

Har iNO en plass i behandlingen av ARDS hos voksne?

Andrea Kvam og Anine Bolås Holthe



Litteraturstudie ved det medisinske fakultet

Veileder:

Professor dr. med. Tor Inge Tønnessen
Avdeling for anesthesiologi, OUS Rikshospitalet

UNIVERSITETET I OSLO

7. februar 2019

© Anine Bolås Holthe og Andrea Kvam

År 2019

Har iNO en plass i behandlingen av ARDS hos voksne?

Anine Bolås Holthe og Andrea Kvam

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Background: ARDS, first described in 1967, is a clinical syndrome characterized by an uncontrollable pulmonary inflammation which rapidly can lead to respiratory failure and multiple organ dysfunction and death. Despite 50 years of research, the mortality rate remains as high as 30-60 %. Initial studies using inhaled NO in the treatment of ARDS has led to optimism, believing that the vasodilating, antiinflammatory and antiaggregating properties of iNO can improve the clinical outcome of this syndrome.

Objective: To evaluate if iNO should have a role in the management of ARDS in adults. In order to answer this, we have been evaluating the effects of iNO in terms of oxygenation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio) and mortality.

Material and methods: We conducted a literature search in the PubMed database, using the key words «respiratory distress syndrome, adult AND nitric oxide» which resulted in 518 articles. We excluded articles that did not meet the following criteria: adult individuals, English grammar and RCTs. We also excluded articles that did not fit our objective. This resulted in 19 articles, which are included in this literature review.

Results: iNO improves oxygenation in ARDS patients, although the effect on the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio seems to be transient, lasting for only 4-48 hours. None of the RCTs showed a decrease in the mortality rate when treated with iNO. In addition, iNO has been associated with adverse effects, e.g. elevated creatinine levels and an increased need of RRTs.

Conclusion: Taking into account a non-persistent improvement in oxygenation, a lack of effect on mortality outcome and the potential damages, we do not recommend iNO as a routine treatment in adult patients with ARDS. However, some patients with acute refractory hypoxemia may benefit from the short-term improvements in oxygenation, i.e. iNO can be used as a rescue therapy.

Forord

Takk til veileder professor dr. med. Tor Inge Tønnessen for god hjelp og veiledning underveis.

INNHALDSFORTEGNELSE

1	INNLEDNING	8
1.1	Valg og avgrensning av oppgave	8
1.2	Bakgrunn	8
1.2.1	Klinikk og etiologi.....	8
1.2.2	Patologi	9
1.2.3	ARDS definisjon og diagnostiske kriterier	11
1.2.4	NO-virkning.....	14
1.3	Hvordan behandles ARDS i dag?	14
1.3.1	Generell behandling.....	15
1.3.2	Spesifikk behandling.....	17
2	METODE	18
2.1	Søk	18
2.2	Avgrensning	18
3	RESULTATER	20
3.1	Resultater vedrørende oksygenering og mortalitet	20
3.1.1	Utdyping av resultatene i tabellen.....	22
3.1.2	Sentrale artikler.....	22
3.1.3	Oksygeneringseffekt ved ulik varighet av iNO.....	28
3.1.4	Oksygeneringseffekt ved iNO i kombinasjon med annen behandling.....	29
3.1.5	iNO satt opp mot annen behandling	31
4	DISKUSJON	32
4.1	Effektmål	32
4.1.1	Valg av PaO ₂ /FiO ₂ som effektmål.....	32
4.1.2	Valg av mortalitet som effektmål	33
4.2	Studieoppsett	34
4.2.1	Tabell.....	34
4.2.2	Størrelsen på utvalget.....	36
4.2.3	Studielengde	37
4.2.4	Blinding	37
4.2.5	Ulike doser iNO.....	39
4.2.6	Pasientutvalg: inklusjons- og eksklusjonskriterier	40
4.2.7	Subgrupper	42
4.3	Tilleggseffekter	44
4.3.1	Negativ effekter	44
4.3.2	Positive effekter.....	45
4.3.3	iNO kombinert med annen behandling.....	45

4.4	Svakheter ved søket.....	47
5	KONKLUSJON	48
	REFERANSELISTE	49

1 INNLEDNING

1.1 Valg og avgrensning av oppgave

Vi valgte tema for prosjektoppgaven i 2017. Vi ble da fortalt av vår veileder at det var 50 år siden ARDS ble beskrevet for første gang i litteraturen (1). I forbindelse med 50-årsjubileumet, valgte vi derfor ARDS som tema.

