SBU KOMMENTERAR
PUBLIKATION NR: 2020_01
PUBLICERAD: 4 FEBRUARI 2020
NEDLADDAD: 13 MAJ 2025

Extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) vid lungsvikt (ARDS)

Innehåll

Inledning 3
Kommenterad rapport 4
SBU:s sammanfattning 4
SBU:s kommentar 5
Sammanfattning av originalrapporten 5
Om studierna i originalrapporten 5
Originalrapportens slutsatser 8
SBU:s granskning av originalrapporten 8
Faktaruta 1 ECMO 9
Faktaruta 2 Evidensgraderingssystemet GRADE 10
Referenser 11
Projektgrupp och granskare 11
Sakkunnig 11
SBU 12
Granskare 12
Bindningar och jäv 12

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/2020_01

Inledning

Genom extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) kan blodet syresättas utanför kroppen. Blodet leds från en central ven till en ECMO-apparat där det passerar ett membran som tillför syre till och avlägsnar koldioxid från blodet. Det syresatta blodet pumpas sedan tillbaka till patientens kretslopp, antingen genom en ven vid lungsvikt (så kallad venovenös ECMO, V-V ECMO) eller genom en artär vid hjärtsvikt eller kombinerad hjärt- och lungsvikt (venoarteriell ECMO, V-A ECMO). I Faktaruta 1 kan du läsa mer om behandling med ECMO.

Akut svår lungsvikt, eller akut respiratoriskt stressyndrom (ARDS), är ett livshotande tillstånd där lungorna inte klarar att syresätta blodet. Vid ARDS kan syrenivåerna i blodet sjunka till riskabelt låga värden trots konventionell mekanisk ventilation med respirator. Behandlingen kompliceras av att respiratorn skapar ett tryck som kan skada lungorna när de är svullna och påverkade som vid ARDS. En ECMO-apparat avlastar istället lungorna när den syresätter blodet.

Den här publikationen är av typen SBU Kommenterar

- ~~Strukturerad litteratursökning~~
- ~~Strukturerad och uttömmande litteratursökning~~
- ~~Granskning av studiernas relevans~~
- ~~Bedömning av risk för snedvridning~~
- ~~Sammanvägning av resultaten~~
- ~~Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av SBU~~
- ~~Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av annan aktör än SBU~~
- ✓ Granskning av andras systematiska översikter
- ~~Prioritering utförd med hjälp av konsensus~~
- ✓ Medverkan av ämnessakkunniga
- ~~Patient- eller brukarmedverkan~~
- ~~Etiska och sociala aspekter ingår~~
- ~~Ekonomiska aspekter ingår~~
- ✓ Granskning utförd av externa ämnessakkunniga
- ✓ Granskning utförd av SBU:s kvalitetsgrupp
- ~~Granskning utförd av SBU:s vetenskapliga råd~~
- ~~Slutsatser godkända av SBU:s nämnd~~

Kommenterad rapport

Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2019;7:163-72.

Publicerad: 2019-02

Senaste sökning: 2018-05-28

SBU:s sammanfattning

I den systematiska översikten har författarna undersökt vad tilläggsbehandling med venovenös extrakorporeal membranoxygenering (V-V ECMO) till konventionell mekanisk ventilation har för effekt på dödlighet för vuxna individer med akut svår lungsvikt (ARDS) jämfört med enbart mekanisk ventilation.

Översiktsförfattarna fann en måttlig tillförlitlighet till resultatet att vuxna med ARDS som behandlats med V-V ECMO hade en reducerad dödlighet mätt 60 dagar efter att behandlingen påbörjats. Denna bedömning baseras på data från två randomiserade kontrollerade studier som har evidensgraderats och totalt studerat 429 individer.

SBU bedömer att översikten är välgjord, men att evidensgraderingen är otydlig.

