRM/High PEEP protokol
 - NDMR
 - Steroid
 - NIV
 - Bugleje

- Få intensivafdelinger kan behandle svær ARDS med
 - Flolan/NO inhalationer

- En intensivafdeling (Skejby Sygehus) kan behandle svær ARDS med
 - HFOV
 - ECMO

Figur 1



De enkelte emner i behandlingstrappen vil blive behandlet i separate kapitler i denne anbefaling. De enkelte kapitlers forfattere står som hovedansvarlige for indholdet. Arbejdsgruppen står dog som samlet garant for indholdet i hele anbefalingen.

Arbejdsgruppen

^a Bernard GR et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Intensive Care Med. 1994;20(3):225-32.

^b ARDS Definition Task Force, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.

Indhold

Forfattere.....	1
Korrespondance.....	3
Status	4
Forkortelser	5
Anbefalinger	8
Lungeprotektiv ventilation	10
Non Invasiv Ventilation til ARDS/ALI-patienter	13
Forebyggende strategier	15
Aftrapning.....	17
PEEP	23
Lungerekruttering.....	29
ARDS og behandling med corticosteroider	35
ARDS og neuromuskulære blokkere (NMB)	39
Epoprostenol (Flolan, PGI ₂)	41
Inhaleret nitrogen oxid.....	43
Ventilation i bugleje	45
High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO V) til voksne.....	47
Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) til voksne.....	50
Afsluttende bemærkninger	53
Referencer	54

Forfattere

(ansættelse pr 1/6 2013)

Asger Bendtsen

Overlæge

Anæstesiologisk Afdeling

Glostrup Hospital

Michael Ibsen

Afdelingslæge, Ph.d

Intensivafsnit 4131

Rigshospitalet

Louise Blichfeldt

Reservelæge

ITA - Intensivt Terapi Afsnit

Anæstesiologisk Afdeling

Aarhus Universitetshospital

Anne Lindhardt

Overlæge

Anæstesiologisk Afdeling Z

Bispebjerg Hospital

Marcela Carlsson

Overlæge, EDIC

Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling V

Odense Universitetshospital

Klaus Tjelle Kristiansen

Læge i hoveduddannelsesstilling

Anæstesiologisk Afdeling

Køge Sygehus

Mirjana Cvetkovic

Speciallæge

CICU

Great Ormond Street Hospital

London, UK.

Pia Lawson-Smith

Læge i hoveduddannelsesstilling, Ph.d

Anæstesiologisk Afdeling

Hillerød Hospital

Lars Kjærsgaard

Overlæge

Thorax Anæstesiologisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Jonas Nielsen

Overlæge, Ph.d

Intensivafsnit 4131

Rigshospitalet

Anders Perner

Professor, Overlæge, Ph.d,

Intensivafsnit 4131

Rigshospitalet

Bodil Steen Rasmussen

Professor, Overlæge, Ph.d

Thorax Anæstesiologisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Jesper Brøndum Poulsen

Læge i hoveduddannelsesstilling, Ph.d

Juliane Marie Centret

Rigshospitalet

Morten Steensen

Overlæge, EDIC

Intensivafsnit 4131

Rigshospitalet

Korrespondance

Tovholder:

Jonas Nielsen

Overlæge, Ph.d

Intensivafsnit 4131

Rigshospitalet

2100 København Ø

jonas.nielsen@regionh.dk

Status

Første udkast: 1 nov 2011

Forhåndsgodkendt på Hindsgavl dato: Ultimo januar 2012

Korrigeret udkast dato: August 2012

Ændret udgave godkendt Hindsgavl januar2013

Endelig guideline dato: Juli 2013

Guideline skal revideres seneste dato: efter aftale med Guidelineudvalget

Forkortelser

ARF = Acute Respiratory Failure

ALI = Acute Lung Injury

APRV = Airway Pressure Release Ventilation

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

BiPAP = Bilevel Positive Airway Pressure

BT = Blodtryk

CIPN = Critical Illnes Polyneuropathy

CI = C-index

CNS = Central Nervesystem

CO = Cardiac Output

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

Crs = Compliance – respiratory system

CT = Computertomografi

DO₂ = Delivery O₂

ECMO = Extra Corporal Membran Oxygenening

EELV = End-expiratory Lung Volume

EPAP = Expiratory Positive Airway Pressure

FRC = Functional Residual Capacity

HFO V = High Frequency Oscillatory Ventilation

ICP = Intracranial Pressure

ILA = Interventional Lung Assist

INO = Inhaleret Nitrogenoxid

IPAP = Inspiratory Positive Airway Pressure

ITA = Intensiv Terapi Afsnit

LOS-ICU = Length of Stay Intensive Care Unit

LRM = Lung Recruitment Manouvre

LPV= Lung Protective Ventilation

mmol = milimol

mPaw = mean Pulmonary airway pressure

NDMR = Non-depolarizing Muscle Relaxant

NMB = Neuromuskulære Blokkere

NNT = Number Needed to Treat

p = p-værdi

PC = Pressure Control

PDT = Perkutan Dilatations Trakeostomi

PEEP = Positive End Expiratory Pressure

PGI₂ = Prostacyclin

PSV = Pressure Support Ventilation

P/V = Tryk/Volumen

RCT = Randomized Controlled Trial

RF = Respirationsfrekvens

SBT = Spontaneous Breathing Trial

SIMV = Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

TOF = Train of Four

TT = "Tidlig" Trakeostomi

VAP = Ventilator-associated Pneumonia

VC = Volume Control

VILI = Ventilator Initiated Lung Injury

VT = Tidalvolumen

Anbefalinger

Generelle anbefalinger

1. Lungeprotektiv ventilation

- TV 6ml/kg
- P-plateau ≤ 30 cmH₂O
- RF ≤ 35

2. NIV

- NIV kan benyttes ved ALI og visse patienter med ARDS under intubationsberedskab.

3. Forebyggende strategier

- Sedationsprotokol
- Tidlig og daglig mobilisering
- Væskerestriktion og afvanding, når patienten er kredsløbsstabil
- Forebyggelse af VAP

4. Aftrapning

- Daglig anvendelse af protokollert respiratoraftrapning, herunder stillingtagen til trakeotomi

Specifikke anbefalinger

5. PEEP

- Brug af protokollert indstilling af PEEP
- For ALI
 - PEEP ≤ 10 cmH₂O
- For ARDS
 - Optimér PEEP ≥ 12

6. Lungerekruttering (LRM)

- LRM bør ikke benyttes som rutineprocedure
- LRM kan benyttes ved tidlig ARDS og svær hypoksi

7. Corticosteroider

- Corticosteroider kan ikke anbefales som standard

8. Neuromuskulære blokkere (NMB)

- NMB kan ikke anbefales som standard

9. Epoprostenol (Flolan, PGI₂)

- Epoprostenol kan ikke anbefales som standard

10. Inhaleret nitrogenoxid (iNO)

- iNO kan ikke anbefales som standard

11. Buglejeventilation

- Bør ikke benyttes rutinemæssigt
- Kan forsøges ved svær ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 13,3 \text{ kPa}$)

Avanceret behandling (rescue therapy)

12. High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO V)

- Bør overvejes ved svigt af konventionel behandling (pkt. 1-11)

13. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

- Bør overvejes ved svigt af konventionel behandling (pkt. 1-11). Ring Intensiv AUH-Skejby **7845 1019**

Lungeprotektiv ventilation

Marcela Carlsson

Respiratorbehandling af kritisk syge patienter var oprindeligt en adaptation af mekanisk ventilation under general anæstesi med højt tidalvolumen (10-15 ml/kg), ingen eller lav PEEP og normal pH som terapimål. Ændringer i opfattelsen af overtryksventilationens patofysiologi over de sidste 20 år har medført store ændringer i strategierne for ventilation af kritisk syge patienter i form af **lungeprotektiv ventilation (LPV)**.

Overordnet betyder LPV-behandling med **lavt tidalvolumen (TV), lavt luftvejstryk** og lav FiO_2 .

Princippet i LPV er at nedsætte den skadevoldende effekt af overtryks-ventilation, specielt overstretching af alveolerne. Ud over lavt TV indebærer LPV endvidere lavt plateautryk (≤ 30 cmH₂O).

Der er evidens for at lave tidalvolumina (=6 ml/kg) reducerer mortalitet hos respiratorbehandlede voksne patienter med ARDS (1).

Metaanalyse af seks randomiserede LPV-studier (1297 patienter) viste både reduceret 28-dages mortalitet samt hospitalsmortalitet (2).

De lave tidalvolumina kan medføre, at pCO_2 stiger (= permissiv hyperkapni), hvilket accepteres, medmindre patienten har høj ICP eller udtalt acidose. Hyperkapnisk acidose betragtes som tolereret bivirkning til LPV, mens selvstændigt beskyttende effekt af hyperkapnisk acidose under overtryksventilation fortsat ikke er helt afklaret (3-5).

Lavt TV bør kombineres med adækvat PEEP-niveau (6, 7). Data fra to store studier (LOVS- og EXPRESS-studier) støtter behandling af ARDS med høje PEEP-værdier. PEEP skal indstilles til højeste værdi kompatibel med plateautryk = 28-30 cmH₂O og TV = 6 ml/kg.

Metaanalyse af to ovennævnte studier (8) har konfirmeret, at lavt TV reducerer mortalitet ved ARDS. Højt PEEP reducerer ikke mortalitet ved ARDS, men reducerer behov for rescue terapi som HFO og ECMO.

Det er evidens for, at store TV skal undgås ved lungesygdom samt ved ventilation af raske lunger (9).

Gennemgang af respirator modi (10)

Valg af ventilationsmodus og primær respiratorindstilling er en kompleks problemstilling, der altid kræver individuel vurdering.

Kontrolleret ventilation, hvor respirator overtager hele respirationsarbejdet, er egnet til patienter uden spontan respiration eller til patienter med behandlingskrævende forhøjelse af ICP.

Klassisk inddeles kontrolleret ventilation i **volumenkontrolleret** ventilation (her gives et forudindstillet TV) og **trykkontrolleret** ventilation (her gives luft med et konstant og forudindstillet tryk).

VC (Volume Control) er volumenkontrolleret ventilation. Det ønskede TV foreslås indstillet til 6 ml/kg (1).

VC-ventilation kan udføres i flere modi på forskellige respiratorer på det danske marked.

De fleste VC-modi kan regulere det inspiratoriske flow under inspirationerne, og giver patienten mulighed for at tage større TV end det forudindstillede. Begrænset inspiratorisk flow kan være årsag til at patienten kæmper imod respirator. Det inspiratoriske flow bliver automatisk tilpasset til ændringer i lungernes tilstand og til patientens spontane respiration.

PC (Pressure Control) er trykkontrolleret ventilation. Trykket foreslås indstillet sådan, at det leverede TV = 6 ml/kg samt at trykket er ≤ 30 cmH₂O (1). Ved ændret lungecompliance kan TV med det samme indstillede tryk ændres (mindskes/øges) ganske betydeligt og dermed kan det ønskede TV på 6 ml/kg overskrides.

PC-ventilation kan udføres i flere modi på forskellige respiratorer på det danske marked.

PC-ventilation er tidsstyret skift mellem to trykniveauer, et højere luftvejstryk i inspiration og lavere trykniveau i eksspiration. Patient har oftest mulighed for spontan respiration, som kan foregå på begge trykniveauer, dvs. både under inspiration og eksspiration.

APRV (Airway Pressure Release Ventilation) er tidsstyret skift mellem to trykniveauer fra et højt luftvejstryk i den lange inspiration til et lavt trykniveau i den kortvarige eksspiration. Patient har mulighed for spontan respiration hele tiden. APRV arbejder med optimal rekruttering og stabile, om end høje tryk, i alveolerne.

Volumenkontrolleret ventilation foreslås som 1. valg hos patienter uden spontan respiration pga. evidens for reduceret mortalitet ved lungeprotektiv ventilation med lavt TV (1). Trykkontrolleret ventilation er et acceptabelt alternativ, så længe de leverede TV er stabile (= 6 ml/kg) og hermed lever op til LPV- strategi.

Assisteret (støttet) ventilation er egnet til patienter med insufficient spontan respiration og forudsætter, at patienten selv kan trigge en ventilation. Graden af ventilatorisk støtte varieres via respirator. Assisteret ventilation kan anvendes allerede fra starten af respiratorbehandling.

Assisteret ventilation inddeles i *volumenassisteret* ventilation (her gives et forudindstillet volumenstøtte) og *trykassisteret* ventilation (her gives et forudindstillet trykstøtte).

Assisteret ventilation kan udføres i flere modi på forskellige respiratorer på det danske marked. Et forudindstillet tryk i trykstøttet ventilationsmodus til insufficient spontan respiration foreslås indstillet sådan, at det leverede TV = 6 ml/kg samt at trykket er ≤ 30 cmH₂O.

TV i volumenstøttet ventilationsmodus foreslås indstillet til 6 ml/kg (1). Inspirationsstøtte kan leveres enten regelmæssigt (når trigger-tid overskrides) eller ikke regelmæssigt.

Alle assisterede ventilationsmodi kan indstilles med eller uden garanteret ventilation i form af apnø ventilation

Indikation til respiratorbehandling, valg af ventilationsmodus og primær respiratorindstilling, samt ændringer i respiratorindstillinger skal dokumenteres i journalen.

Opstil behandlingsmål (fx den laveste acceptable SAT O₂ og pH)

Ved justering af respiratorindstillinger foretag helst kun ændring af en parameter af gangen, da evt. årsag til nytilkommen forværring bliver vanskelig at vurdere.