Siden 1967 har syndromet blitt beskrevet i mange land og vært forsket mye på, men de utløsende årsakene og patogenesen er fremdeles noe uklar og mortaliteten så høy som mellom 30-60 % (2). Det har derfor vært forsket mye på alternative behandlinger mot tilstanden, der i blant bruk av inhalasjon med NO, som er en lipofil vasodilaterende gass. Det er flere effekter av NO som taler for at denne substansen i teorien kan bedre et ARDS-bilde ved at sekundært cGMP dilaterer kar, hemmer plateaktivering, senker ødem og hemmer aktivering av hvite blodceller og deres adhesjon til endotel.

Initial forskning som studerte bruk av inhalert NO i behandling av ARDS-pasienter ga optimisme. En studie (3) fra 1993 konkluderte blant annet med at iNO reduserte det pulmonale arterietrykket og økte den arterielle oksygeneringen ved å bedre forholdet mellom gjennomblødning og ventilasjon. Resultatene fra denne studien samt andre studier ga optimisme og førte til at flere randomiserte kontrollerte studier ble iverksatt for å undersøke om det å inhalere NO virkelig hadde en reell positiv effekt på utfallet av ARDS.

Vi skal i vår oppgave se på et utvalg av randomiserte kontrollerte studier der kort- og langtidseffekten av iNO er undersøkt, og der effekten på ulike fysiologiske parametere og kliniske utfall er endepunkter. Vi vil i denne oppgaven vurdere iNO ut i fra effekten på oksygenering ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) og mortalitet.

1.2 Bakgrunn

1.2.1 Klinikk og etiologi

Man skiller mellom primære og sekundære årsaker til ARDS. De primære årsakene skyldes direkte skade på lungene som setter i gang en inflammasjonsreaksjon som sprer seg til interstitiet. Dette kan blant annet være aspirasjon av bakterier, virus eller ventrikkelinhold

(4). De sekundære årsakene skyldes at lungene skades indirekte, og inflammasjonen starter her i karveggen på grunn av mediatorer i blodet, og sprer seg deretter til lungene. Dette kan oppstå ved bl.a. sepsis, traume eller pankreatitt (4).

Aller hyppigst er ARDS assosiert med sepsis (2, 5). Andre vanlige årsaker er pneumoni, aspirasjon av mageinnhold eller alvorlig traume med sjokk (6). Eksempler på mindre vanlige årsaker er kontusjon av lungene, fettembolier, nærdrukning, inhalasjonsskader, akutt pankreatitt og transfusjon av blodprodukter (6).

ARDS kalles også for akutt lungesviktsyndrom og er et klinisk syndrom. Både lungeskaden i seg selv og den underliggende årsaken vil kunne vise seg klinisk. Typisk vil en ARDS-pasient presentere cyanose med tungpustenhet og respirere med små, raske åndedrag (4). Væsken i lungene vil gi krepitasjoner som kan høres basalt bilateralt ved auskultasjon. Det kliniske bildet vil likevel kunne variere avhengig av den underliggende årsaken. F.eks. kan sirkulatorisk påvirkning eller smerte være mest fremtredende dersom årsaken er sepsis eller traume (4).

1.2.2 Patologi

I 1971 ble ARDS beskrevet i Chest av Petty og Ashbaugh et al (7). Her er det nærmere beskrevet tre sykehistorier som førte til ARDS og i tillegg teori om patogenese ut i fra over 40 ulike sykehistorier. Det beskrives slik: «*ARDS er en uspesifikk respons på en rekke lungeskader. Skaden kan være direkte traume mot thorax eller lungeskade som følge av andre skadelige agens som sjokk*». I senere år kjenner en til mer av de prosessene som skjer på mikronivå.

