

Limity umělé plicní ventilace u nemocných s ARDS po studii EOLIA

Pavel Dostál

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Fakultní nemocnice Hradec Králové



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 24, 2018

VOL. 378 NO. 21

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

A. Combes, D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoué, C. Guervilly, D. Da Silva, L. Zafrani, P. Tirot, B. Veber, E. Maury, B. Levy, Y. Cohen, C. Richard, P. Kalfon, L. Bouadma, H. Mehdaoui, G. Beduneau, G. Lebreton, L. Brochard, N.D. Ferguson, E. Fan, A.S. Slutsky, D. Brodie, and A. Mercat, for the EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet*

CONCLUSIONS

Among patients with very severe ARDS, 60-day mortality was not significantly lower with ECMO than with a strategy of conventional mechanical ventilation that included ECMO as rescue therapy. (Funded by the Direction de la Recherche Clinique et du Développement and the French Ministry of Health; EOLIA ClinicalTrials.gov number, NCT01470703.)



Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to: Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385

- ARDS, < 7 dní invazivní UPV + 1 kritérium
 1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg} > 3 \text{ h}$ přes optimalizaci ($\text{FiO}_2 > 80\%$, VT 6 ml/kg PBW, PEEP > 10 cm H₂O) a *potenciální* dalších postupů (iNO, RM, pronační poloha, HFOV, almitrin) (5%)
 2. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg} > 6 \text{ h}$ přes optimalizaci (cca 75%)
 3. pH < 7.25 s $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg} > 6 \text{ h}$ (přes zvýšení DF do 35/min, při Pplat ≤ 32 cm H₂O bylo nejprve snížen dechový objem o 1 ml/kg na 4 ml/kg, poté redukce PEEP až na 8 cm H₂O) (20%)



Exclusion criteria

- věk <18 years; UPV >7 dní; těhotenství;
- Hmotnost >1 kg/cm (výšky) nebo BMI > 45 kg/m²;
- DDOT nebo domácí NIV
- Indikace k vaECMO
- Anamnéza HIT
- Malignita s předpokladem života <5 let
- Moribundní pacient, SAPS II >90;
- Nefarmakologické navozené koma po zástavě oběhu
- Ireverzibilní neurologické poškození
- Rozhodnutí o omezené terapii
- Očekávaná obtížnost zajistit žilní přístup
- Nedostupnost ECMO



UPV v průběhu ECMO

Objemová A/CMV

- FiO_2 : 30-50%; PEEP min. 10 cm H_2O
- VT snížen k dosažení P_{plat} 24 cm H_2O
- Dechová frekvence 10–30 d/min

APRV

- P_{high} max 24 cm H_2O , PEEP min. 10 cm H_2O
- FiO_2 : 30-50%
- Dechová frekvence 10–30 d/min



Skupina „konvenční“ ventilace

- **Express study „increased recruitment arm“**
- **Objemová A/CMV**
- VT 6 ml/kg PBW, P_{pl} 28-30 cm H₂O, PEEP produktem dechového objemu a compliance
- FiO₂ s cílem 88-95%
- Svalová relaxace a pronační poloha doporučena, ostatní postupy možné

Skupina „konveční“ ventilace

- DF až 35 d/min s cílem **pH 7,3 až 7,4**, při selhání infuze NaHCO_3 .
- Při pH pod 7,15 **možnost zvyšování dechového objemu až na 8 ml/kg při Ppl pod 32 cm H₂O**
- Při Ppl nad 32 cm H₂O
 1. možnost redukce PEEP až na 5 cm H₂O
 2. při pH nad 7,15 a Ppl nad 32 cm H₂O možnost redukce VT až na 4 ml/kg

Komentář k nastavení ventilátoru

- „francouzský přístup“
- Ppl považuje za důležitější než „mechanical power“, sporný limit Ppl (28-30-32 cm H₂O)
- Primárně redukuje PEEP a až poté VT
- Nezohledňuje transpulmonální tlak
 - Obezita
 - Vyšší IAP
 - Vyšší pravděpodobnost selhání postupu