Non Invasiv Ventilation til ARDS/ALI-patienter

Louise Blichfeldt og Marcela Carlsson

Non Invasiv Ventilation (NIV)

Non Invasiv Ventilation kan inddeles i to former: Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), som giver et kontinuerligt positivt luftvejstryk gennem hele respirationscyklus og Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP), der giver et højere positivt luftvejstryk under inspiration og et lavere positivt luftvejstryk under eksspiration. Disse indblæsningstryk kan være tryk- eller volumenbestemte.

Formålet med NIV er som med invasiv mekaniske ventilation at normalisere den pulmonale gasudveksling. Positivt inspiratorisk luftvejstryk nedsætter patientens arbejde under vejrtrækningen ved at øge det transpulmonale tryk. Ved at øge PEEP øges lungernes compliance og derved nedsættes den elastiske load under inspirationen. Derudover øger NIV den funktionelle residuale kapacitet, forbedrer gasudvekslingen og øger oxygeneringen (11).

Fordelen ved NIV vs. invasiv ventilation er, at NIV nedsætter risikoen for nosokomielle infektioner, sænker antibiotika forbruget, og reducerer indlæggelsestiden på intensiv afdelingen samt mortaliteten hos patienter med KOL og kardiogent lungeødem (12).

NIV til ARDS/ALI-patienter

NIV til ARDS/ALI patienter er kontroversielt. Der foreligger ikke mange randomiserede undersøgelser på området og tolkningen af disse undersøgelser er også forskellig.

Der er lavet kohorte-, retrospektive og prospektive studier omkring NIV behandling af ARDS/ALI-patienter. Det er vist, at NIV hos 50 % af de inkluderede patienter, kan forhindre intubation.

Patienterne er udskrevet fra intensivafdelingerne hurtigere, og har en lavere mortalitet (13).

Studierne har også forsøgt at finde forskellige prædiktive faktorer til at identificere svigt af NIV-behandling. APACHE II score $>17^4$ eller SAPS II >34 (13) er tegn på, at patienten ikke kan klare sig med NIV alene. Et studie har vist at en øget respirationsfrekvens >25 en time efter opstart af NIV er dårlig prognostisk faktor (14). Andre har set på $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -rationen, men har ikke opnået samme resultat for, hvor lav den skal være, for at NIV ikke er til gavn for patienten (14-19).

Flere blindede randomiserede studier er ønskede. NIV er en mulighed for visse ARDS-patienter i det tidlige stadie af tilstanden. Opstarten af NIV skal foregå i intensivafdelinger specialiserede i NIV og under intubationsberedskabet. I opstartsfasen skal der være ekstra opmærksomhed på patienten, så der hurtigt kan gribes ind, hvis der sker forringelse i tilstanden.

Hæmodynamisk ustabilitet, shock samt acidose og svær hypoksi er forbundet med svigt af NIV-behandling hos ALI/ARDS-patienter.

Forslag til startindstillingerne af NIV-behandling ved ARDS(18):

BiPAP frem for CPAP.

Start med Inspiratory/Bilevel Positive Airway Pressure (IPAP/EPAP) = 8/4 cm H₂O.

IPAP øges med 2-3 cmH₂O til maksimum af 16-18 cmH₂O med henblik på ekspiratorisk TV = 6 ml/kg og respirationsfrekvens (RF) \leq 30.

EPAP øges med 1-2 cmH₂O til maksimum af 8 cmH₂O med henblik på Sat. O₂ \geq 92% med den lavest mulige FiO₂.

Pt. skal observeres tæt (RF, pH, PaO₂/FiO₂- ratio).

Vurder effekten af NIV-behandling (bedret gasudveksling og PaO₂/FiO₂-ratio, faldende RF).

Intubation ved manglende effekt.

Forebyggende strategier

Anders Perner

Anbefalinger

- Afdelingsprotokol, der begrænser sedation (20, 21)
- Daglig vækning og vurdering af muligheden for ekstubation (22, 23)
- Daglig bevægelsestræning (passiv og aktiv) og mobilisering ved fysioterapeut, hvis patienten er kredsløbs- og respiratorisk stabil (24)
- Væskerestriktion og afvanding, når patienten er kredsløbsstabil (25)

Baggrund

Det er et selvstændigt mål at reducere den tid, patienten respiratorbehandles. De forebyggende tiltag skal derfor centreres om, at afkorte den tid patienten er endotrakealt intuberet. Der er flere interventioner, som har vist at kunne reducere tiden i respirator for voksne intensivpatienter.

De øvrige forebyggende tiltag består i at reducere risikoen for VAP, mens patienten er intuberet. Disse interventioner begrænser kontaminationen af respiratorslanger, tube og oropharynx ved fysiske eller kemiske metoder. Der er talrige sådanne tiltag, som har vist at nedsætte forekomsten af VAP, men samlet har ingen af dem vist at reducere tiden i respirator eller på intensivafdelingen eller mortaliteten. I praksis betyder dette, at der generelt ikke skal forventes forbedret resultat ved indførelsen af en eller flere af disse interventioner. Omvendt kan en afdeling med meget høj forekomst af VAP forsøge et af disse tiltag under pågående monitorering af VAP-forekomst og tiden i respirator og på intensivafdeling. I så fald skal interventionen være sikker at anvende og ikke ressourcekrævende

Formål

At øge antallet af respiratorfrie dage.

Indikation

Alle intuberede patienter med ALI/ARDS

Kontraindikationer

Ved ustabile patienter skal hver enkelt intervention overvejes før gennemførelse.

Praktisk udførelse

Gennemførelse af anbefalinger præsenteret først i kapitlet

Derudover findes grundlæggende tiltag, som bør udføres, selvom det ikke er vist, at de bedrer patient-centrerede effektmål.

Grundlæggende simple tiltag mod VAP

- God håndhygiejne
- Anvendelse af barrierer: Handsker, forklæder mv.

- Kontrol af cuff-tryk
- Elevation af hovedgærdet > 15 ° (26)
- Undgå accidentiel ekstubation

Supplerende tiltag, som kan forsøges ved dokumenteret høj forekomst af VAP

- Oral Klorhexidin. Reducerer ikke tiden i respirator eller på intensiv. Billig behandling, men risiko for allergi, som dog må antages at være lav
- Oropasta med antibiotika i kombination fx tobramycin, colistin og amphotericin B til alle patienter, der forventes at være intuberet > 48 t. Reducerer hverken forekomsten af VAP, tiden i respirator eller på intensiv, men potentielt 28-dags mortalitet. Dyr behandling med risiko for resistensudvikling (27-29)
- Topisk antibiotika i ventriklen (fx tobramycin, colistin og amfotericin B) i kombination med i.v. antibiotika (cefotaxim i 4 d) til alle patienter, der forventes at være intuberet > 48 t. Reducerer forekomsten af VAP og potentielt 28-dags mortalitet. Der er formodentlig ikke effekt på tiden i respirator eller på ITA. Dyr behandling med risiko for resistensudvikling (28-30)
- Subglottisk sekret sugning via special tube. Reducerer forekomsten af VAP blandt patienter, der forventes at være intuberet > 72 t. Der er kun få studier, der angiver effekten på tiden i respirator eller på intensiv, og det bedste af disse viser ingen effekt (31)
- Sølvdækket endotrakeal tube til alle patienter, der forventes at være intuberet > 24 timer. Reducerer forekomsten af VAP, men ikke tiden i respirator eller på intensiv. Antageligt dyr behandling (32)

Aftrapning

Klaus Tjelle, Mirjana Cvetkovic og Anne Lindhardt

Anbefaling

Daglig anvendelse af protokolleret respiratoraftrapning herunder stillingtagen til trakeostomi.

Baggrund

Varigheden af intubation og respiratorbehandling hos intensivpatienter er af afgørende betydning for outcome. Det er essentielt, at respiratoraftrapning påbegyndes så snart patientens respirationsinsufficiens er bedret i en sådan grad, at det skønnes muligt.

Varigheden af den mekaniske ventilation plus aftrapningen, bivirkninger til respiratorbehandling, mortalitet, indlæggelsestid på intensiv/hospitalet og omkostninger er alle faktorer, der påvirkes af effektiviteten af den iværksatte respiratoraftrapning.

Groft anslået klarer 20 % af mekanisk ventilerede patienter ikke deres første aftrapnings forsøg (33) og selve respiratoraftrapningsprocessen er estimeret til at vare op imod 42 % af den samlede respiratortid (6).

Følgende interventioner har vist sig at afkorte varigheden af respiratorbehandling:

- Protokolleret respiratoraftrapning (23, 34-37)
 - Faste kriterier for, hvornår patienten er klar til aftrapning
 - Guidelines for reduktion i respiratorstøtte
 - Faste kriterier for ekstubation
- Automatiseret respiratoraftrapning (35)
- Kombineret sedations- og respiratoraftrapningsprotokol (23, 34) herunder daglig vækning og vurdering af mulighed for ekstubation
- Afdelingsprotokol der begrænser sedation
- Protokol for afvanding og væskerestriktion efter initial kredsløbsstabilisering
- Daglig bevægelsestræning (passiv og aktiv) og mobilisering ved fysioterapeut når patienten er kredsløbs- og respiratorisk stabil
- Trakeotomi hos udvalgte patienter (38-48)
- NIV hos udvalgte patienter (49-55)

Protokolleret respiratoraftrapning

Man kan inddele aftrapningsprocessen i 3 trin

1. Test af om patienten er klar til aftrapning (aftrapningsparathed)
2. Aftrapning/reduktion i den ventilatoriske støtte
3. Stillingtagen til ekstubation

Ad 1)

Aftrapningsparathed: Før selve respiratoraftrapningen kan påbegyndes, er det vigtigt at afklare hvilke patienter der er klar til respiratoraftrapning.

Den almindelige subjektive vurdering, fra selv den erfarne kliniker, har tendens til at underestimere patienternes mulighed for aftrapning (56, 57). Derfor er der på konsensus konference-niveau udviklet en række objektive kliniske kriterier til vurdering af den enkelte patients parathed (Grade B) (37).

Tabel 1: Aftrapningsparathed

1.	Årsagen til det respiratoriske svigt er bedret
2.	PaO ₂ / FiO ₂ > 150 (> 120 hos patienter med kronisk hypoksi – fx COPD) ELLER SpO ₂ > 90 % ved FiO ₂ < 40 og PEEP <5 cm H ₂ O
3.	pH > 7,25
4.	Stabil hæmodynamik (ingen eller sparsom behov for vasopressorer)
5.	Patienten kan trigge respiratoren
-	Tillægskriterier
1.	Hæmoglobin > 5 mmol/l
2.	Kernetemperatur < 38.5° C
3.	Patienten vågen, "alert" eller nem vækbar – GCS >8

Selv under anvendelse af disse kriterier er der op til 30 % af de patienter, der ikke opfylder disse kriterier, som kan aftrappes succesfuldt fra respiratoren (37). Faren ved at påbegynde respiratoraftrapning for hurtigt er udvikling af kardiovaskulær instabilitet, respiratorisk udtrætning og psykisk stress.

Ad 2)

Aftrapning: Det er vist gentagne gange, at aftrapningen bør foregå efter en struktureret protokol for reduktion i den ventilatoriske støtte (Grade A) (37).

Brugen af aftrapningsprotokoller reducerer den samlede respiratortid med 25 % (23, 34, 37), varigheden af aftrapningen med 78 % (23, 34, 37) og LOS-ICU med 10 % (23, 34).

En randomiseret undersøgelse har vist nedsat mortalitet (NNT 7) ved brug af kombineret sedations- og respiratoraftrapningsprotokol (23). Hospitalsindlæggelsestid, omkostningerne eller risiko for reintubation er ikke reduceret ved brug af respiratoraftrapnings-protokoller (23, 34).

Flere forskellige aftrapningsteknikker er beskrevet i litteraturen, og inkluderer bl.a. Pressure-Support Ventilation (PSV), Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV) og Spontaneous Breathing Trial (SBT). Sidst nævnte er den ældste, hyppigste og bedst beskrevet teknik (8). Omvendt er PSV nok den hyppigst anvendte teknik i Danmark. Automatiserede computer protokoller så som SmartCare, er muligvis yderligere effektive og vinder derfor øget udbredelse i klinikken.

SBT Bruges både som metode til at vurdere, hvorvidt patienten er ekstubationsklar og som en regulær udtrapningsteknik. Desværre er litteraturen præget af en stor mangfoldighed i relation til udførelsen af SBT, både mht. metode og respiratorindstillinger. Således er der ikke evidens for at anbefale den ene metode frem for den anden. Tidsperspektivet har dog været undersøgt af flere, og peger i retning af at 30 minutters SBT er ligeså effektivt som 120 minutters SBT (57). Således er ekstubations- og reintubationsraten ens mellem de to grupper, ligesom mortaliteten og LOS-ICU heller ikke synes at afvige.

Kriterierne for om SBT tolereres er anført i nedenstående tabel:

Tabel 2:

Objektive mål for succes	Gas udveksling: SpO ₂ > 85, pO ₂ > 8 kPa, pH > 7,32, pCO ₂ stigning < 1 kPa
	Hæmodynamik: HR < 120-140, HR-ændring < 20 %, Systolisk BT < 180-200 mmHg og > 90 mmHg, BT-ændring < 20 %
	Respiration: Stabilt mønster, RF < 30-35 RF-ændring < 50 %
Subjektive mål for intolerans	Ændringer i mentalstatus: Somnolens, coma, angst, agitation
	Discomfort
	Svedudbrud
	Tegn på øget respiratorisk arbejde: Paradox-respiration og brug af accessoriske muskler

Ad 3)

Ekstubation: Kan overvejes hos alle patienter, der succesfuldt er blevet trappet ud af behovet for ventilatorisk støtte. Hvis en patient tolererer SBT i en periode på en halv til to timer, er der mellem 76 % - 89 % chance for succesfuld afslutning af respiratorbehandlingen (Grade C) (37).