SBU:s kommentar

- Venovenös extrakorporeal membranoxygenering (V-V ECMO) är associerad med en lägre dödlighet än konventionell mekanisk ventilation för vuxna med grav ARDS, när den utförts på specialiserade ECMO-center. Resultaten kan inte generaliseras till andra center med låg volym av patienter med ARDS.
- Det är utifrån denna översikt oklart om det är bäst att använda ECMO sent i sjukdomsförloppet på vitalindikation, där patientens liv är i omedelbar fara, eller om ECMO bör inledas tidigare.
- SBU bedömer att den systematiska översikten är relevant för ett svenskt sammanhang eftersom de inkluderade studierna är genomförda på ett sätt som liknar rutinerna inom svensk vård.
- Den systematiska översikten berör enbart V-V ECMO. Om patienter som behandlas med V-V ECMO riskerar att avlida i hjärtsvikt (se Faktaruta 1) är det möjligt att byta till venoarteriell (V-A) ECMO.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

Översikten har inkluderat fem studier: två randomiserade kontrollerade studier och tre observationsstudier med totalt 1 055 patienter. Resultat från 773 av patienterna inkluderades i översiktens analyser där fokus ligger på de två randomiserade studierna. Studierna är genomförda i Frankrike, Storbritannien och Taiwan. Sökningen fokuserade enbart på V-V ECMO. Studier där mer än 30 procent av patienterna fick annan ECMO-modalitet (mestadels V-A) uteslöts.

Alla inkluderade patienter visade tecken på grav ARDS. Den vanligaste orsaken var lunginflammation. Två av observationsstudierna fokuserade främst på individer med svininfluensa (H1N1-influensa). I fyra av de fem studierna påbörjades ECMO-behandlingen inom 72 timmar efter att konventionell mekanisk ventilation hade påbörjats, och medelvärdet för lungornas förmåga att syresätta blodet var 80 mm Hg (11 kPa) eller sämre, mätt i PaO_2:FiO_2. Till skillnad från patienterna i kontrollgruppen fick ECMO-patienterna också blodförtunnande läkemedel under behandlingstiden.

Översiktsförfattarna bedömde att risken för bias var låg för de randomiserade studierna och låg eller måttlig för observationsstudierna.

Resultat

Översiktsförfattarna har sammanställt metaanalyser och evidensgraderat sammanvägda resultat för det primära utfallet, som var dödlighet vid 60 dagars uppföljning, och för de sekundära utfallen, som var dödlighet vid studiernas längsta uppföljningstid och misslyckad behandling[1] (eng. treatment failure). Vid evidensgraderingen användes GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). I Faktaruta 2 kan du läsa mer om evidensgradering med GRADE.

I Tabell 1 sammanfattas översiktens evidensgraderade resultat. Analyserna baseras på de två inkluderade randomiserade studierna. En av dessa har inte mätt dödlighet vid 60 dagars uppföljning, utan i den studien har data för 50 dagars uppföljning använts. För utfallet dödlighet vid studiernas längsta uppföljningstid användes data för 60 dagar respektive sex månaders uppföljning.

Några patienter som randomiserats till behandling med ECMO har ändå inte fått det, antingen för att de tillfrisknat snabbt eller avlidit. En del patienter som randomiserats till konventionell mekanisk ventilation har dessutom flyttats över till ECMO-gruppen när deras tillstånd försämrats så pass att ECMO satts in i ett sista försök att rädda deras liv (vitalindikation). För att spegla vad det får för effekt på det sammanvägda resultatet har författarna redovisat data på flera olika sätt. Utfallet dödlighet vid längsta uppföljningstid har därför redovisats antingen utifrån hur patienterna randomiserats (intention to treat), utifrån att de fått den behandling som de randomiserats till (per-protocol) eller utifrån den behandling som de slutligen fått inklusive patienter som bytt behandlingsgrupp (as-treated). På detta sätt visar översiktsförfattarna att skillnaden mellan grupperna är mindre när man analyserar överlevnad utifrån vilken behandling patienterna fått i slutändan och större om man analyserar överlevnad utifrån vilken behandling de randomiserats till (se Tabell 1).

[1] Dödsfall eller att patienter i gruppen med konventionell mekanisk ventilation flyttades över till ECMO-gruppen.

Tabell 1 Sammanfattande tabell av översiktens evidensgraderade utfall och bedömningar.