Den ukontrollerte inflammasjonsprosessen ved ARDS fører til patologiske endringer i lungene med diffus skade av det alveolære kapillærendotelet og epitelet (8). Tilstanden utvikler seg raskt til en respirasjonssvikt (5), hvor 85 % av pasientene har utviklet ARDS innen 72 timer etter den initiale skaden og hvor forløpet kan progrediere til en multiorgansvikt (6). Patofysiologien avhenger av årsak og alvorlighetsgrad og viser store variasjoner.

Patologiens ulike faser

Graden av vevsskade og sykdommens alvorlighet avhenger av balansen mellom de proinflammatoriske og de antiinflammatoriske mediatorene (6). Veldig raskt etter en akutt skade vil det frigjøres proinflammatoriske cytokiner som IL-8 og IL-1, samt TNF fra makrofager (6). Karendotelet aktiveres og nøytrofile granulocytter vil migrere fra blodbanen til alveolene. Når disse immuncellene aktiveres i alveolene frigjør de vevsskadelige faktorer som bl.a. oksidanter, leukotriener, proteaser og plate-aktiverende faktorer (6, 8). Det akkumuleres proteinrik væske i alveolene som skyldes at lungekarene blir lekk og alveolene har begrenset evne til resorpsjon av denne væsken (9). De nedre lungeavsnittene nært diafragma presses sammen og kollapser (4).

Sykdomsforløpet kan deles inn i tre faser (2, 8), som ofte vil overlape hverandre. *Eksudativ fase, proliferativ fase og fibrotisk fase*. Den eksudative fasen varer i cirka én uke, hvor skade på lungene vil føre til nekrose av det alveolære epitelet og endotelet og føre til at fibrinrike eksudater kommer ut i det interstitielle rommet og alveolene. Betennelsesprosessen gjør at det dannes hyaline membraner inne i alveolene (2). Surfaktanten i alveolene forsvinner fordi type 2 pneumocytter ødelegges og lungevev kollapser (8). En får da atelektatiske alveoler og en lunge med dårlig compliance.

Den proliferative fasen starter 1-2 uker etter den initielle lungeskaden. Her skjer det en regenerasjon av epitelceller, der type 2 pneumocytter øker i antall og differensierer til type 1 pneumocytter. I tillegg skjer det en proliferasjon av betennesceller og bindevev. Epitelet i alveolene kan vokse over de hyaline membranene og inkorporere disse i alveoleveggen, slik at fibrosen her forverres. Epitelet kan også vokse mellom kollapsede alveoler slik at de på permanent basis ikke kan reekspanderes (8). Endotelet i karene får prokoagulante egenskaper, slik at det også blir en trombosering i mikrosirkulasjonen i lungene (9).

I den fibrotiske fasen forsøker kroppen å reparere det ødelagte vevet. Derfor kalles dette også reparasjonsfasen, men resultatet kan bli diffus interstitiell fibrose og arrvev. Dermed kan lungenes compliance bli ytterligere redusert (2). Det skjer også en vaskulær remodellering der intima blir tykkere og karene får mindre lumen (8). Dette vil øke motstanden i lungekarene og kan bidra til høyre-ventrikkelsvikt (9).

Dersom man overlever den akutte skaden og sekvelene ikke er for omfattende, vil normal lungefunksjon gjenopprettes innen 6-12 måneder (6).

Forholdet mellom ventilasjon og gjennomblødning

Lungenes gassutveksling er optimal ved et ventilasjons-perfusjons-forhold (V/Q) på 1, noe som gir god oksygenering i arterieblodet samt holder CO₂-nivåene lave.