Før selve ekstubationen skal patientens luftveje vurderes med henblik på evnen til at forsvare luftvejen (cerebral tilstand), hostekraft, og mængden af sekret. Hostekraft og sekretmængde er begge faktorer med væsentlig individuel og synergistisk indflydelse på risikoen for reintubation (Grade C)(57).

Automatiseret respiratoraftrapning (fx SmartCare)

I håbet om at optimere udtrapningsprocessen yderligere, er denne forsøgt gjort fuldautomatisk. Data er endnu ikke entydige og resultatet af en Cochrane-oversigt afventes. Et enkelt prospektivt studie fandt signifikant kortere aftrapningstid i SmartCare gruppen sammenlignet med den almindelige protokolliseret weaning, nemlig 2,6 time vs. 4,5 time (58), mens et randomiseret pilot studie ikke fandt nogen forskel mellem de to grupper, når udtrapningen blev foretaget af en intensivsygeplejerske på en afdeling med 1:1 sygeplejerske/patient ratio (38).

Kombination af sedations- og respiratoraftrapningsprotokol

Der er vedvarende fokus på effekten af lavt sedationsniveau og daglige vækning af respiratorbehandlede patienter. Et stort nyere RCT fra 2008 (23) viser, at kombinationen af daglig vækning og protokolleret respiratoraftrapning bedrer outcome (respiratortid, LOS-ICU og mortalitet) for patienter i respirator.

Der henvises i øvrigt til DASAIM's retningslinier, februar 2011, "Sedationsstrategi" for intensiv terapi.

Trakeostomi som redskab for respirator aftrapning

Perkutan dilatations trakeostomi (PDT) udføres i stigende grad hos kritisk syge patienter med behov for længerevarende mekanisk ventilation, når vanskelig respirator aftrapning forventes.

Trakeostomi er associeret med nedsat mortalitet på intensiv og hospitalet (58). Trakeostomi har flere fordele frem for translaryngeal intubation. Modstanden i luftvejene er mindre (39), oral-labial ulcerationer og ventilator-associeret pneumoni (VAP) rate er mindre (40) og patient komfort er større (41). Desuden forkorter trakeostomi varighed af respiratoraftrapning, og er anbefalet ved behov for længerevarende ventilation (42).

Selvom tidligere undersøgelser har vist, at PDT er en sikker bedside-teknik (43, 44), er der stadig diskussion om optimal timing og en præcis definition af begrebet "tidlig" trakeostomi (TT) mangler. Indtil nu, er der kun en undersøgelse, som viser markant bedre overlevelse efter TT (40). En efterfølgende metaanalyse kunne ikke påvise nedsat dødelighed, når TT blev foretaget (45). TT versus sen trakeostomi har ikke vist forskel i forhold til VAP-incidens hos intensivpatienter (46). Det seneste store retrospektive studie (47) har vist fordele ved at udføre TT hos patienter, hvor tidlig respirator aftrapning ikke er muligt.

Under dette afsnit henvises til DASAİM's retningslinier, december 2010, for Percutan dilatationstrakeotomi hos intensiv patienter, hvor der konkluderes:

- Der er ikke evidens for at anbefale tidlig versus sen trakeotomi.
- Det optimale tidspunkt for trakeotomi på intensivpatienter med langvarigt behov for mekanisk ventilation må bestemmes individuelt ud fra en samlet klinisk vurdering

Non Invasiv Ventilation (NIV) som redskab for respiratoraftrapning

Der er modstridende anbefalinger vedrørende NIV som redskab til respirator aftrapning.

På International Consensus Conference 2001 blev det anbefalet, at kortere respiratoraftrapning og undgåelse af re-intubation bør være det primære effektmål, når NIV er indiceret til patienter ved mislykket respiratoraftrapningsforsøg (48).

Men den seneste stor undersøgelse (49) har ikke kunnet påvise, at NIV kunne påvirke reintubations-raten eller har indflydelse på mortaliteten hos patienter efter mislykket respiratoraftrapningsforsøg.

Overbelastning af respiratoriske muskler er en af de vigtigste faktorer, der forsinker respiratoraftrapning hos patienter med svigtende SBT (50, 51). Tidlig brug af NIV er formodentlig lige så effektiv som invasiv ventilation til at reducere respirationsmusklerne belastning, hvilket støtter anvendelse af NIV til respiratoraftrapning (52).

Lavere forekomst af pneumoni og højere 90-dages overlevelse har vist positiv effekt af NIV hos KOL-patienter med hyperkapnisk svigt uden SBT (53).

En anden stor randomiseret undersøgelse har vist reduktion i varigheden af ventilation, LOS på intensiv, behov for trakeostomi, forekomst af pneumoni og septisk shock, samt 90 dages dødelighed i NIV-gruppen (54).

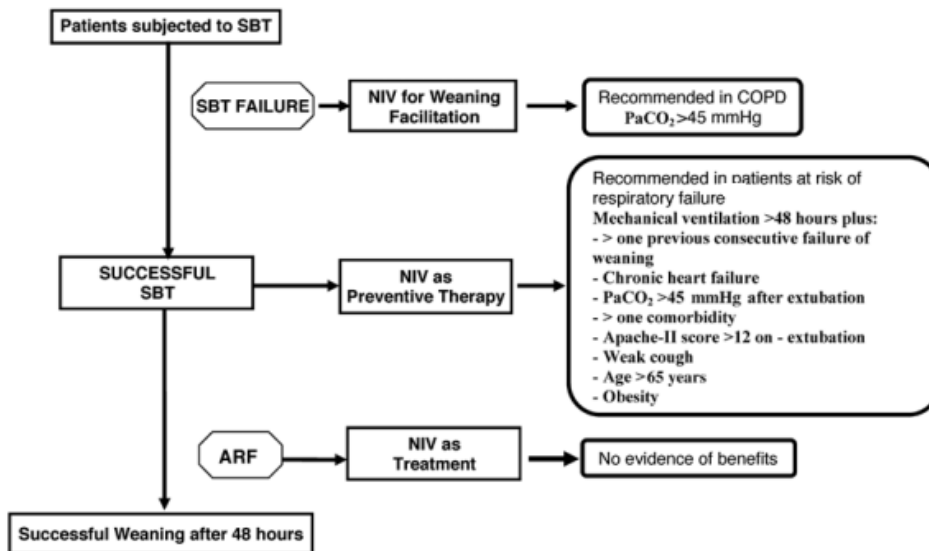
Andre mindre randomiserede forsøg har ikke kunnet vise den samme effekt af NIV hos patienter med KOL og hyperkapni.

En nylig metaanalyse (55), omfattende 530 patienter, rekrutteret i 12 publikationer, viser at respiratoraftrapning med NIV behandling, sammenlignet med respiratoraftrapning med invasiv ventilation efter SBT-svigt, er forbundet med nedsat dødelighed, incidens af VAP, LOS på intensiv og hospitalet, og den samlede varighed af mekanisk ventilation.

I følge metaanalysen kan NIV bruges med fordel til respirator aftrapning hos patienter med KOL og/eller hyperkapni.

Flere undersøgelser henviser til skematisk fremstilling af NIV anvendelse i de forskellige respirator aftrapnings faser (Figur 2) og fremhæver behovet for fremtidige randomiserede undersøgelser af en potentiel fordel for NIV respirator aftrapning hos patienter uden kroniske lungesygdomme

Figur 2



SBT: Spontaneous Breathing Trial; ARF: Acute Respiratory Failure

Praktisk tilgang

Vi anbefaler i forlængelse af ovennævnte gennemgang følgende:

- Respiratoraftrapning bør påbegyndes hurtigst muligt. Man bør anvende en række objektive kriterier til vurdering af patientens parathed til aftrapning. Et forslag til objektive kriterier er anført i tabel 1
- Respiratoraftrapningen bør foregå efter en protokol, med daglig SBT og samtidig brug af sedationsprotokol
- Hvis SBT tolereres i 30 minutter med acceptabel gasudveksling, hæmodynamisk stabilitet og subjektiv komfort uden tegn til respiratorisk distress (jf. tabel 2), bør ophør af respiratorbehandling nøje overvejes.

- Hvis SBT ikke tolereres, bør årsagen til dette udredes nærmere, og når reversible årsager er fjernet, bør fornyet SBT forsøges (ud fra kriterier i tabel 1) og gentages én gang dagligt.
- Patienter, der ikke har tolereret SBT skal ventileres på en komfortabel og ikke-udtrættende modus, indtil patienten vurderes klar til fornyet SBT.
- Ekstubation bør forudgås af en evaluering af patientens evne til at forsvare sine luftveje samt en vurdering af patientens hostekraft og sekretmængde.
- Trakeotomi forkorter varighed af respirator aftrapning, og er anbefalet ved behov for langvarig mekanisk ventilation
- Der er ikke evidens for at anbefale tidlig versus sen trakeotomi.
- NIV kan anvendes med fordel til respirator aftrapning hos patienter med COPD og/eller hyperkapni
- Behovet for NIV skal bestemmes individuelt ud fra en samlet klinisk vurdering

PEEP

Jesper Brøndum og Jonas Nielsen

Anbefaling

ALI

- PEEP < 10 cmH₂O (7)

eller

- PEEP indstillet efter FiO₂ svarende til gitter i reference (59) – figur 3 . *se sidst i kapitlet.*

ARDS

- Til behandling af ARDS (PaO₂/FiO₂ ≤ 26 kPa) anbefales et højt PEEP niveau > 12 cmH₂O i kombination med lungeprotektiv ventilation

- PEEP øges til plateautryk 28-30 (7)

eller

- PEEP + lungerekuttering sættes efter PEEP/FiO₂ gitter i interventionsarmen af reference (6) – figur 4. *se sidst i kapitlet.*

eller

- PEEP indstilles + 2 cmH₂O højere end lower inflection point på P/V-kurven (60)

PEEP kan tillige indstilles ved titrering efter lungerekuttering – se kapitel 6.

Baggrund

Ashbaugh et al. (61) anerkendte allerede i 1967 effekten af PEEP til patienter med ARDS: "Ventilation without PEEP results in immediate hypoxemia". Suter et al (62) foreslog senere at det optimale PEEP kunne findes ud fra lungecompliance og hæmodynamisk påvirkning og således balancere den positive effekt i form af optimal rekruttering med mindst mulig hæmodynamiske bivirkninger.

Der findes aktuelt ingen standard for indstilling af PEEP. De fleste større studier, der benytter lungeprotektive ventilationsregimer for tidalvolumen og plateautryk anbefaler dog, at PEEP kan øges til der er effekt på enten oxygeneringen med SAT > 88-95 eller bedring i PaO₂/FiO₂ (63).

PEEP til ARDS – høj vs. lav PEEP

Akkumulerede data fra tre randomiserede kliniske studier (6, 7, 64) er for nylig publiceret i en metaanalyse (63) hvor effekten af højt alternativt lavt PEEP-niveau blev vurderet i forhold til forskellige kliniske og fysiologiske outcome-mål i patienter med ALI/ARDS. I en subgruppe analyse af ARDS-patienter fandt man reduceret hospitals- og intensivmortalitet i gruppen behandlet med højt PEEP niveau. Indenfor den første måned øges antallet af dage med selvstændig respiration (ikke-mekanisk assisteret) i gruppen som modtager behandling med højt PEEP i forhold til lav PEEP-gruppen. Disse resultater støttes af yderligere tre randomiserede kliniske studier, hvor behandling med et højt PEEP-niveau indgik som en del af et lungeprotektivt ventilationsregime. Her fandt man i gruppen med lungeprotektiv behandling en øgning af ventilatorfri dage, samt nedsat intensiv- og hospitalsmortalitet (60, 65, 66).

De fysiologiske parametre relateret til oxygeneringen forbedres ligeledes i gruppen, der fik høj PEEP (reduceret FiO₂ på dag 1,3 og 7, samt øget PaO₂ på dag 1 og 3), hvilket delvist kan forklare, hvorfor antallet af 'rescue maneuvers' institueret på grund svær hypoksi er lavere i gruppen behandlet med højt PEEP.

Formål

Fysiologiske effekter af PEEP

Effekten af PEEP er en øgning af lungevolumen ved at forhindre kollaps i den expiratoriske fase. Højere PEEP kan desuden, i nogle tilfælde, rekruttere atelektaser og forbedre perfusion/ventilation match (67).

På trods af at lungeprotektiv ventilation med lave tidalvolumina og begrænset inspiratorisk tryk har vist sig hensigtsmæssigt til at forebygge respirator induceret lungeskade hos ARDS patienter (68), er der vist en gavnlig effekt af lungeprotektiv ventilation med høj PEEP (63). Mekanismen bag dette tilsyneladende paradoks formodes at være at et højt PEEP niveau, der øger EELV over closing capacity, kan forebygge respiratorsynkron alveolær kollaps og derved rekruttere flest mulige lungeafsnit. Dette øger den funktionelle alveolære overflade over hvilken gasudvekslingen foregår og oxygeneringsevnen bedres. Ved at undgå cyklisk alveolær kollaps nedsættes den respiratorassocierede lungeskade, der er forbundet med at ventilerer en atelektatisk og ødematøs lunge.

Indikation

PEEP er indiceret hos alle patienter med ALI/ARDS.

Kontraindikationer

Der er ingen endelige kontraindikationer mod brug af PEEP.

Der kan ved indstilling af PEEP tages hensyn til bivirkningerne ved PEEP:

Pneumothorax: Tidlig behandling af ARDS-patienter med højt PEEP kan muligvis øge antallet af behandlingskrævende pneumothorax (8,4 % vs. 6,8 %; RR = 1,25; p = 0,13). Denne forskel ser dog ikke ud til at have indflydelse på mortaliteten efter PEEP-induceret pneumothorax (4,3 % vs. 3,7 %; RR = 1,20; p = 0,39) (63).