Komentář k nastavení ventilátoru

- V určitých situacích (hyperkapnie) zvyšuje VT
- Volí vyšší PEEP u nemocných se „zdravější“ plíci (vyšší Crs)
- Vysokým tlakům v DC jsou vystavení i PEEP nonrespondeři
- Vysoký tlak v DC i u nemocných s dysfunkcí PK

Ukončování UPV

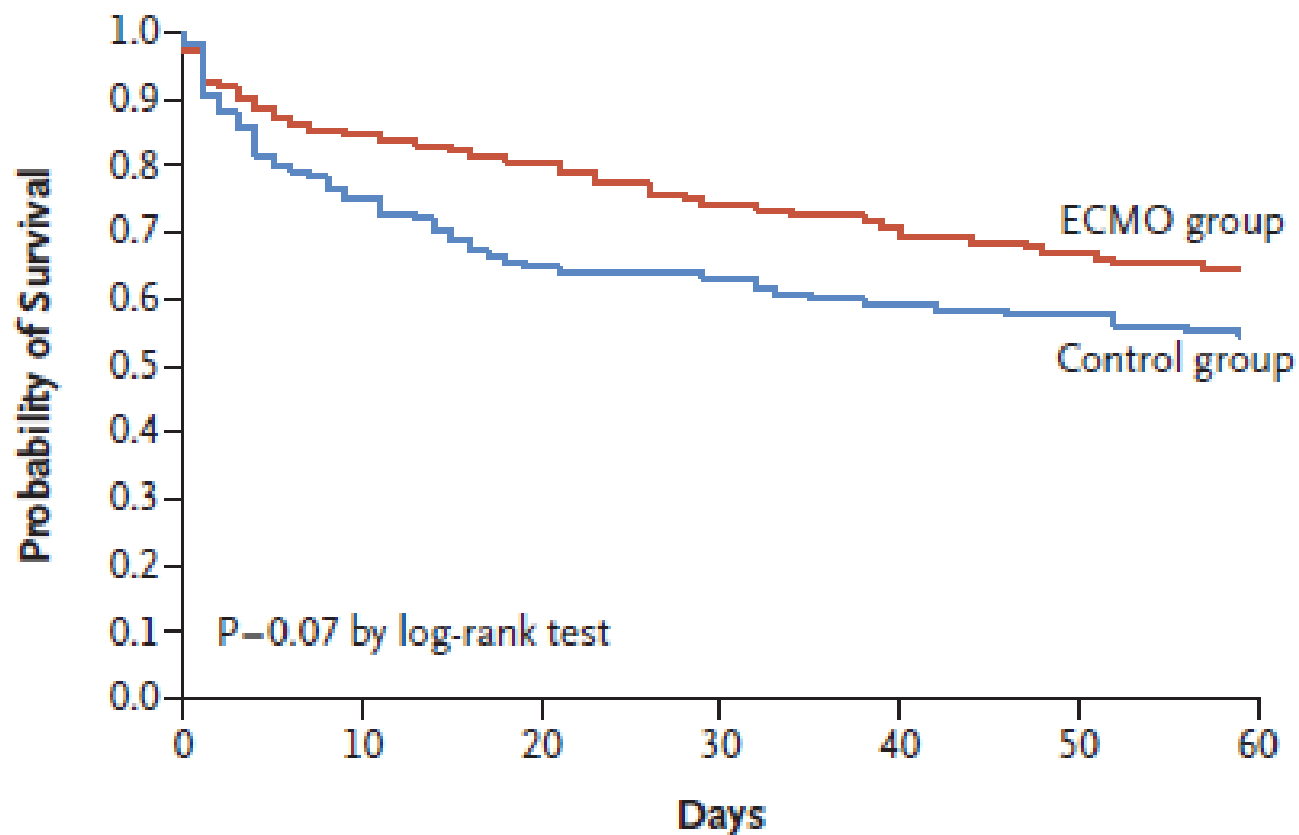
- Při $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg a $\text{FiO}_2 < 0,6$
- **Snížení PEEP během 20-30 min na 5 cm H₂O**, zastaveno při poklesu SpO_2 pod 88%
- Byl-li při uvedeném nastavení $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg , byl proveden SBT v průběhu 24h
- Denní test SBT, T kus nebo PSV 7 cm H₂O