Et misforhold mellom ventilasjon og perfusjon skyldes enten dødrømsventilasjon eller shunt, som er to motsatte prosesser. Dødrøm oppstår dersom ventilerte alveoler ikke perfunderes, mens shunting av blod skjer når dårlig ventilerte alveoler blir perfundert. Ved ARDS blir det et misforhold som følge av at det oppstår en lungeshunt. Det oksygenfattige veneblodet passerer da gjennom lungene uten å ta opp nytt oksygen (10). Dermed blir oksygentrykket (PaO₂) i arterieblodet lavere enn det som forventes ut fra oksygentrykket i inspirasjonsluften (9). Shunten kan ofte vurderes klinisk gjennom forholdet mellom oksygentrykket i arterieblodet og fraksjonen av O₂ i inspirasjonsluften, PaO₂/FiO₂ (9).

Kroppen forsøker å bedre forholdet mellom ventilasjon og gjennomblødning ved å omdirigere blodet til bedre ventilerte lungeområder. Dette skjer gjennom hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon, en fysiologisk reaksjon som finner sted i kar dersom disse perfunderer alveoler med hypoksemi.

ARDS vil gi endringer i den kardiopulmonale fysiologien, med blant annet en økning i venstre-til-høyre-shunting (2). Alvorlig lungeskade er før eller siden assosiert med økende pulmonal hypertensjon (2), og dette er igjen noe som kan forverre pulmonalt ødem. Det kan også gi økt høyre ventrikkelfylling (2), som i sin tur kan føre til høyre ventrikkelsvikt.

1.2.3 ARDS definisjon og diagnostiske kriterier

ARDS står i dag for «acute respiratory distress syndrome». Ordet syndrom tilsier at tilstanden består av flere symptomer, tegn og funn som opptrer sammen. På grunn av tilstandens kompleksitet, både hva gjelder årsaksmekanismer, men også patogenese, har ARDS vært utfordrende å definere, og gjennom årene har det derfor flere ganger blitt foreslått endringer på allerede etablerte definisjoner. En uniform definisjon er essensielt både med tanke på rask og riktig behandling, men også for å samle inn riktig epidemiologisk data og i forskningsøyemed.

Da ARDS ble beskrevet for første gang (1), stod det for «adult respiratory distress syndrome». Det ble bemerket at noen av pasientene som mottok ventilasjonsstøtte ikke responderte på vanlig behandling, men at deres sykdomsbilde lignet det de kalte «infantile respiratory distress syndrome». 12 pasienter ble her studert nærmere. Alle ble ansett å ha alvorlig dyspné, takypné og cyanose som ikke responderte på oksygen, tap av compliance i lunger og diffuse alveolære infiltrater på røntgen thorax, som nettopp var de kliniske kjennetegnene på ARDS. Det ble da ikke foreslått noen definisjon eller kriterier for diagnosen ARDS.

Selv etter at begrepet ARDS ble etablert og sykdomsmekanismene videre utforsket med hundretalls av artikler, flere konferanser og bøker, var det ennå stor begrepsforvirring. Så sent som i 1984 ble det beskrevet tilstander som «kongestiv atelektase», «post-traumatisk pulmonal insuffisiens» og «sjokklunge» som trolig representerte ARDS (11).

Tilstanden ARDS er forsøkt operasjonalisert, altså forsøkt gjort målbar med objektive mål. Operasjonaliseringene hittil hviler hovedsakelig på tre sider av syndromet: hypoksi, diffuse infiltrater på røntgen thorax og nedsatt pulmonal compliance (12). I 1988 utviklet Murray et al. en «lung injury score», ofte forkortet LIS, som skulle karakterisere tilstedeværelsen og alvorlighetsgraden av lungeskade hos den enkelte pasient (13). Murray et al. foreslo at diagnosen ARDS kunne stilles ved en LIS-score på $> 2,5$. Denne scoren blir beregnet ut i fra fire ulike komponenter: grad av lungevevskonsolidering på røntgen thorax, hypoksemi, PEEP-score og en score på compliance i lungene, hvor pasientene scorer fra 0-4 innen hver del. Grad av infiltrat på røntgen thorax og hypoksemi er fra tidligere mye brukt i forbindelse med ARDS, men mål på PEEP og compliance var nytt. PEEP-score var fordelaktig å bruke idet noen pasienter utvikler ARDS idet de allerede er ventilert, og når de er det kan en også måle respiratorisk compliance som vil si noe om alvorlighetsgraden av lungeskaden.