Nedsat CO: Med øget intrathorakaltryk er der risiko for nedsat venøst tilbageløb og nedsat tømning i højre ventrikel og herved nedsat CO. Dette akutte cor pulmonale har vist sig i op mod 25 % af ARDS patienter (69). Hos normovolæme ARDS-patienter, behandlet med henholdsvis højt og lavt PEEP niveau, er der ikke fundet forskel i behovet for vasopressor-behandling (63).

Praktisk tilgang

Indstilling af PEEP

Nedenstående er en kort gennemgang af de mest brugte samt enkelte nye metoder, som muligvis i fremtiden vil kunne hjælpe klinikerne med at finde balancen mellem rekruttering og overdistension.

CT

CT af thorax er guldstandard for vurdering af mængden af kollaberet lungevæv og derfor også mængden af rekrutteret lungevæv ved PEEP-ændringer. Da det tillige er muligt at vurdere mængden af hyperinflation kan CT af lungerne skelne mellem rekruttering og overdistension. CT giver desuden mulighed for at vurdere regionale forandringer ved ændringer i PEEP. Der findes ikke større studier, der har vurderet effekten af PEEP indstillet efter forandringer i CT af thorax (70).

Oxygenering (SAT O₂, PaO₂/FiO₂)

Flere store studier fra ARDS-net har anvendt en skala, hvor PEEP er blevet indstillet efter den FiO₂, der har været nødvendig for at opretholde en SAT O₂ på 88-95 % (6, 59, 64). Denne metode har den fordel at PEEP indstilles efter effekt på det umiddelbare endemål, nemlig en forbedring af SAT O₂ eller PaO₂/FiO₂-ratio. Metoden øger dog risikoen for hyperinflation af normale alveoli, da den ikke tager hensyn til lungens elastiske forhold. Hyperinflation kan medføre nedsat CO, hvorfor en bedret PaO₂ ikke nødvendigvis fører til bedret DO₂. Der findes ingen større undersøgelser, der viser at denne model for indstilling af PEEP bedrer patienternes prognose.

Plateautryk

I et studie af Mercat et al. (7) på ALI/ARDS-patienter blev PEEP indstillet i interventionsgruppen efter et plateautryk på 28-30 cm H₂O. Denne metode udnytter det størst mulige potentiale for PEEP inden for et acceptabelt niveau af intrapulmonalt tryk. Denne metode udelukker dog heller ikke betydelig overdension (67). Studiet viste trend mod bedre outcome hos subgruppen af patienter med ARDS i forhold til kontrolgruppen, der fik PEEP på 5-9 cmH₂O.

Øsophagustryk

Trykket i øsophagus måles som surrogat for trykket i pleura. Talmor et al. (71) viste, at man kan indstille PEEP efter et positivt transpulmonalt tryk (luftvejstryk-øsofagustryk) således at endeekspiratorisk kollaps af alveoler kan forebygges. Kontrolgruppen blev ventileret med lungeprotektiv ventilation og studiet viste, at der kunne gives højere PEEP (18 vs. 12 cm H₂O) i interventionsarmen med bedret PaO₂/FiO₂. Der var ingen forskel i mortalitet.

Tryk-volumen kurve (lower inflection point)

Villar et al. (60) undersøgte en metode hvor PEEP blev indstillet 2 cmH₂O over lower inflection point på den inspiratoriske del af P/V kurven. Studiet viste lavere mortalitet og højere PEEP i interventionsgruppen. Kontrolgruppen blev dog ikke ventileret med lungeprotektiv ventilation.

Compliance

I 1975 viste Suter et al. (62) at statisk compliance (Crs) kan bruges til at indstille optimal PEEP med bedst mulig hæmodynamik såvel som oxygenation. Gattinoni et al. (72) fandt dog ingen direkte sammenhæng mellem rekrutteret lungevæv ved CT af thorax og ændring i compliance, muligvis fordi den medfølgende overdension modvirkede den bedring i Crs som rekruttering af kollaberede lungeafsnit affødte.

En variant af Crs er **stress index**, hvor formen – konveks eller konkav - på tids/trykkurven under inspiration afspejler om compliance bedres eller forværres gennem en tidalinspiration. En bedret compliance afspejler rekruttering, mens aftagende compliance afspejler distension. Grasso et al. (18) viste at stress index kunne bruges til at vurdere om der primært pågår rekruttering eller distension af lungevæv under tidalventilation.

UL, EIT

Thorakal impedans (EIT) og ultralyd (UL) giver mulighed for at vurdere regionale ændringer i ventilation (73, 74). Metoderne er vurderet på fysiologiske parametre, men der findes ingen større randomiserede studier, hvor metoderne er undersøgt med prognostiske endemål.

FRC/EELV

End-ekspiratorisk lungevolumen (EELV) har været brugt til at undersøge effekten af PEEP (75). Denne metode kan ikke skelne mellem overdension og rekruttering. Målingen af EELV giver dog

potentielt mulighed for at undersøge potentielt skadelige luftvejstryk og volumina gennem beregning af stress og strain (76).

Rekrutterbarhed

Gattinoni et al. (68) undersøgte hvilke bedside-parametre, der var mest sensitive mht. til vurdering af rekrutterbart lungevæv:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ved 5 cmH₂O PEEP < 150 mmHg,
- fald i alveolar-deadspace og stigning i compliance ved øgning af PEEP fra 5 til 15 cm H₂O

- og fandt positiv og negativ prædiktionsværdi på hhv. 81 % og 79 % ved at kombinere ovenstående parametre.

(for bedside-beregning af deadspace og compliance se evt. elektronisk supplement til reference (72)).

Figur 3

FiO2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24

Maximum Plateautryk 30 cmH2O; minimum MAP 60 mmHg. - ved overskridning af disse grænser skal PEEP sænkes.

Mål: SAT 88-95, pH>7.30 og RF<35

fra ARDSnet.org

Figur 4

FiO2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24

Maximum Plateautryk 30 cmH2O; minimum MAP 60 mmHg. - ved overskridning af disse grænser skal PEEP sænkes.

Mål: SAT 88-95, pH>7.30 og RF<35

Fra LOVSstudiet (ref 6.)

Lungerekruttering

Pia Lawson-Smith og Jonas Nielsen

Anbefaling

- Lungerekruttering anbefales som procedure til stabile ARDS-patienter i den tidlige fase og til svært hypoksiske ARDS-patienter
- Det anbefales at anvende LRM med pågående ventilation og trinvis sænkning i PEEP
- LRM kan ikke anbefales som rutineprocedure

Baggrund

Brugen af lungerekruttering til patienter med atelektaser har givetvis været brugt bedside mange årtier tilbage. Den konceptuelle brug af lungerekruttering til ARDS tilskrives ofte Lachmanns editorial – "open the lung and keep the lung open" (77).

De tidligste beskrevne lungerekrutteringsmanøvrer (LRM) hos respiratorpatienter med ALI/ARDS bestod i at øge tidalvolumen eller PEEP i en eller flere respirationer. Et studie fra 1999 (78) viste at 3 konsekutive inspirationer pr. min. med et peaktryk på 45 cm H₂O hos 10 ARDS patienter resulterede i øget oxygenering, lavere lungemodstand og øget funktionel lungeresidual-kapacitet. Senere studier har vist, at et inspiratorisk peaktryk over 28-30 cm H₂O øger risikoen for barotraumer på lungerne (79, 80).

Den hyppigst undersøgt LRM er vedvarende inflation, hvor et øget luftvejstryk holdes i en given tid. En hyppig kombination er et luftvejstryk på 40 cm H₂O i 40 sekunder (6, 81, 82). Interaktionen mellem tryk og tid er kritisk for effekt og tolerance af LRM. Derfor forsøgte nogle forskere at introducere det forlængede suk, som kombinerer lav tidalvolumen, trinvis øgning af PEEP og forlænget eksspiration (83). Det forlængede suk resulterede i bedre oxygenering og større lungevolumen end vedvarende inflation med 40 cm H₂O i 40 sekunder (84, 85).

En metaanalyse af studier omkring LRM hos ALI/ARDS-patienter konkluderer, at LRM hverken anbefales eller frarådes (86). Det konkluderes, at brugen af LRM kan overvejes hos de mest hypoksiske patienter som en livsreddende procedure. I et review af Hodgson et al. frarådes LRM som rutineprocedure hos stabile ARDS-patienter (87). Andre studier derimod anbefaler, at LRM bruges i den tidlige fase af ARDS, når patienten er hæmodynamisk stabil (81, 88).

Udover den tidlige fase af ARDS og hos svært hypoksiske ARDS patienter, hvor LRM kan bruges for at sikre en god oxygenation, så kan LRM anvendes efter trakealsugning (89), eller når patienten har været disconnected fra respiratoren. Nogle forfattere har desuden anbefalet at anvende LRM forud for øgning af PEEP hos patienter med høj PEEP og ARDS eller hos patienter, hvor øgning af PEEP medfører plateautryk over 30 cm H₂O (90).

Konklusionen er, at 3 randomiserede kontrollerede studier ikke har vist en positiv effekt af rutinemæssig LRM på oxygenationen (91-93), der er risiko for baro-traumer (94), og der er en stor varians i oxygenerings-respons hos patienterne (81, 91, 95).

Formål

To effekter af LRM er ofte ønskelig

- Bedret oxygenering gennem rekruttering af ateletatisk lunge og derved mindsket intrapulmonal shunt og deadspace.
- Bedre compliance og derved nedsat plateau og/eller driving pressure med nedsat risiko for VILI.

Der er i flere studier fundet effekt på mortalitet ved at lave lungeprotektiv ventilation indeholdende LRM-ventilation på patienter med ALI/ARDS (6, 66). En Cochrane-analyse på RCT af LRM kunne dog ikke finde en samlet positiv effekt af LRM alene (87). Cochrane-analysen er påvirket af forskellige LRM-metoder, varighed og rekrutteringstryk. En ekspertkommentar konkluderer således: "Analysen udelukker således ikke effekt på patienter med ARDS som responderer på LRM" (Anders Larsson, ESICM systemic review group).

Indikation

LRM er indiceret hos hypoksiske patienter med rekrutterbart lungevæv.

Der er lavet flere studier, hvor man har forsøgt at identificere de patienter, som kan have effekt af LRM. Gattinoni et al. (72) fandt at gruppen af responders var karakteriseret ved tungere lunger, øget mortalitet og nedsat PaO₂/FiO₂-ratio. I et senere studie fandt Gattinoni et al. (68), på baggrund af det førnævnte studie, at man fik den bedste sensibilitet og prediktivitet, hvis patienterne reagerede på øgning i PEEP fra 5 til 15 cmH₂O for ud for lungerekrutteringen. Grasso et al. (81) fandt at patienter med tidlig ARDS responderede bedre end patienter med sen ARDS.

Kontraindikation

- Patienter med udræneret pneumothorax og nylig lungeoperation bør ikke rekrutteres

Det anbefales desuden

1. At patienten stabiliseres hæmodynamisk forud for LRM, massiv volumenload bør dog undgås af hensyn til risikoen for yderligere lungeødem

Bivirkninger på lungeparenkymet

På grund af de høje transpulmonale tryk, under lungerekutteringsmanøvren, er der øget risiko for både volumenrelaterede traumer og trykrelaterede traumer i lungevævet. Klinisk erkendes oftest pneumothorax, men skader på lungevævet på overgangen mellem åbne og lukkede lungeafsnit forekommer også. Hyppigheden af pneumothorax varierer formentlig med metode af LRM og patientgrundlag og beskrives som sjælden (93). I en nylig Cochrane-analyse fandtes ingen øgede forekomster af pneumothorax i gruppen af patienter, der havde fået foretaget LRM (87).

Hæmodynamiske bivirkninger

- Nedsat tilbageløb til højre atrium grundet nedsat trykgradient med øget tryk i højre atrium
- Kompression af vena cava intrathorakalt grundet øget transversalt tryk. Herved introduceres en modstand for det venøse tilbageløb. Dette ses primært ved hypovolæmi og kan mindskes ved at stabilisere hæmodynamikken forud for LRM (69).
- Øget outflow impedans for højre ventrikel og herved nedsat slagvolumen. Ved bevaret tilbageløb, men nedsat CO som følge af lungemodstand, vil der komme et sideskift af interventikulær septum, som prominere ind i venstre ventrikel, og der opstår en diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel (69).

I de første sekunder af en LRM vil man typisk se øget slagvolumen grundet tømning af lungekredsløbet i venstre ventrikel, og den hæmodynamiske effekt af LRM er derfor tidsafhængig og bliver typisk manifesteret efter mere end 10 sekunders rekrutteringsmanøvre.

Den hæmodynamiske påvirkning er mest udtalt ved den såkaldte sustained pressure-teknik og rekrutteringsmetoder med pågående ventilation har væsentlig mindre hæmodynamisk påvirkning (83, 96). Effekten på hæmodynamiken er ofte kortvarig (87), men kan forværres ved hypovolæmi. Et enkelt større RCT afbrød LRM efter 79 patienter med 3 tilfælde af hæmodynamisk kollaps (59).

Praktisk vejledning

Der findes, i litteraturen, en lang række metoder beskrevet til rekruttering af atelektatiske lunger. Ideelt bør patienter, der rekrutteres være dybt sederede og i nogle tilfælde relakserede. Ved rekruttering grundet hypoksi bør PEEP være højere efter LRM end før. Ved rekruttering efter sugning eller disconnection kan man bevare det PEEP, der var optimalt før proceduren. Dekremantal PEEP, som foreslået i den første metode, er ikke testet i nogle af de store randomiserede studier, men giver mening fysiologisk, og var også en del det oprindelige koncept beskrevet af Lachmann (77).