Crossover

- Při SpO_2 pod 80% déle než 6h přes **zvážení** RM, iNO/PGI, test pronační polohy
- Bez „ireverzibilního MOF“
- Ošetřující lékaře „věřil, že ECMO změní klinický výsledek“

Ukončení studie

- Studie ukončena předčasně pro splnění kritérií pro marnost po 4. mezianalýze
- ITT analýza HR 0,76 (0.47 až 1.04), P = 0.09
- Korekce na crossover HR 0,51 (0,24 až 1.02), P = 0.055

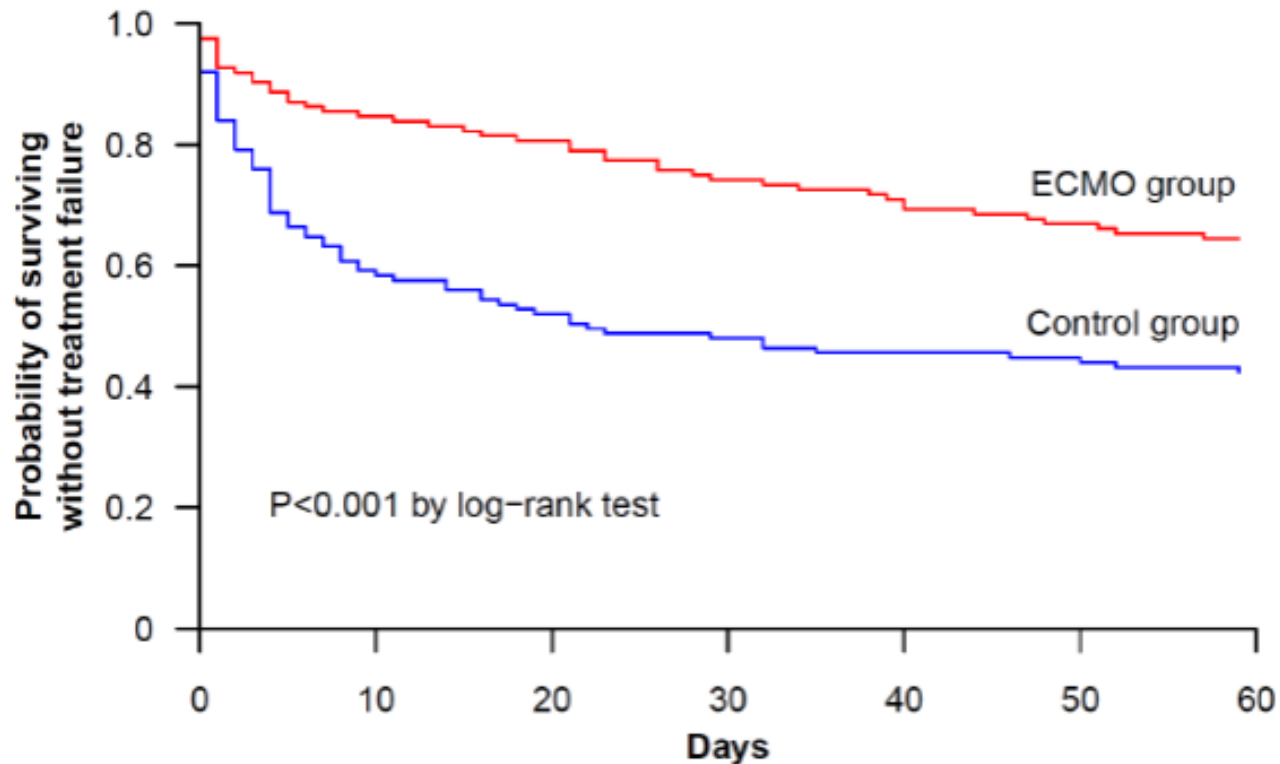


No. at Risk

ECMO	124	105	100	92	88	83	80
Control	125	94	81	79	74	72	69

Figure 2. Kaplan–Meier Survival Estimates in the Intention-to-Treat Population during the First 60 Days of the Trial.