	Antal med utfall/ totala antalet	Riskkvot (95 % KI)	Antal individer (studier)	Tillförlitlighet bedömt med GRADE (översiktens förklaring till avdrag)
Dödlighet vid 50–60 dagars uppföljning enligt intention to treat	ECMO: 73/214 CMV: 101/215	0,73 (0,58 till 0,92)	429 (2 RCT:er)	Måttlig (⊕⊕⊕◯) (avdrag för bristande precision på grund av "optimal information size" samt att RR 0,5–2 inte bedömdes som en stor effekt)
Dödlighet vid studiernas längsta uppföljningstid (60 dagar respektive 6 månader) enligt intention to treat	ECMO: 77/214 CMV: 102/215	0,76 (0,60 till 0,95)	429 (2 RCT:er)	Måttlig (⊕⊕⊕◯) (avdrag för bristande precision på grund av "optimal information size" samt att RR 0,5–2 inte bedömdes som en stor effekt)
Dödlighet vid studiernas längsta uppföljningstid (60 dagar respektive 6 månader) enligt as-treated	ECMO: 87/225 CMV: 92/204	0,87 (0,68 till 1,1)	429 (2 RCT:er)	Måttlig (⊕⊕⊕◯) (avdrag för sannolika confounder)
Dödlighet vid studiernas längsta uppföljningstid (60 dagar respektive 6 månader) enligt per-protocol	ECMO: 67/189 CMV: 82/179	0,79 (0,61 till 1,02)	429 (2 RCT:er)	Måttlig (⊕⊕⊕◯) (avdrag för sannolika confounder)
Misslyckad behandling enligt intention to treat	ECMO: 77/214 CMV: 138/214[1]	0,58 (0,39 till 0,85)	429 (2 RCT:er)	Hög (⊕⊕⊕⊕) (inga avdrag)

CMV = Konventionell mekanisk ventilation; **ECMO** = Extrakorporeal membranoxygenering; **KI** = Konfidensintervall; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Riskkvot.
[1] Bör vara 138/215, det vill säga att en individ i artikeln av Peeks et al. 2009 har fallit bort i översiktens analys.

Biverkningar

Två av observationsstudierna och en randomiserad kontrollerad studie redovisade fler blödningar i den grupp som fått ECMO-behandling. Dessa studier plus en ytterligare observationsstudie redovisade även komplikationer relaterade till ECMO-behandlingen.

Endast en randomiserad studie redovisade bieffekter för både den grupp som fått ECMO-behandling och den som fått konventionell mekanisk ventilation. Den antydde att andelen patienter som behövde blodtransfusion på grund av blödning var större i ECMO-gruppen än i jämförelsegruppen (46 % respektive 28 % med en absolut riskskillnad på 18 %, 95 % KI, –6 till 30). Andelen med ischemisk stroke var lägre i ECMO-gruppen än i

jämförelsegruppen (0 % respektive 5 % med en absolut riskskillnad på –5 %, 95 % KI, –10 till –2). Man såg ingen signifikant skillnad i hur stor andel som drabbades av blödande stroke i de båda grupperna (2 % respektive 4 % med en absolut riskskillnad på –2 %, 95 % KI, –7 till 30).

Originalrapportens slutsatser

- I översiktens metaanalyser är behandling med V-V ECMO för vuxna med ARDS genomgående associerad med en minskad dödlighet. För vuxna med ARDS ska ECMO-behandling övervägas på specialiserade center.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

Översiktsförfattarna påpekar att det är osannolikt att ytterligare forskning kommer att genomföras inom en snar framtid på grund av etiska och praktiska dilemman som hindrar en större randomiserad kontrollerad studie på denna patientgrupp.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas ROBIS (Risk Of Bias in Systematic Reviews) [1]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval, bedömning av studier, dataextraktion och analys av data uppfyllde definierade krav för en systematisk översikt. Det saknas dock information om huruvida ett studieprotokoll för översikten har registrerats och därmed går det inte att bedöma ifall de utfall som man har valt att redovisa var förutbestämda. Eftersom översiktsförfattarna valt att redovisa risk för död och detta är det absolut viktigaste utfallet i detta sammanhang bedöms avsaknaden av protokoll dock som mindre betydelsefull.