Metode 1

Herunder først beskrevet en rekrutteringsmetode baseret på den aktuelle litteratur og fysiologiske forhold. Forfatteren er professor ved Harvard Medical School (88).

- PC med plateau 40 cmH₂O FiO₂ 1,0 og PEEP 20 cmH₂O til stabil compliance er opnået efter 3-5 minutter med et peaktryk på 40 cmH₂O. RF og I:E uændret i forhold til patientens respirator indstillinger
- Herefter ventileres på VC (til vurdering af Crs - breath-to-breath) med LPV og PEEP reduceres med 2 cmH₂O ad gangen indtil compliance begynder at falde
- Efter 20 til 30 minutter evalueres LRM. Har patienten fortsat hypoksi gentages LRM med en PEEP på 25 cmH₂O og peaktryk på 45 cmH₂O

Det højest anbefalede PEEP er 30 cmH₂O og et peaktryk på 50 cmH₂O [12]. Brug eventuelt SAT O₂, PaO₂ eller pCO₂ ændringer i stedet for compliance til at titrere optimal PEEP.

Metode 2

Den hyppigst anvendte metode i større randomiserede studier er "sustained pressure"-metoden (6, 66, 91):

- CPAP med 30 – 40 cmH₂O luftvejstryk i 30-40 sekunder

Metoden kan eventuelt kombineres med dekremental PEEP indstilling som beskrevet i metode 1.

Metode 3

En tredje metode brugt af Gattinoni (72):

- PC med plateau 45 cmH₂O, RR 10, I:E 1:1, PEEP 15. Ventileres i 2 minutter herefter LPV

Metoden kan eventuelt kombineres med dekremental PEEP som i den først beskrevne metode.

Bedret oxygenering og EELV kan også ses ved hyperinflation, og er således ikke nødvendigvis et udtryk for rekruttering af atelektatisk lungevæv. Har man i klinikken mulighed for at måle andre parametre (CT, UL, EIT) der kan vurdere omfanget af atelektaser og eller hyperinflation regionalt vil behandlingen formentlig yderligere kunne målrettes i den enkelte patient.

ARDS og behandling med corticosteroider

Morten Steensen

Anbefaling

Det kan ikke anbefales som standard at behandle ARDS med corticosteroider. Derimod bør det overvejes ved ARDS udover 5-7 dage, idet der er svag evidens for effekt af behandling med corticosteroider ved længerevarende ARDS.

Baggrund

ARDS er kendetegnet ved kraftig og forlænget inflammation i lungeparenkymet med øget karpermeabilitet, ekstravasation af plasma samt leukocytinfiltration (97). Corticosteroider har anti-inflammatoriske egenskaber, og er undersøgt som behandling af tilstanden.

I 1980'erne undersøgte effekten af højdosisbehandling (ca. 30 mg/kg/dag) med negative resultater. I denne vejledning gennemgås resultater af undersøgelser med doser svarende til methylprednisolon 0,5-2,5 mg/kg/dag; i litteraturen ofte kaldt lavdosis-terapi.

Kliniske studier

Der er fundet 4 randomiserede kontrollerede studier (RCT) med samlet 341 patienter udført i årene 1996-2003 (98-101).

I samme periode (1995-2003) publiceredes 5 kohortestudier med samlet 307 patienter (102-106). Studierne har, fraset et RCT singlecenter med 24 patienter og et kohortestudie med 20 patienter, ikke kunnet vise signifikant mortalitetsreduktion (98, 106).

Morbiditet er ej heller entydigt bedret, muligvis som følge af forskellige inklusionskriterier, monitoreringsregimer og aftrapningsplaner (107).

Reviews

Der er publiceret 3 større metaanalyser/reviews, hvor disse studier indgår (107-109). Dertil kan lægges en nylig bogudgivelse fra det europæiske intensiv selskab (ESICM) (110), der synes at benytte sig af (109) som eneste reference.

Mortalitet

De 4 RCT viser samlet ikke signifikant reduceret mortalitet RR 0,51 (95 % CI 0,24-1,09)

Puljes disse resultater med kohorterne opnås signifikant mortalitetsreduktion. RR 0,62 (95 % CI 0,43-0,91). Kohortestudierne viser isoleret ej heller signifikant reduktion i mortalitet (109).

Morbiditet

Der er stor variation i hvilke parametre, der er rapporteret. Fem ud af 6 studier, der rapporterer ændring i PaO₂/FiO₂-ratioer, viser signifikant bedring. Der er signifikant færre dage med mekanisk ventilation og trend imod reduceret indlæggelsestid på intensiv (LOS), men denne er ikke signifikant. LIS (*Lung Injury Severity Score*) reduceres ligeledes ikke signifikant (109).

Ingen studier finder dårligere outcome i behandlingsgruppen.

Indikation

Vedvarende ARDS.

Kontraindikation og bivirkninger

Der er ingen absolutte kontraindikationer. Der er i et RCT fundet øget forekomst af neuromyopati (CIPN) (100). Superinfektioner, herunder respirator associeret pneumoni (VAP) og candida-kolonisation samt øget antal gastrointestinale blødninger og blodsukkerproblemer er andre mulige bivirkninger. Ved metaanalyse findes der dog ikke øget forekomst af bivirkninger i gruppen, der får corticosteroider; ej heller når alle bivirkninger samles (infektion, blødning, øvrige organsvigt, neuromyopati etc.) (109).

Praktisk tilgang

5 spørgsmål er i den sammenhæng interessante

1. Timing af behandling
2. Varighed
3. Dosis
4. Aftrapning
5. Bivirkninger og mulige foranstaltninger til at modvirke disse.

Ad 1 Der findes ikke klar evidens vedrørende dette.

Med tanke på virkningsmekanisme er der sandsynligvis en tid hvor effekten af steroid er aftagende (97, 107), og hvor denne ikke står mål med bivirkningerne. For tidlig behandling, i form af profylakse, har vist sig at være skadelig (108). Timingen er således vigtig, men det optimale tidspunkt for initiering er ikke fastlagt. Der er i et studie (ARDS-net) (100) fundet øget mortalitet ved opstart efter 14 dage efter debut. Syv dage synes at være en rimelig grænse for at se, om tilstanden ikke retter sig spontant og dermed undgå overbehandling (98, 101). Behandlingen startes, mens der må forventes høj inflammatorisk aktivitet.

Ad 2 Der er ikke evidens vedrørende dette. Mest anvendte regime synes at være 2 ugers behandling eller til patienten er ekstuberet.

Ad 3 Ingen sikker viden om optimal dosis. Som nævnt i indledning er doser fra 0,5-2,5 mg/kg/dag af methylprednisolon eller ækvipotent dosis af hydrocortison anvendt.

Ad 4 I studiet med størst antal patienter (180) findes der umiddelbart effekt af behandlingen (100), men denne forsvinder pga. øget hyppighed af reintubation, hvilket kan tolkes som reboundinflammation som følge af for abrupt seponering af steroid (107). Dette taler for langsom aftrapning af behandling og kontinuerlig vurdering af om aftrapning er for hurtig/kraftig, selvom metaanalyse viser, at forskellige aftrapningsregimer ikke synes at påvirke outcome. I Meduris 1. studie (98) aftrappes over 18 dage.

Ad 5 Med tanke på corticosteroiders bivirkninger synes det rationelt at være årvågen vedrørende udvikling af disse og forsøge at modvirke dem. Hermed tænkes på lokale retningslinjer for at undgå, overvåge og behandle superinfektioner, herunder VAP.

Undgå medikamina, der mistænkes for at vedligeholde eller udvikle neuromyopier (CIPN). Hav retningslinjer, der modvirker udvikling af CIPN, samt imødegå negative konsekvenser af CIPN (mobilisering, fysioterapi, genoptræning).

Vedrørende BS-kontrol samt profylakse og behandling af gastrointestinalblødninger findes der allerede retningslinjer for dette.

Økonomiske betragtninger

Corticosteroider er generelt billige, og selv behandling i op til en måned er relativt set ikke økonomisk belastende. Øget overvågning af og eventuel behandling af superinfektioner kan give øgede udgifter, omend der ikke findes øget forekomst af dette. Det samme gør sig gældende for neuromyopier.

Derimod findes der reduceret antal respiratordage og trend mod nedsat indlæggelsestid på intensiv, begge med potentielle besparelser til følge (109, 110).

Konklusion

Resultater af studierne er ikke entydige; omend der er en trend imod effekt af behandling med corticosteroider. RCT skal puljes med kohortestudier for at man finder mortalitetsreduktion (107-109). Vedrørende morbiditet er der effekt af behandling på ca. halvdelen af undersøgte parametre.

Ingen studier rapporterer forværring ved behandling.

Der findes samlet set ikke forskel i bivirkninger - ej heller med hensyn til hvordan behandlingen administreres.

ARDS og neuromuskulære blokkere (NMB)

Morten Steensen

Anbefaling

Det kan ikke anbefales som standard at anvende NMB til ARDS.

Baggrund

Neuromuskulær blokade anvendes, udover til facilitation af intubation, bla. til ARDS for at forbedre synkroni mellem patient og respirator samt for at reducere meget høje inspirationstryk eller respirationsfrekvenser.

Kliniske studier

Der er kun fundet et randomiseret kontrolleret studie (RCT) (111) med mortalitet som primært effektmål.

Derudover er der fundet yderligere to studier fra samme gruppe, der undersøger NMBs effekt på morbiditet og inflammation (112, 113).

Mortalitet

Papazian et al. (1): Multicenter RCT med inklusion af 340 patienter med svær ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio < 150 mmHg svarende til 19,7 kPa). Debut < 48 timer inden inklusion. Cisatracurium-infusion i 48 timer vs. placebo. Reduktion i 90-dages mortalitet som primært effektmål.

Effekten er mest udtalt hos patienter med $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio < 120 mmHg (15,8 kPa).

Morbiditet

Antal dage med respiratorbehandling og indlæggelsestid på intensiv er reduceret ved NMB (111). Der synes at være en bedring i visse parakliniske markører; forbedret gasudveksling ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio) (112, 113) og nedsat mængde inflammatoriske markører i blod og BAL væske i NMB-gruppen (113).

Indikation

Svær tidlig ARDS i kortere periode, eller forsøgsvis senere i forløb med dyssynkroni eller høje respiratortryk.

Kontraindikation og bivirkninger

Der er ingen absolutte kontraindikationer. Der er ingen forskel i hyppighed af neuromyopati (CIPN)

(111-113). Således er der aktuelt ikke evidens for, at kortevarende muskelrelaksation (< 48t) har skadelig indvirkning.

Signifikant øget antal tilfælde med pneumothorax rapporteres i placebo-gruppe (111).

Praktisk tilgang

Standarddosis-infusion (5µg/kg/min) i to døgn, til en normalvægtig voksen patient, koster ca. 4000,- (pris i danske kroner fundet på medicin.dk). Relateret til den potentielle besparelse ved bedre overlevelse, nedsat antal dage i respirator og på intensiv, er dette en lav omkostning. Andre omkostninger: Yderligere en infusion samt udstyr til og viden om monitorering - herunder TOF.

Konklusion

Der findes blot en RCT med mortalitet som primær effektmål. Der er findes niveau 1B-evidens for, at cisatracurium givet i 2 døgn tidligt ved svær ARDS er mortalitetsreducerende. Der er tillige tegn på, at behandlingen forkorter indlæggelsestid på intensiv. Det kan således overvejes ved svær tidlig ARDS, i en kortere periode (48 timer) eller senere ved dyssynkroni eller for høje respiratortryk, at anvende NMB.

.Kommentar: Forfatterne af det nævnte studie, har af Preben Berthelsen været kritiseret for, at have ændret det primære effektmål. Her kopieret fra dennes indlæg i DASINFO # 3 2012:

Papazian og kolleger på 20 franske intensiv afdelinger randomiserede 340 patienter med nyopstået ARDS til enten 48 timers behandling med cisantracurium (n=177) eller placebo. Ifølge registreringen hos ClinicalTrials.gov (NCT00299650) var det primære endepunkt 90-dages mortalitet. Det var imidlertid ikke dette endepunkt forskerne koncentrerede sig om i New Engl J Med publikationen. I stedet valgte de, efter forsøgets afslutning, at korrigeret ("adjust") mortaliteten for basis PaO2/FiO2, plateau pressure og SAPS II. Og det var den såkaldte "adjusted" mortalitet som herefter blev det primære effektmål i undersøgelsen. Det viste sig efter den statistiske manipulation, mirabile dictu, at mortaliteten blev signifikant lavere (p=0.04) i gruppen af patienter som var neuromusculært blokerede i 48 timer.

Selvom forfatterne havde anmeldt 14 sekundære endepunkter, til ClinicalTrials, var statistisk "adjusted" mortalitet ikke et af dem.

Epoprostenol (Flolan, PGI₂)

Michael Ibsen

Anbefaling

Der er ikke evidens for rutinemæssig behandling af voksne patienter med inhaleret PGI₂ ved ALI/ARDS. Trods midlertidig bedring i oxygeneringsevnen er der ikke fundet nedsat mortalitet eller morbiditet. Ved livstruende hypoksæmi kan inhaleret PGI₂ evt. forsøges.

Baggrund

Epoprostenol (PGI₂) er et naturligt forekommende prostacyclin (handelsnavn Flolan) og syntetiseres i endothelceller og glatte muskelceller i lungerne. PGI₂ er en potent vasodilatator af både det pulmonale og systemiske kredsløb og besidder også anti-inflammatoriske og anti-koagulerende egenskaber (114). Ved inhalation ses overvejende vasodilatation af det pulmonale kredsløb i ventilerede lungeafsnit og halveringstiden er ca. 3-6 minutter (115). Inhaleret PGI₂ anvendes som alternativ til inhaleret NO.