Figure S8. Kaplan–Meier Estimates of Survival Without Treatment Failure, Defined as Crossover to ECMO or Death for the Control Group and Death for the ECMO Group in the Intention-to-Treat Population During the First 60 Study Days.



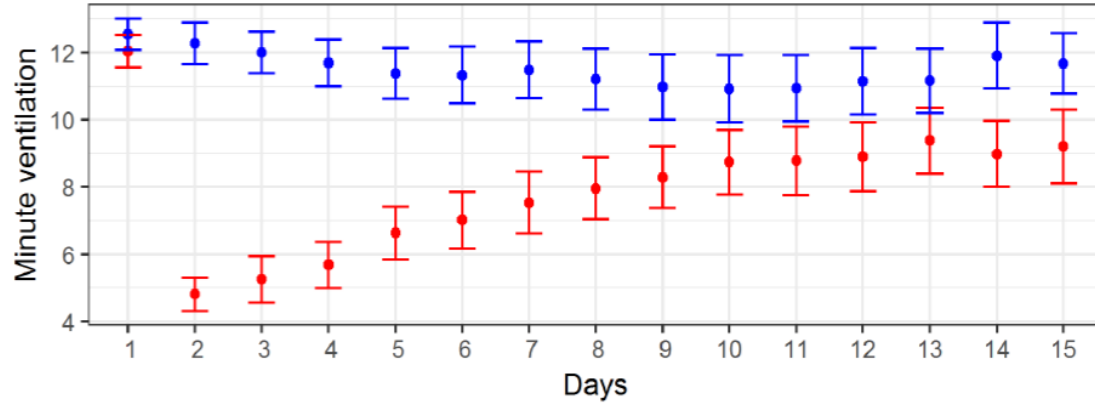
No. at risk

ECMO	124	105	100	92	88	83	80
Control	125	74	65	60	57	56	54

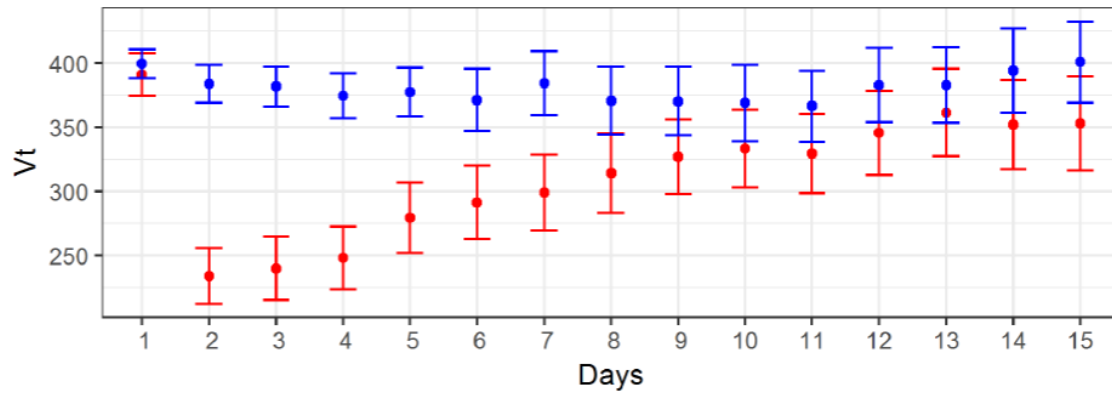
Rescue therapy— no. (%)	ECMO	Controls
Any	119 (96)	122 (98)
? Prone positioning	70 (56)	78 (62)
Inhaled Nitric oxide or prostacyclin	64 (52)	68 (54)
Recruitment maneuvers	22 (18)	34 (27)
Almitrine	4 (3)	7 (6)
Neuromuscular blockade	114 (92)	120 (96)
HFOV	1 (1)	2 (2)