Resultaten i den systematiska översikten baseras främst på två randomiserade kontrollerade studier med totalt 429 individer. Översiktsförfattarna har bedömt att dessa har en låg risk för bias. Enligt deras evidensgradering är tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet från dessa studier antingen måttlig eller hög, det vill säga att det är mindre troligt att framtida forskning kommer att ändra resultatet. Idag skulle det dessutom i det närmaste anses oetiskt att genomföra ytterligare en randomiserad kontrollerad studie i detta fält.

Översiktsförfattarnas bedömningar vid evidensgraderingen är dock inte tydliga. Evidensgraderingen är otydlig när metaanalyserna för olika utfall är relativt lika, men i en analys har författarna gjort avdrag för precision och i en annan för confounder utan att förklara varför.

Faktaruta 1 ECMO

En hjärt–lungmaskin består i princip av en pump och en konstgjord lunga (så kallad oxygenator) och kan ersätta hjärtats och lungornas funktion under en begränsad tid. Maskinen användes för första gången i kliniskt bruk 1953 vid en hjärtoperation. De ursprungliga oxygenatorerna skadade blodet och kunde endast användas under några timmar.

ECMO är en modifierad hjärt–lungmaskin anpassad för långtidsbruk. Metoden är utvecklad i USA och den första lyckade ECMO-behandlingen av en vuxen patient utfördes 1971 och av ett spädbarn 1975. ECMO har varit tillgängligt i Sverige sedan slutet av 1980-talet.

ECMO fungerar så att en grov kanyl sätts in i patientens blodkärl för att suga ut syrefattigt blod. Därefter syresätts blodet i ECMO-apparaten genom att passera ett membran som tillför syre och avlägsnar koldioxid. Slutligen returneras det syresatta blodet till patienten. Kanylen som suger ut blodet läggs alltid in i en större ven, medan den återförande kan läggas in i en ven (venovenöst, V-V) eller i en större artär (venoarteriellt, V-A). V-V ECMO understödjer endast lungfunktionen, medan V-A ECMO även stödjer systemcirkulationen. V-A ECMO är en mer invasiv metod med större risk för blödningar. V-V ECMO kan även utföras med enbart en kanyl som har två kanaler, en för att suga ut blod och en för att ge tillbaka.

Under ECMO-behandling minskas trycket i patientens respirator markant, så att lungorna inte riskeras att skadas ytterligare. Man eftersträvar att ha patienten så vaken som möjligt, så att han eller hon kan mobiliseras, medverka i vården och kommunicera med omvärlden.

Vid allvarliga infektioner kan ibland lungornas blodkärl dras samman, så att motståndet för blodet att rinna genom lungorna ökar. Det kan leda till en sekundär svikt av hjärtats högra kammare – högerkammarsvikt – och i värsta fall hjärtstillestånd. Om patienten då vårdas i V-V ECMO avlider han eller hon. Genom att konvertera till V-A ECMO vid begynnande höger-kammarsvikt kan detta undvikas och öka patientens chanser att överleva.

Tiden i ECMO kan variera från några dagar till flera månader. Mediantiden för en vuxen patient ligger omkring 10 dagar. ECMO behandlar inte patientens grundsjukdom utan understödjer vitala funktioner hos lungorna och hjärtat under tiden grundsjukdomen läker ut med hjälp av annan behandling, som exempelvis antibiotika.