Kliniske studier

Der er ikke fundet nogen RCT's med inhaleret PGI₂ undersøgt mod en sammenlignelig kontrolgruppe hos voksne patienter med ALI/ARDS. Der foreligger 3 små observationsstudier (116-118), hvor patienterne alene behandles med inhaleret PGI₂, samt ét studie hvor patienterne både behandles med inhaleret PGI₂ og inhaleret NO (119). Studierne inkluderer fra 9 (117) til 16 (119) patienter, i alt 52 patienter. Herudover er der 3 case reports (120-122) alene med inhaleret PGI₂ og 2 case reports (123, 124) med en kombination af inhaleret NO og PGI₂. Patientkarakteristika (graden af ALI/ARDS), dosis (op til 50 ng/kg/min.) og varighed af inhalationsbehandlingen samt effektmål (oftest surrogat parametre) varierer betydeligt mellem studierne. Behandling med inhaleret PGI₂ har sammenlignelig effekt som inhaleret NO og giver midlertidigt bedre oxygeneringsevne (119, 123). Ingen studier kan påvise lavere mortalitet efter behandling med inhaleret PGI₂. Ingen studier kan påvise kortere varighed af respiratorbehandling eller kortere indlæggelsestid på intensivafdeling.

Reviews og metaanalyser

I et Cochrane-review fra 2010 af Afshari et al. (125) fandtes ingen egnede studier af voksne patienter med ALI/ARDS til at indgå i en analyse. Der er ikke fundet andre metaanalyser eller systematiske reviews. I et nyligt CME-review fra 2010 omtales inhaleret PGI₂ ikke (126).

Således kun få kliniske studier med et lille patientantal. Ingen studier har kunnet påvise reduceret mortalitet eller morbiditet som følge af behandling med inhaleret PGI₂. Der ses midlertidig bedring i oxygeneringsevnen, og inhaleret PGI₂ har formentlig sammenlignelig effekt som inhaleret NO.

Økonomiske aspekter

Der er ikke fundet studier der belyser økonomiske aspekter af behandling med inhaleret PGI₂ under danske forhold. Administrationen kræver ikke specielt apparatur udover en nebulisator og er billigere end behandling med inhaleret NO. I Region Hovedstaden koster et hætteglas Flolan 0,5 mg med solvens 789 dkr. Ved maksimal dosis (50 ng/kg/min) til en patient på 80 kg svarer dette til en medicinudgift på 9000 dkr. per døgn.

Indikation

Livstruende hypoksæmi.

Kontraindikationer og bivirkninger

Bivirkningsprofilen ved inhalationsterapi med PGI₂ er kun ringe belyst som følge af de få og små kliniske studier. Øget blødningstendens (hæmmet trombocyttaggregation) og systemisk hypotension ses sjældent ved inhalationsbehandling i doser < 10 ng/kg/min. Afvejning af forventet gevinst ved behandling og risiko for bivirkninger må vurderes konkret, for den enkelte patient, i hvert tilfælde.

Praktisk tilgang

Der henvises til lokale retningslinjer.

Inhaleret nitrogen oxid

Michael Ibsen

Anbefaling

Der er ikke evidens for rutinemæssig behandling af voksne patienter med inhaleret NO ved ALI/ARDS. Trods midlertidig bedring i oxygeneringsevnen er der ikke fundet nedsat mortalitet eller morbiditet. Der ses måske øget risiko for akut nyreinsufficiens. Ved livstruende hypoksæmi kan inhaleret NO evt. forsøges.

Baggrund

Nitrogen oxid (NO) virker vasodilaterende ved at nedsætte tonus i glat muskulatur. Dette sker som følge af øget aktivitet af enzymet guanylatcyclase og herigennem øget syntese af cyklisk guanosin monophosphat (127). Inhaleret NO nedsætter selektivt den vaskulære modstand i pulmonalkredsløbet, og mindsker herved den pulmonale hypertension, som ses ved ARDS (128). NO dilaterer overvejende kar i ventilerede lungeafsnit og ophæver således ikke hypoksisk udløst pulmonal vasokonstriktion. Inhaleret NO har en halveringstid på 3 til 5 sekunder og typisk terapeutisk dosis ligger i intervallet 1 – 20 (40) ppm.

Kliniske studier

Der er publiceret langt over tusinde arbejder om inhaleret NO, men kun 11 RCT's hos voksne patienter med ALI/ARDS (128-138). Heraf inkluderede et enkelt studie også nogle få børn (133). Antallet af patienter i de enkelte studier varierer fra 14 (132) til 385 (137), i alt 1041 patienter. Studierne er alle forskellige med hensyn til detaljeret design, inklusionskriterier (graden af ALI/ARDS), dosis af inhaleret NO, varighed af inhalationsbehandlingen samt primære og sekundære effektmål. Dellinger et al. (128) inkluderede 177 patienter randomiseret til placebo eller inhaleret NO i dosis fra 1,25 ppm til 80 ppm. Resultaterne (post-hoc analyse) tydede på, at inhaleret NO 5 ppm havde effekt i form af lavere 28-dages mortalitet og kortere varighed af respiratorbehandling. Dette kunne dog ikke eftervises af Taylor et al. (137) som inkluderede 385 patienter med ALI/ARDS uden sepsis og fandt, at inhaleret NO i lav dosis (5 ppm) kun midlertidigt forbedrede oxygeneringen, og at denne effekt ophørte indenfor 48 timer. Heller ingen af de øvrige mindre studier har kunnet påvise lavere mortalitet efter inhaleret NO. Ingen studier kan påvise kortere varighed af respiratorbehandling eller kortere indlæggelsestid på intensivafdeling.

Reviews og metaanalyser

Der foreligger et Cochrane-review af Afshari et al. fra 2010 (139) som konkluderer, at inhaleret NO

signifikant bedrer patienternes oxygeneringsevne, men igen kun midlertidigt (24 timer). Cochrane-reviewet inkluderede både studier af børn og voksne. En kombineret metaanalyse og systematisk review af Adhikari et al. fra 2007 (140) fandt ligeledes, at det ikke kunne påvises, at inhaleret NO havde nogen signifikant effekt på mortaliteten hos voksne og børn. Interessant nok fandtes i denne metaanalyse ingen effekt på middeltrykket i a. pulmonalis. I et nyligt CME-review fra 2010 foreslås inhaleret NO efter at bugleje er forsøgt (126).

Ingen studier har kunnet påvise reduceret mortalitet eller morbiditet som følge af behandling med inhaleret NO hos voksne patienter ALI/ARDS. Der ses midlertidig (24-72 timer) bedring i oxygeneringsevnen.

Økonomiske aspekter

Der er ikke fundet studier, der belyser økonomiske aspekter af behandling med inhaleret NO under danske forhold. I et amerikansk studie (141) baseret på populationen i Taylor et al.'s arbejde (137) fandtes ingen forskel i hospitalsomkostninger mellem gruppen, der fik inhaleret NO og placebo-gruppen.

Indikation

Livstruende hypoksæmi.

Kontraindikation og bivirkninger

Som væsentligste alvorlige bivirkning ses formentlig øget forekomst af akut nyreinsufficiens. Baseret på data fra 4 kliniske studier (128, 131, 135, 137) finder Afshari et al. (139) en risk ratio på 1,59 (95 % CI 1,17 - 2,16) og Adhikari et al. (140) en risk-ratio på 1,50 (95 % CI 1,11 – 2,02). Akut nyreinsufficiens er defineret forskelligt i de kliniske studier, spændende fra nyopstået behov for dialyse (135) til kreatinin > 177 µmol/l (128). Der er tale om post-hoc analyser, hvorfor resultaterne bør tolkes med forsigtighed. Øvrige bivirkninger kan være methæmoglobinæmi og øget koncentration af nitrogen dioxid, men disse skønnes i litteraturen (140) sjældne og uden klinisk betydning ved få dages behandling med inhaleret NO med dosis < 80 ppm. Afvejning af forventet gevinst og risiko for bivirkninger må vurderes konkret for den enkelte patient.

Praktisk tilgang

Behandling med inhaleret NO til voksne patienter foretages kun på Skejby Sygehus.

Ventilation i bugleje

Asger Bendtsen

Anbefaling

Bør ikke benyttes rutinemæssigt

Kan forsøges ved svær ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 13,3 \text{ kPa}$)

Baggrund

Ventilation i bugleje blev første gang beskrevet i 1976 (142), og anbefales som behandling ved hypoksi i forbindelse med ARDS (126, 143). Bugleje reducerer formentlig lungeinflammationen i forbindelse med ARDS (172), mindsker muligvis Ventilator-Induced Lung Injury (144), sænker plateau luftvejstryk, medfører rekruttering af alveoler (145), restribuerer ventilationen mod de dorsale områder, som forbliver velperfunderede (146), forbedrer fordelingen af tidalvolumen (147) og mindsker hjertets kompression af lungevæv (148). Pelosi og Tubiolo fandt mindsket compliance i bugleje, den reducerede compliance findes ekstrapulmonalt i thorax, hvor den ventrale del normalt har lettest ved at bevæge sig i forbindelse med udvidelse af kaviteten, mens den dorsale del er mere stiv. Denne ændrede compliance bidrager til ændringerne i hvilke områder af lungerne, der ventileres (147). Lim har fundet, at effekten af bugleje på ilttensionen i blodet er bedst hos patienter med ekstrapulmonalt udløst ARDS (149).

Der er publiceret flere hundrede arbejder om metoden, seks af disse er kontrollerede, randomiserede, og inkluderer voksne patienter med ALI eller ARDS (1, 150-154). Det er dog ikke alle studier, der kun omfatter patienter med ALI/ARDS. Studierne har tilladt overkrydsning fra ryg til bugleje hos patienter med svær hypoksæmi. Flere studier er blevet stoppet pga. langsom inkludering, det gælder dog ikke de to største (150, 151). Disse og andre studier er i varierende grad indgået i metaanalyser (4, 5, 8-10, 155, 156).

Ingen studier dokumenterede en samlet reduktion i mortaliteten, indlæggelsestid på intensiv eller tid i respirator.

Studierne viser, at ca. 70 % af patienterne får en signifikant forbedring af $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Evidensniveau 1b).

Ingen studier belyser om anvendelse af ventilation i bugleje reducerer behov for HFO eller ECMO.

Der er ved fire metaanalyser heller ikke fundet reduceret mortalitet, indlæggelsestid eller respiratortid (8, 9, 155, 156), mens en femte finder lavere mortalitet hos de mest syge, de "mest syge" er imidlertid ikke helt klart defineret, idet de i et af de tilgrundliggende arbejder defineres

som SAPS2 > 50 og i det andet som SAPS2 > 49, eller $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 11,7$ kPa, eller tidalvolumen > 12 ml/kg (5), og to metaanalyser (4, 5, 8-10, 155, 156) finder en lavere mortalitet hos patienter med svær hypoksæmi, NNT 11. Fundet er imidlertid baseret på subgruppeanalyse, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 13,3$ kPa overfor resten. Der findes også i disse metaanalyser holdepunkter for, at effekten af bugleje er størst, når den anvendes i de fleste af døgnets timer.

Enkelte studier og metaanalyser finder en tendens til reduceret forekomst af VAP (5, 153, 154, 156).

Komplikationerne til ventilation i bugleje er ikke særlig hyppige i forhold til ventilation i rygleje, der er dog signifikant øget forekomst af tryksår, især i ansigt, obstruktion af endotracheal tube og displacering af pleuradræn. Der også rapporteret øget behov for sedation og relaxering, hæmodynamisk instabilitet og skader på friske cicatricer (Evidensniveau 1b).

Formål

At reducere høj FiO_2 samtidig med, at der sikres en acceptabel oxygenering af patienten. Lejringen kan i nogle tilfælde også reducere et højt luftvejs plateautryk.

Indikation

Svær ARDS med udtalt hypoksæmi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 13,3$ kPa) eller højt luftvejs plateautryk.

Kontraindikationer

Højt intrakranielt tryk eller risiko herfor uden mulighed for monitorering af trykket, svær kredsløbs instabilitet, åbentstående abdominal cicatrice, samt columna-, costa- og pelvis-frakturer.

Praktisk tilgang

En belgisk survey angiver, at afdelinger anvender to til seks personer, hyppigst tre i forbindelse med vending (16). Trachealtuben klemmes af med pean under frakobling af respirator for at forhindre tab af PEEP.

Varigheden af bugleje hos de patienter, der responderer, bør omfatte flest mulig af døgnets timer og fortsætte til FiO_2 kan reduceres til ikke-toksiske niveauer. Ved lejring bør thorax og pelvis understøttes, hvorved det forhindres, at abdominal-indholdet trykker på diagfragma og derved forhindrer, at FRC øges. Ved lejring af hovedet kan anvendes ProneView. Hvis ProneView ikke anvendes drejes hovedet jævnlige. Ekstremiteter omplaceres jævnlige og masseres, overstrækning skal undgås.

High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO V) til voksne

Lars Kjærsgaard Hansen og Bodil Steen Rasmussen

Baggrund

Konventionel mekanisk ventilation medfører risiko for udvikling af baro-, volu- og atelekttraumer, hvorfor nye ventilationsmodi, som potentielt kan mindske disse risici, specielt ved ARDS og ALI, er udviklet. En af disse ventilationsmodi er High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO V), som i øvrigt har været anvendt igennem længere tid til neonatale og først de senere år har fundet anvendelse hos voksne. HFO V må i dag betragtes som en avanceret respiratorbehandling til patienter med svær ALI og ARDS/behandlingsrefraktær svær hypoksæmi. HFO V opfylder teoretisk alle kravene til lungeprotektiv ventilation med vedvarende rekruttering, små tidalvolumina og stabile/konstante, omend høje, middeltryk i luftvejene (17, 18, 157-159). Mekanisk ventilation med HFO V er sammenlignet med konventionel, dog ikke protektiv, respiratorterapi og hverken morbiditet eller mortalitet mindskes (18, 159). To netop publicerede studier, OSCILLATE (160) og OSCAR (161), har overfor kontrolgrupper ventileret efter en lungeprotektiv metode vist øget mortalitet (160) i HFO V-gruppen eller ingen forskel (161). På baggrund af disse studier tilrådes forsigtighed med anvendelsen af HFO V og nøje udvælgelse af patientmaterialet. HFO V er ikke sammenlignet med Extra Corporal Membran Oxygenation (ECMO).