ECMO Control

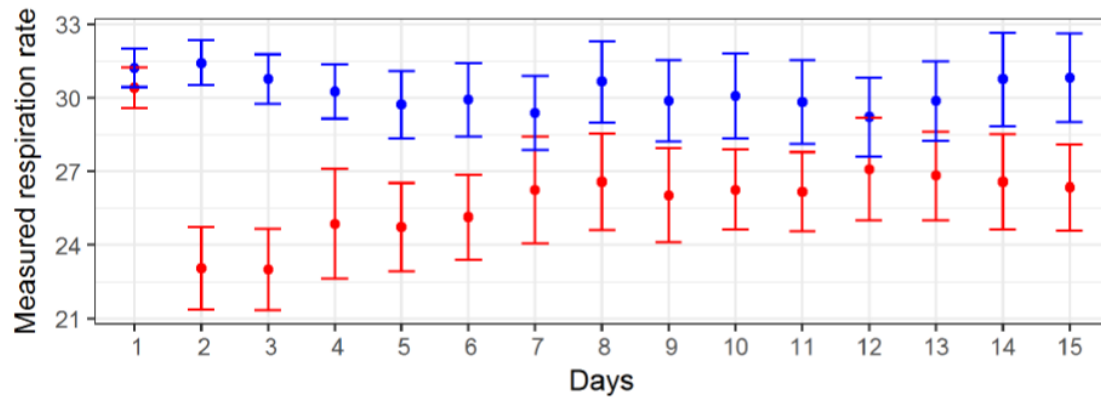
MV



VT

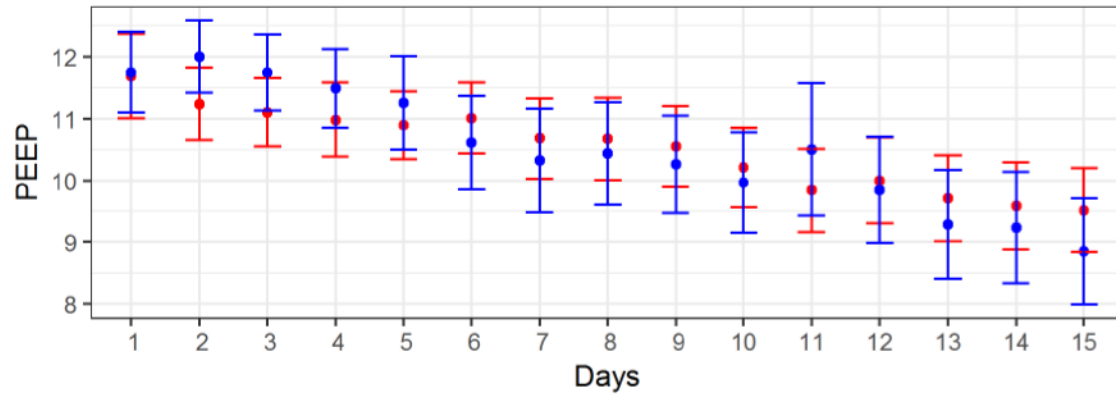


DF

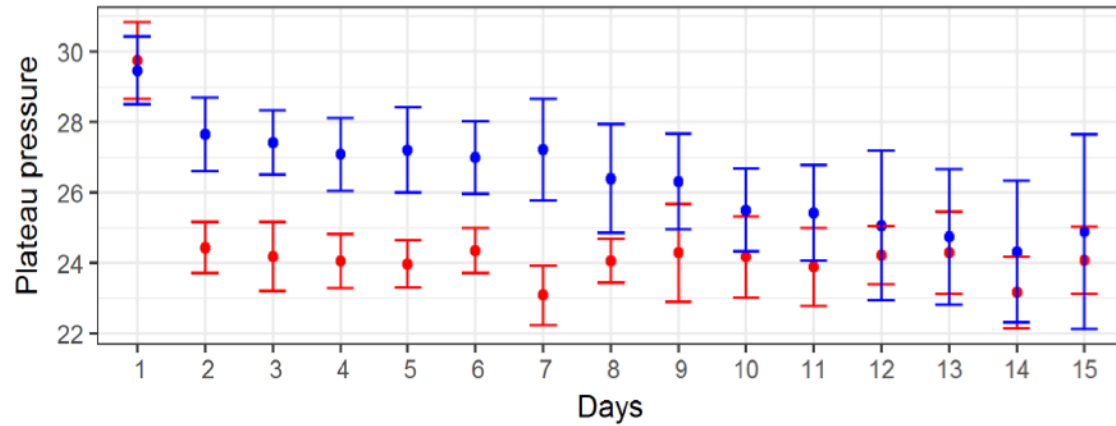


—●— ECMO —●— Control

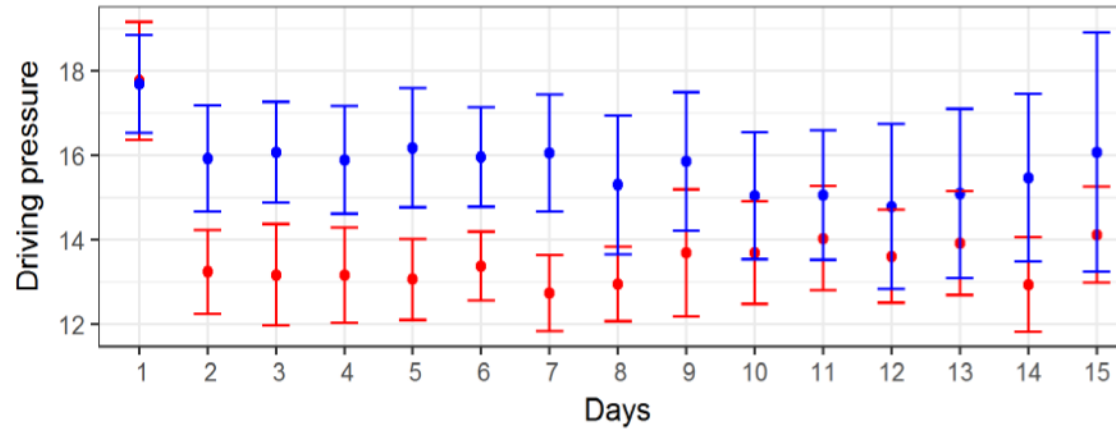
PEEP



Ppl

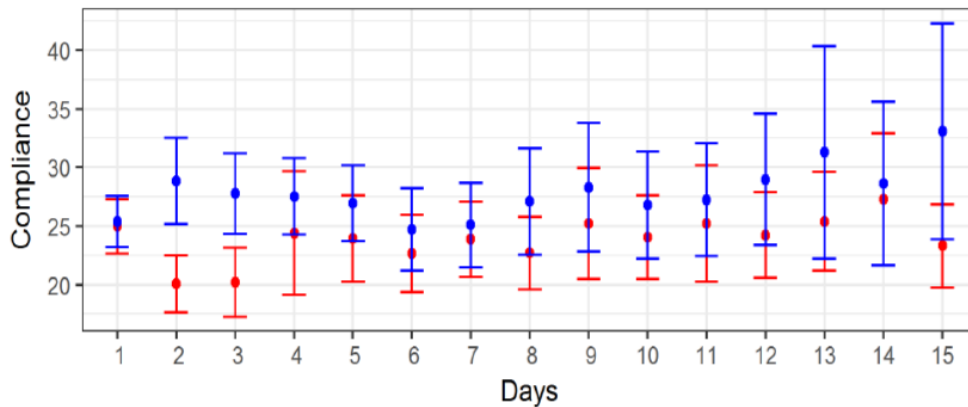


DP

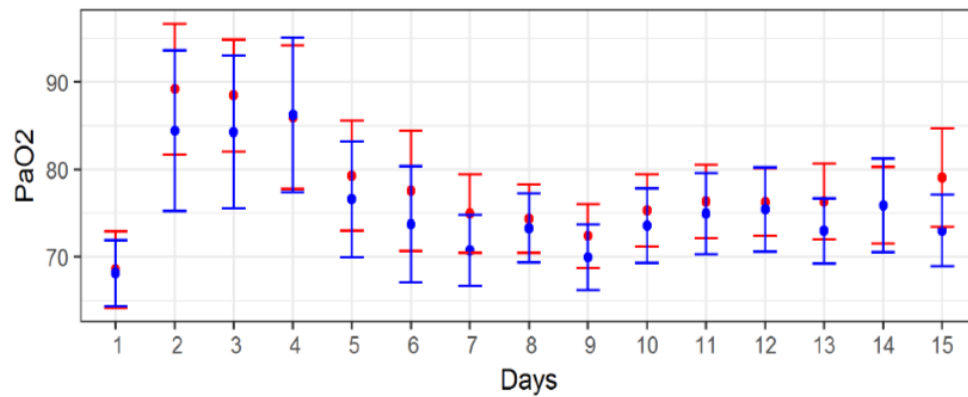


● ECMO ● Control

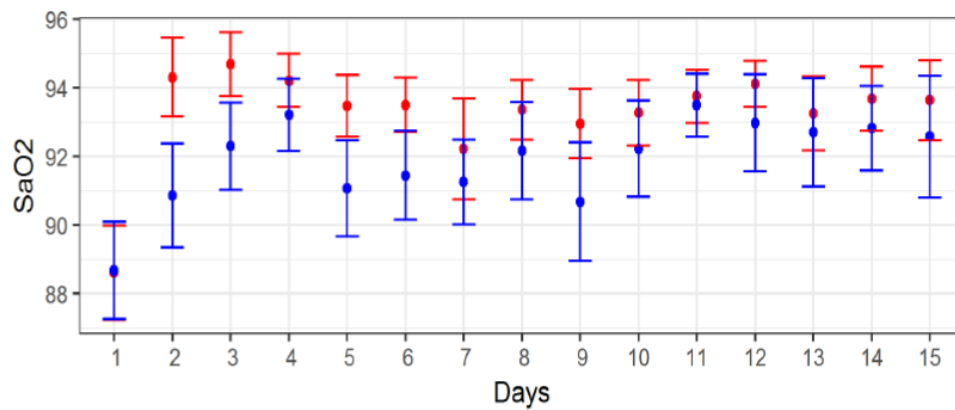
Crs



PaO₂



SaO₂



60ti denní smrtnost

- ITT analýza ECMO 44/124 (35%) vs C 57/125 (46%),
P = 0.09, **NNT 9.1**
- Nemocní napojení na ECMO (včetně nemocných napojených v režimu crossover)
 - 62/156 (40%)
- Nemocní pouze ventilovaní
 - 39/93 (42%), 3 randomizováni do ECMO
- Nemocní z kontrolní skupiny s crossover
 - 20/35 (57%)
- Nemocní z kontrolní skupiny pouze ventilovaní
 - 37/90 (41%)

Smrtnost dle vstupního kritéria