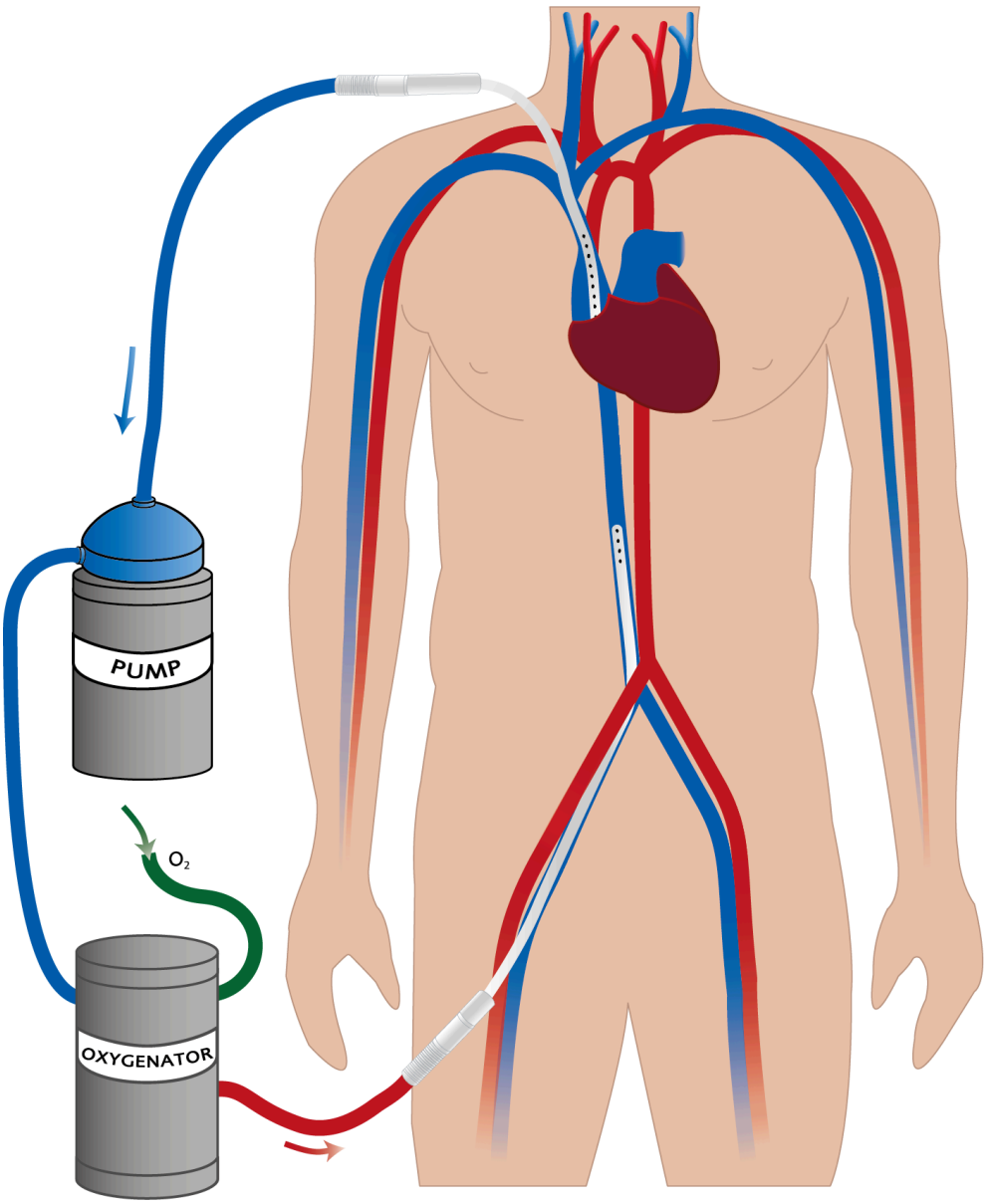

Illustration: Anna Edling/SBU

Faktaruta 2
Evidensgraderingssystemet GRADE

GRADE-systemet (http://www.gradeworkinggroup.org) används för att göra en strukturerad bedömning av tillförlitligheten (evidensstyrkan) hos varje sammanvägt delresultat (utfall) i en systematisk översikt. Den sakliga grunden för värderingen ska redovisas tydligt så att det är möjligt för andra att granska och göra sin egen bedömning.

Bedömningen av tillförlitlighet innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- hur stor risken är för systematiska fel i studierna (engelska: bias, snedvridning),
- hur mycket studierna motsäger varandra (engelska: inconsistency, bristande samstämmighet),
- i vilken grad som de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (engelska: indirectness, bristande överförbarhet),
- hur stor den statistiska osäkerheten är (engelska: imprecision, bristande precision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: publication bias).

Hänsyn tas också till storleken på delresultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕)
(Bedömningen är att resultatet stämmer)

Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○)
(Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)

Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)
(Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)

Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)
(Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

Referenser

1. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 2016;69:225-34.

Projektgrupp och granskare

Sakkunnig

Björn Frenckner, f.d. professor och överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

SBU

Helena Domeij, projektledare

Caroline Jungner, projektadministratör

Granskare

Göran Dellgren, docent och sektionschef Thoraxtransplantation, Transplantationscentrum och Thoraxkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.