Der er samtidig flere praktiske problemer forbundet med HFO V, idet vanlig anvendt monitorering i forbindelse med konventionel mekanisk ventilation besværliggøres.

For nuværende udføres denne behandling kun et sted i landet – Intensiv på Skejby Sygehus – men behandlingen rummer mulighed for opstart på flere lokalisationer. Behandlingen kræver – som nedenstående vil afdække – dog megen erfaring, og med de nyligt publicerede større studier (160, 161) bør udbredelsen af HFO V-behandling begrænses. Behandlingen må endvidere betragtes som tilhørende subspecialt ”Intensiv Medicin”, hvorfor man ikke kan forvente at alle speciallæger indenfor ”anæstesiologi” mestrer behandlingen. Behandlingen bør måske kun udføres på steder med thoraxkirurgisk opbakning (høje tryk – barotraumer – dræn og mulighed for ekstrakorporal cirkulation og herefter overflytning til Skejby Sygehus, som landscenter for ECMO-behandling).

Formål

HFO V's primære formål er oxygenation ved svær ALI og ARDS/behandlingsrefraktær svær hypoksæmi under hensyntagen til lungeprotektiv ventilation. Behandlingen forbeholdes patienter, der ikke responderer på konventionel respiratorbehandling med højt positiv end-ekspiratorisk tryk (PEEP) og tidalvolumina 6-8 ml/kg (157) og som en mulig behandling før ECMO.

Indikation

Der er i litteraturen bred enighed om først at anvende HFO V, når konventionel respiratorbehandling kræver $FiO_2 > 0,70$, PEEP > 14 cmH₂O, og såfremt plateautrykket ikke kan holdes under 30-35 cmH₂O – betydende et middel pulmonaltryk over 24 cmH₂O (158).

Kontraindikation (relative) for HFO V

Hæmodynamisk instabilitet - pga. højt intrathorakalt tryk under HFO V-behandling er det venøse tilbageløb kompromitteret og tilstedeværende intravaskulær hypovolæmi vil forstærkes, og kan føre til kredsløbskollaps. Patienten skal derfor være væskeoptimeret forud for opstart af HFO V.

Sekret - idet sugning bør undgås for ikke at initiere de-rekruttement, er patienter med et hyppigt sugbehov mindre egnede til HFO V. Af samme årsag bør bronkoskopier være afviklet inden opstart af HFO V.

Transportbehov - af praktiske årsager (stort udstyr) er flytning af patienter på HFO V umulig. Dvs. evt. undersøgelser udenfor intensivt regi skal/bør være udført inden opstart af HFO V.

Erfaringstung - behandlingen betragtes som en specialistbehandling både på læge- som på plejeside.

Start indstillinger ved HFO V

Frekvens	6-9 Hz
mPaw*	Konventionel + 5 cmH ₂ O
Amplitude	70 – 90 cmH ₂ O, tilfredsstillende "patientvibration" eller PaCO ₂ -justering
Biasflow**	30 – 40 l/min
Insp.tid	33 %
FiO ₂	100%

*mean Pulmonary airway pressure

**Frisk gas flow

Justering/aftrapning fra HFO V

1. Reduktion af FiO_2 til 60 %
2. mPaw-reduktion med 2 cmH_2O ad gangen indtil 30 cmH_2O
3. Reduktion af FiO_2 til 40 % - mål saturation > 88 %
4. mPaw reduktion til 20 – 25 cmH_2O
5. Herefter overgang til konventionel respiratorterapi i henhold til lungeprotektiv strategi. mPaw igen 20 – 25 cmH_2O

Komplikationer/Problemer

Pneumothorax - Man har ikke kunnet dokumentere øget forekomst af pneumothorax ved HFO V sammenlignet med konventionel terapi (158).

Inhalationer - Inhalationsterapi betragtes som ineffektiv, idet kun ca. 25 % af medicinen når enden af tuben.

Monitorering - Lungestetoskopi er forbundet med megen usikkerhed og er, stort set, praktisk uanvendelig. Daglig røntgen anbefales suppleret med hyppige blodgasser.

Hypercapnia - CO_2 -retention er et velkendt problem under HFO V behandling. Det er vist at anvendelse af Interventional Lung Assist (ILA) til elimination af CO_2 er et både sikkert og effektivt supplement til HOF V (162).

Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) til voksne

Baggrund

Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) kan anvendes ved behandlings-refraktært svært lungesvigt, hvor konventionel respiratorbehandling ikke har tilstrækkelig effekt. ECMO-behandling er således en rescue-therapy til anvendelse, når anden behandling svigter. ECMO anvendes især hos en lille gruppe af patienter med ARDS med svært hypoksisk respiratorisk svigt, men kan også anvendes ved svært hyperkapnisk respiratorisk svigt

Ved ECMO-behandlingen sikres patientens oxygenering og/eller kuldioxid udskilles over en membran-oxygenator i en modificeret hjertelungemaskine – behandlingen kan løbe over flere uger, men i de fleste tilfælde kun 1-3 uger.

Der er kun beskednen videnskabelig evidens for mindre morbiditet og lavere morbiditet som følge af ECMO-behandling: Det hidtil største studie (CESAR-studiet, 2009, 180 randomiserede patienter (163)) viste en øget 6-mdrs. overlevelse i ECMO-gruppen fra 50 til 63 %, men insignifikant. Ved at kombinere 6-mdrs. mortalitet og 6-mdrs. "disability" kunne man dog påvise signifikant effekt af ECMO-behandlingen. Den manglende signifikante effekt af ECMO-behandlingen, alene i dette og andre randomiserede studier, kan tilskrives den heterogene patientgruppe samt manglende fokus på de dårligste patienter i ARDS-populationen.

Der er betydelig klinisk erfaring i ECMO-centre verden over, der taler for en sikker effekt på mortaliteten ved svært respiratorisk svigt. Dette forudsat, at man reserverer ECMO-behandlingen til rescue therapy - dvs. at denne kun tilbydes patienter med behandlings-refraktært meget svært respiratorisk svigt og en skønnet mortalitet > 80 %. Dette støttes af de kliniske erfaringer fra influenza-epidemierne 2009-10 og 2010-11 samt adskillige rapporterede patient-kohorter fra ECMO-centre (164-171). Den rapporterede mortalitet efter ECMO-behandling ligger i niveau 30-50 %.

ECMO-behandling til voksne og børn varetages som landsfunktion i Danmark på Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling I, Aarhus Universitets Hospital, Skejby.

Formål

ECMO-behandlingen har til formål at sikre patientens oxygenering og/eller kuldioxidudskillelse i en overskuelig periode. Derved gives mulighed for aflastning af patientens lunger med hensyn til tidalvolumina, peak-tryk og FiO_2 , og der købes tid til behandling af den tilgrundliggende sygdomsproces.

Indikation

Behandlings-refraktært svært respiratorisk svigt, såfremt alle konventionelle behandlingsmuligheder er udtømt.

Alle konventionelle behandlingsmuligheder omfatter, såfremt muligt:

- Tung sedation
- Kontinuert muskelrelaksation
- Højt PEEP (> 15 cm H₂O)
- FiO₂ > = 80
- Optimal hydrering (diuretika-infusion, CRRT)
- Optimal hæmodynamik (MAP > 70, Noradrenalin)
- Evt. bugleje
- Evt. NO- eller Flolan-inhalation
- Evt. APRV- eller HFO-ventilation

Svært respiratorisk svigt er defineret ved (1 af 3):

- PaO₂ ≤ 8 kPa og Murray Score/ALI score : 3-4
- CO₂ retention med pH < 7,25 på grund af astma eller permissiv hyperkapni ved protektiv ventilation
- Svær luftlækage fra bronkier eller trachea

Kontraindikation

Der er ikke absolutte kontraindikationer til ECMO, men en række tilstande er forbundet med dårligt udkomme og må betragtes som relative kontraindikationer fx:

- Alder > 65 år
- Mekanisk ventilation med høje indstillinger (FiO₂ > 0,9, P-plateau > 30) gennem 7 dage eller mere
- Betydende immunosuppression (neutrofile leukocytter < 0.4 x 10⁹/l)

- CNS-blødning, frisk eller under udvikling

Praktisk

Ved mulig ECMO-kandidat kontakter man Intensiv Bagvagt på Intensiv Afdeling I, AUH-Skejby, på telefon 7845 1019.

Derfra stilles videre til det dedikerede ECMO-team.

Alle forespørgsler er velkomne – også omkring tolkning af indikation og kontraindikation.

De fleste patienter afhentes af AUH-Skejby's ECMO-team til transport under ECMO-behandling.

Afsluttende bemærkninger

Behandlingsvejledningen, som den foreligger, er et udtryk for de anbefalinger arbejdsgruppen fandt indikation for ved gennemgang af den foreliggende litteratur kombineret med den dagligdag vi arbejder i.

Behandlingsvejledningen er godkendt på formødet til Hindsgavlsymposiet i slutningen af januar 2012. En sådan behandlingsvejledning vil blive udsat for opdateringer og justeringer, når ny viden bliver tilgængelig, og når behandlingsvejledningen kommer i hånden på kyndige kolleger ude på afdelingerne.

I slutningen af maj 2012 kom den nye ARDS-definition (Berlin-definition), og man kan derfor indvende at grundlaget for denne vejledning allerede er forældet. Ændringerne er dog små, og der findes selvfølgelig endnu ikke studier, der kan vurdere effekten af den nye definition på prognosen af behandlingstiltag i de nye undergrupper af ARDS. I Januar 2013 blev Oscillate og OSCAR trial vedrørende HFOV behandling publiceret. Resultaterne fra disse studier var allerede gruppen bekendt gennem personlig kommunikation med forfatterne og medførte ændringer i det oprindelige manuskript således at godkendelse på Hindsgavlmødet 2013 var nødvendigt.

I en fremtidig vejledning vil andre ventilationsformer måske vinde mere indpas, mens aktuelle vil glide ud – man kunne således allerede nu godt forestille sig, at en vejledning ville indeholde mere detaljerede beskrivelser af eksempelvis APRV (airway pressure release ventilation) til patienter med svær ARDS. Aktuelt findes der ringe evidens for effekten af APRV, men det er vores indtryk at ventilationsformen trods alt vinder indpas i den kliniske dagligdag på afdelingerne.

Vi glæder os til, at vejledningen kommer i brug ude på afdelingerne og ser frem til både ris (gerne konstruktiv) og ros, som kan være med til at gøre fremtidige behandlingsvejledninger endnu mere brugbare i klinikken.

Sidst men ikke mindst vil vi gerne takke sekretær Heidi Arvad Nielsen; OUH for en meget stor indsats med udarbejdelsen af denne vejledning.

På redaktionens vegne

- Jonas Nielsen

København, Juli 2013

Referencer

1. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *The New England journal of medicine*. 2001 Aug 23;345(8):568-73.
2. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2004 (2):CD003844.
3. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Critical care medicine*. 2006 Jan;34(1):1-7.
4. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2010 Apr;36(4):585-99.
5. Kopterides P, Siempos, II, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of critical care*. 2009 Mar;24(1):89-100.
6. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Feb 13;299(6):637-45.
7. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Feb 13;299(6):646-55.
8. Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Journal of critical care*. 2008 Mar;23(1):101-10.
9. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive care medicine*. 2008 Jun;34(6):1002-11.
10. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Critical care (London, England)*. 2011;15(1):R6.
11. Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respiratory care*. 2009 Jan;54(1):102-15.
12. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000 Nov 8;284(18):2361-7.
13. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2007 Jan;35(1):18-25.
14. Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *Journal of anesthesia*. 2008;22(3):201-6.
15. Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest*. 1999 Jan;115(1):173-7.
16. Leonet S, Fontaine C, Moraine JJ, Vincent JL. Prone positioning in acute respiratory failure: survey of Belgian ICU nurses. *Intensive care medicine*. 2002 May;28(5):576-80.

17. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest*. 2004 Aug;126(2):518-27.
18. Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1907-16.
19. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respiratory care*. 2011 Oct;56(10):1583-8.
20. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002 Jun 8;324(7350):1386-9.
21. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):475-80.
22. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine*. 2000 May 18;342(20):1471-7.
23. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):126-34.
24. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1874-82.
25. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England journal of medicine*. 2006 Jun 15;354(24):2564-75.
26. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Critical care medicine*. 2006 Feb;34(2):396-402.
27. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007 Apr 28;334(7599):889.
28. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *The New England journal of medicine*. 2009 Jan 1;360(1):20-31.
29. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Mar 1;181(5):452-7.
30. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009 (4):CD000022.
31. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2005 Jan;118(1):11-8.
32. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Aug 20;300(7):805-13.