Criteria #1 — no. died/ total no. (%) 1/5 (20) 1/11 (9) 10.9 (-25.0 to 56.9)

Criteria #2 — no. died/ total no. (%) 37/94 (39) 45/94 (48) -8.5 (-22.4 to 5.7)

NNT 11.1

Criteria #3 — no. died/ total no. (%) 6/25 (24) 11/20 (55) -31.0 (-55.7 to -2.2)

NNT 3.2



Analýza podskupin

	ECMO	Controls		
Principal cause of ARDS				p-value: 0.992
Bacterial pneumonia	19/54 (35.2%)	26/58 (44.8%)		0.78 (0.49-1.25)
Viral pneumonia	6/26 (23.1%)	6/20 (30%)		0.77 (0.29-2.05)
Other	19/44 (43.2%)	25/47 (53.2%)		0.81 (0.52-1.26)
Interval between start on MV and randomization				p-value: 0.735
< 3 days	31/85 (36.5%)	38/84 (45.2%)		0.81 (0.56-1.17)
≥ 3 days	13/39 (33.3%)	19/41 (46.3%)		0.72 (0.41-1.26)
Compliance				p-value: 0.399
< 24 per cm of water	24/53 (45.3%)	23/46 (50%)		0.91 (0.60-1.38)
≥ 24 per cm of water	11/43 (25.6%)	19/49 (38.8%)		0.66 (0.35-1.24)
Driving pressure				p-value: 0.625
< 16 cm of water	13/40 (32.5%)	14/40 (35%)		0.93 (0.50-1.73)
≥ 16 cm of water	22/56 (39.3%)	28/55 (50.9%)		0.77 (0.51-1.18)
PaO ₂ /FiO ₂				p-value: 0.051
< 66 mm Hg	28/64 (43.8%)	24/57 (42.1%)		1.04 (0.68-1.58)
≥ 66 mm Hg	16/59 (27.1%)	33/68 (48.5%)		0.56 (0.34-0.91)
PaCO ₂				p-value: 0.173
< 55 mm Hg	24/58 (41.4%)	26/61 (42.6%)		0.97 (0.63-1.49)
≥ 55 mm Hg	20/65 (30.8%)	31/64 (48.4%)		0.64 (0.41-1.00)
Lactate				p-value: 0.233
< 2 mmol/L	13/54 (24.1%)	23/58 (39.7%)		0.61 (0.34-1.08)
≥ 2 mmol/L	30/63 (47.6%)	32/61 (52.5%)		0.91 (0.64-1.30)
SOFA score				p-value: 0.105
< 11	13/60 (21.7%)	22/56 (39.3%)		0.55 (0.31-0.99)
≥ 11	31/64 (48.4%)	35/69 (50.7%)		0.95 (0.67-1.35)
Prone position				p-value: 0.316
No	17/54 (31.5%)	23/47 (48.9%)		0.64 (0.39-1.06)
Yes	27/70 (38.6%)	34/78 (43.6%)		0.88 (0.60-1.31)