33. Eskandar N, Apostolakos MJ. Weaning from mechanical ventilation. *Critical care clinics*. 2007 Apr;23(2):263-74, x.
34. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:c7237.
35. Burns KE, Lellouche F, Lessard MR. Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. *Intensive care medicine*. 2008 Oct;34(10):1757-65.
36. Esteban A, Alia I. Clinical management of weaning from mechanical ventilation. *Intensive care medicine*. 1998 Oct;24(10):999-1008.
37. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001 Dec;120(6 Suppl):375S-95S.
38. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, et al. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring ≥ 14 days of mechanical ventilation. *Critical care medicine*. 2003 May;31(5):1373-81.
39. Diehl JL, El Atrous S, Touchard D, Lemaire F, Brochard L. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Feb;159(2):383-8.
40. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, Schwartz SW, Adams JW, Hazard PB. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Critical care medicine*. 2004 Aug;32(8):1689-94.
41. Astrachan DI, Kirchner JC, Goodwin WJ, Jr. Prolonged intubation vs. tracheotomy: complications, practical and psychological considerations. *The Laryngoscope*. 1988 Nov;98(11):1165-9.
42. Jaeger JM, Littlewood KA, Durbin CG, Jr. The role of tracheostomy in weaning from mechanical ventilation. *Respiratory care*. 2002 Apr;47(4):469-80; discussion 81-2.
43. Vallverdu I, Mancebo J. Approach to patients who fail initial weaning trials. *Respiratory care clinics of North America*. 2000 Sep;6(3):365-84;v.
44. Pryor JP, Reilly PM, Shapiro MB. Surgical airway management in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 2000 Jul;16(3):473-88.
45. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 May 28;330(7502):1243.
46. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010 Apr 21;303(15):1483-9.
47. Bickenbach J, Fries M, Offermanns V, Von Stillfried R, Rossaint R, Marx G, et al. Impact of early vs. late tracheostomy on weaning: a retrospective analysis. *Minerva anesthesiologica*. 2011 Dec;77(12):1176-83.
48. Combes A, Luyt CE, Nieszkowska A, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J. Is tracheostomy associated with better outcomes for patients requiring long-term mechanical ventilation? *Critical care medicine*. 2007 Mar;35(3):802-7.

49. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 10;350(24):2452-60.
50. Parthasarathy S, Jubran A, Laghi F, Tobin MJ. Sternomastoid, rib cage, and expiratory muscle activity during weaning failure. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007 Jul;103(1):140-7.
51. Tobin MJ, Laghi F, Brochard L. Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2009 Sep;107(3):962-70.
52. Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, Porta R, Rampulla C, Lanini B, et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Aug 15;164(4):638-41.
53. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1998 May 1;128(9):721-8.
54. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003 Jul 1;168(1):70-6.
55. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1574.
56. Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF. The prognostic significance of passing a daily screen of weaning parameters. *Intensive care medicine*. 1999 Jun;25(6):581-7.
57. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardì N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive care medicine*. 2002 Aug;28(8):1058-63.
58. Kleijn R, Van Spreuwel-Verheijen M, Kalkman B, Tangkau P, Dawson L, Visser SS, et al. SmartCare is faster than paper-protocol weaning. *Critical Care*. 2009;13(Suppl 1):P25.
59. 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. *The New England journal of medicine*. 2000 May 4;342(18):1301-8.
60. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical care medicine*. 2006 May;34(5):1311-8.
61. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
62. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *The New England journal of medicine*. 1975 Feb 6;292(6):284-9.
63. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, 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 : the journal of the American Medical Association*. 2010 Mar 3;303(9):865-73.
64. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 22;351(4):327-36.

65. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino Gde P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1835-46.
66. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998 Feb 5;338(6):347-54.
67. Guerin C. The preventive role of higher PEEP in treating severely hypoxemic ARDS. *Minerva anesthesiologica*. 2011 Aug;77(8):835-45.
68. Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Feb 13;299(6):691-3.
69. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Current opinion in critical care*. 2011 Feb;17(1):30-5.
70. Pelosi P, Rocco PR, de Abreu MG. Use of computed tomography scanning to guide lung recruitment and adjust positive-end expiratory pressure. *Current opinion in critical care*. 2011 Jun;17(3):268-74.
71. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *The New England journal of medicine*. 2008 Nov 13;359(20):2095-104.
72. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006 Apr 27;354(17):1775-86.
73. Lowhagen K, Lindgren S, Odenstedt H, Stenqvist O, Lundin S. A new non-radiological method to assess potential lung recruitability: a pilot study in ALI patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011 Feb;55(2):165-74.
74. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Feb 1;183(3):341-7.
75. Dyhr T, Nygard E, Laursen N, Larsson A. Both lung recruitment maneuver and PEEP are needed to increase oxygenation and lung volume after cardiac surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004 Feb;48(2):187-97.
76. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Critical care medicine*. 2010 Oct;38(10 Suppl):S539-48.
77. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive care medicine*. 1992;18(6):319-21.
78. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Mar;159(3):872-80.
79. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 2002 Apr;28(4):406-13.
80. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000 May 4;342(18):1360-1.

81. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):795-802.
82. Oczenski W, Hormann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, et al. Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2005 Jan;33(1):54-61; quiz 2.
83. Lim CM, Jung H, Koh Y, Lee JS, Shim TS, Lee SD, et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Critical care medicine*. 2003 Feb;31(2):411-8.
84. Badet M, Bayle F, Richard JC, Guerin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respiratory care*. 2009 Jul;54(7):847-54.
85. Constantin JM, Jaber S, Futier E, Cayot-Constantin S, Verny-Pic M, Jung B, et al. Respiratory effects of different recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)*. 2008;12(2):R50.
86. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Dec 1;178(11):1156-63.
87. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, Smirneos L, Bradley SJ, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009 (2):CD006667.
88. Kacmarek RM, Villar J. Lung recruitment maneuvers during acute respiratory distress syndrome: is it useful? *Minerva anesthesiologica*. 2011 Jan;77(1):85-9.
89. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003 May 1;167(9):1215-24.
90. Suarez-Sipmann F, Bohm SH. Recruit the lung before titrating the right positive end-expiratory pressure to protect it. *Critical care (London, England)*. 2009;13(3):134.
91. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Critical care medicine*. 2003 Nov;31(11):2592-7.
92. Meade MO, Cook DJ, Griffith LE, Hand LE, Lapinsky SE, Stewart TE, et al. A study of the physiologic responses to a lung recruitment maneuver in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respiratory care*. 2008 Nov;53(11):1441-9.
93. Oczenski W, Hormann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, et al. Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):620-5.
94. Constantin JM, Cayot-Constantin S, Roszyk L, Futier E, Sapin V, Dastugue B, et al. Response to recruitment maneuver influences net alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):944-51.
95. Di Marco F, Devaquet J, Lyazidi A, Galia F, da Costa NP, Fumagalli R, et al. Positive end-expiratory pressure-induced functional recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2010 Jan;38(1):127-32.

96. Iannuzzi M, De Sio A, De Robertis E, Piazza O, Servillo G, Tufano R. Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome: effects on oxygenation and central hemodynamics. *Minerva anesthesiologica*. 2010 Sep;76(9):692-8.
97. Meduri GU. The role of the host defence response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1996 Dec;9(12):2650-70.
98. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998 Jul 8;280(2):159-65.
99. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Feb 1;171(3):242-8.
100. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006 Apr 20;354(16):1671-84.
101. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007 Apr;131(4):954-63.
102. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2006 Jan;34(1):22-30.
103. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1998;65(4):258-64.
104. Varpula T, Pettila V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive care medicine*. 2000 May;26(5):526-31.
105. Huh JW, Lim CM, Jegal YJ, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. The Effect of Steroid Therapy in Patients with Late ARDS. *Tuberculosis Respiratory Diseases*. 2002 April 4:376-84.
106. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 2005 Feb;79(2):405-10.
107. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive care medicine*. 2008 Jan;34(1):61-9.
108. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008 May 3;336(7651):1006-9.
109. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2009 May;37(5):1594-603.
110. ESICM. *Clinical Evidence in Intensive Care: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*; 2011.
111. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.

112. Gainnier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2004 Jan;32(1):113-9.
113. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2006 Nov;34(11):2749-57.
114. Siobal M. Aerosolized prostacyclins. *Respiratory care*. 2004 Jun;49(6):640-52.
115. Jain R, DalNogare A. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2006 Feb;81(2):205-12.
116. Domenighetti G, Stricker H, Waldspuehl B. Nebulized prostacyclin (PGI₂) in acute respiratory distress syndrome: impact of primary (pulmonary injury) and secondary (extrapulmonary injury) disease on gas exchange response. *Critical care medicine*. 2001 Jan;29(1):57-62.
117. van Heerden PV, Barden A, Michalopoulos N, Bulsara MK, Roberts BL. Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS. *Chest*. 2000 Mar;117(3):819-27.
118. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W. Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):724-30.
119. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996 Mar;153(3):991-6.
120. Bein T, Pfeifer M, Riegger GA, Taeger K. Continuous intraarterial measurement of oxygenation during aerosolized prostacyclin administration in severe respiratory failure. *The New England journal of medicine*. 1994 Aug 4;331(5):335-6.
121. Pappert D, Busch T, Gerlach H, Lewandowski K, Radermacher P, Rossaint R. Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995 Jun;82(6):1507-11.
122. Van Heerden PV, Webb SA, Hee G, Corkeron M, Thompson WR. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. *Anaesthesia and intensive care*. 1996 Feb;24(1):87-90.
123. Van Heerden PV, Blythe D, Webb SA. Inhaled aerosolized prostacyclin and nitric oxide as selective pulmonary vasodilators in ARDS--a pilot study. *Anaesthesia and intensive care*. 1996 Oct;24(5):564-8.
124. Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, et al. Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996 Dec;154(6 Pt 1):1671-7.
125. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010 (8):CD007733.
126. Diaz JV, Brower R, Calfee CS, Matthay MA. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Critical care medicine*. 2010 Aug;38(8):1644-50.
127. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988 Jun 16;333(6174):664-6.
128. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Critical care medicine*. 1998 Jan;26(1):15-23.

129. Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Critical care medicine*. 2000 Jun;28(6):1736-41.
130. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003 Apr 1;167(7):1008-15.
131. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive care medicine*. 1999 Sep;25(9):911-9.
132. Mehta S, Simms HH, Levy MM, Hill SS, Schwartz W, Nelson D, et al. Inhaled Nitric Oxide Improves Oxygenation Acutely but Not Chronically in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Applied Research in Clinical and Experimental Therapeutics*. 2001;1:73-84.
133. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 May;157(5 Pt 1):1372-80.
134. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei medical journal*. 2003 Apr 30;44(2):219-26.
135. Payen D, Vallet B, ARDS GdédNdl. Results of the French Prospective Multicentric Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial on inhaled Nitric Oxide (NO) in ARDS. *Intensive care medicine*. 1999;25(1:166).
136. Schwebel C, Beuret P, Perdrix JP, Jospe R, Duperret S, Fogliani J. Early Inhaled Nitric Oxide Inhalation in Acute Lung Injury: Results of a Double-blind Randomized Study. *Intensive care medicine*. 1997;23(Suppl. 1:2).
137. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Jr., et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004 Apr 7;291(13):1603-9.
138. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 May;157(5 Pt 1):1483-8.
139. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010 (7):CD002787.
140. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007 Apr 14;334(7597):779.
141. Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, Musthafa AA, Dremsizov TT, Lidicker J, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Critical care medicine*. 2006 Dec;34(12):2883-90.
142. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 1976 Jan-Feb;4(1):13-4.
143. Slutsky AS. Improving outcomes in critically ill patients: the seduction of physiology. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009 Nov 11;302(18):2030-2.

144. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakyntinos SG. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005 Mar;25(3):534-44.
145. 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.
146. 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 applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002 Dec;93(6):2181-91.
147. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Feb;157(2):387-93.
148. 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.
149. Lim CM, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 2001 Mar;27(3):477-85.
150. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009 Nov 11;302(18):1977-84.
151. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive care medicine*. 2008 Aug;34(8):1487-91.
152. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Jun 1;173(11):1233-9.
153. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial. *The Journal of trauma*. 2005 Aug;59(2):333-41; discussion 41-3.
154. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004 Nov 17;292(19):2379-87.
155. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Critical care medicine*. 2008 Feb;36(2):603-9.
156. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008 Apr 22;178(9):1153-61.
157. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c2327.
158. Stawicki SP, Goyal M, Sarani B. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide. *Journal of intensive care medicine*. 2009 Jul-Aug;24(4):215-29.

159. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Sep 15;166(6):801-8.
160. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013 Feb 28;368(9):795-805.
161. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013 Feb 28;368(9):806-13.
162. Lubnow M, Luchner A, Philipp A, Buchner S, Jeron A, Karagiannidis C, et al. Combination of high frequency oscillatory ventilation and interventional lung assist in severe acute respiratory distress syndrome. *Journal of critical care*. 2010 Sep;25(3):436-44.
163. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351-63.
164. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive care medicine*. 1997 Aug;23(8):819-35.
165. Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive care medicine*. 2000 Nov;26(11):1630-7.
166. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *American journal of surgery*. 2000 Aug;180(2):144-54.
167. Henzler D, Dembinski R, Kopp R, Hawickhorst R, Rossaint R, Kuhlen R. [Treatment of acute respiratory distress syndrome in a treatment center. Success is dependent on risk factors]. *Der Anaesthesist*. 2004 Mar;53(3):235-43.
168. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):595-605; discussion -7.
169. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011 Oct 19;306(15):1659-68.
170. Norfolk SG, Hollingsworth CL, Wolfe CR, Govert JA, Que LG, Cheifetz IM, et al. Rescue therapy in adult and pediatric patients with pH1N1 influenza infection: a tertiary center intensive care unit experience from April to October 2009. *Critical care medicine*. 2010 Nov;38(11):2103-7.
171. Organization ELS. Extracorporeal Life Support Organization Extracorporeal Life Support Organization 2012 [updated 2012; cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://www.elsonet.org/>.
172. Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal JM, Demory D, Roch A, Forel JM, Bongrand P, Brégeon F, Sainty JM. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2162-71.