Kdy nelze očekávat potenciální přínos vvECMO???

Skupiny s $HR \geq 0,91$

- Multiorgánové selhání s $SOFA \geq 11$ b
- Driving pressure < 16 cm H_2O
- $PaO_2/FiO_2 < 66$ mmHg
- $PaCO_2 < 55$ mmHg
- Laktát ≥ 2 mmol/l

Komentáře ke studii

- „...the routine use of ECMO in patients with severe ARDS is not superior to the use of ECMO as a rescue maneuver in patients whose condition has deteriorated further.“
- „...clinicians may feel secure with an approach to
- severe ARDS that combinesevidence based interventions while reserving ECMO for patients whose life-threatening hypoxemia persists despite these efforts.“

ECMO for Severe ARDS

C. Corey Hardin, M.D., Ph.D., and Kathryn Hibbert, M.D.



Komentáře ke studii

- „...**ECMO probably has some benefit in this context, despite the trial not being traditionally positive.** In addition, most of the other secondary outcomes favored ECMO.“

**Learning from a Trial Stopped
by a Data and Safety Monitoring Board**

David Harrington, Ph.D., and Jeffrey M. Drazen, M.D.



Komentáře ke studii

- „Over the past 3 years, the rate of survival to discharge from the intensive care unit among the last 700 consecutive patients who received ECMO support is 81%, which is substantially higher than the survival rate in the ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS (EOLIA) trial“.
 - Patel BJ et al, NEJM 2018



Komentáře ke studii

- „We therefore continue to advocate for a consensus-based approach to severe ARDS that consists of careful lung-protective ventilation including low tidal volumes, prone positioning, and paralysis with the use of ECMO as a rescue therapy if these interventions do not stabilize the patient’s condition.“

C. Corey Hardin, M.D., Ph.D.
Kathryn Hibbert, M.D.
Massachusetts General Hospital
Boston, MA



Komentáře ke studii

- We believe that the more rigorous, per-protocol or as-treated analysis provides necessary balance to the secondary analysis: mortality at 60 days was 40% among patients who received ECMO and 42% among those who did not receive ECMO.“

– Brower R. et al, NEJM 2018



Závěry I

- Benefit metody menší než očekáván (smrtnost 46% vs 60-80% literárně v konvenční skupině), NNT 9,1 nemocných
- Způsob ventilace v kontrolní skupině suboptimální
- Není nadále jasné, zda pacienti mají být na ECMO napojováni *a priori* nebo pouze při „selhání terapie“

Závěry II

- Překvapivé podskupiny „bez trendu k benefitu ECMO“ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 66$ mmHg, laktát ≥ 2 mmol/l)
- Možný individuální benefit metody (nejnižší HR)
 - Absence vasopresoru, maximálně střední SOFA
 - **Vysoký driving pressure**
 - **Vysoké CO₂**
 - **Nemožnost pronační polohy**
 - Imunokompromitace
 - Kortikosteroidy

Děkuji za pozornost.