ARDS-definisjonen ble videre diskutert og bestemt på The American-European Consensus Conference i 1994. Bernard et al. understreket at den sanne insidensen vanskelig kunne bestemmes idet en manglet uniforme definisjoner på både ARDS og de underliggende sykdommene, samtidig som at de underliggende sykdommene som gir ARDS er svært heterogene (14). Det ble opprettet flere underkomiteer som diskuterte ulike aspekter ved syndromet, hvorav en underkomité ble bedt om å definere ARDS. Det ble fort bestemt at ARDS skulle stå for «acute respiratory distress syndrome» og ikke «adult», da tilstanden

også kan opptre hos barn. Begrepene «acute lung injury» og «acute respiratory distress syndrom» ble definert, hvorav ARDS ble ansett å være de mest alvorlige formene for ALI. Med andre ord, alle som har ARDS, har ALI, men ikke alle med ALI har ARDS. Det ble også gjort et skille mellom de pasientene som hadde lungeødem grunnet overhydrering og hjertesvikt og de som har ARDS/ALI. Sykdomsbildet hos de med ARDS/ALI vil preges av væske i alveolene som ikke kan forklares av, men kan sameksistere med, pulmonal hypertensjon eller venstresidig hjertesvikt. Definisjonene som ble satt kan oppsummeres i følgende tabell:

ALI	ARDS
Akutt innsettende	Akutt innsettende
Bilaterale infiltrater på frontal rtg. thorax	Bilaterale infiltrater på frontal rtg. thorax
PAOP < 2.4 kPa/ingen kliniske tegn til venstresidig venestuvning	PAOP < 2.4 kPa /ingen kliniske tegn til venstresidig venestuvning
PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 40.0 kPa	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 26.7 kPa

Tabell 1 – Foreslåtte kriterier for ALI og ARDS etter AECC-konferansen i 1994 (14)

Selv etter AECC (American-European Consensus Conference) sin oppklaring av definisjonskriterier, var det fortsatt utfordringer som ikke var løst. Definisjonen manglet ennå kriterier for å definere «akutt», PaO₂/FIO₂ sin sensitivitet til ulike ventilatorinnstillinger og hadde dårlig reliabilitet hva gjelder radiologiske vurderinger og vanskeligheter med å skille hydrostatisk ødem og ARDS (15).

Ranieri et al. foreslo i 2012 en modifisering av AECC-definisjonen kalt Berlin-definisjonen (16). Det ble satt sammen et ekspertpanel som sammen skulle diskutere begrensningene ved AECC-definisjonen og forsøke å definere nye variabler. Her ble alvorlighetsgraden av ARDS blant annet også klassifisert etter graden av oksygeneringssvikt, og pasienter blir plassert i én av tre grupper; mild ARDS, moderat ARDS eller alvorlig ARDS.

Etter Berlin-definisjonen av ARDS ble satt, kan kriteriene for diagnosen sammenfattes slik:

ARDS	
Debut	Innen 1 uke etter kjent klinisk insult eller ny forverring av respiratoriske symptomer.
Rtg.funn	Bilaterale fortetninger som ikke kan forklares av effusjoner, kollaps av lunge/lober eller lungenoduli.

Ødemets opphav	Ikke grunnet hjertesvikt eller overhydrering.
Oksygenering mild	$26.7 \text{ kPa} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 40.0 \text{ kPa}$ med PEEP/CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
moderat	$13.3 \text{ kPa} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 26.7 \text{ kPa mmHg}$ med PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
alvorlig	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 13.3 \text{ kPa}$ med PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Tabell 2 – Kriterier etter Berlindefinisjonen

Denne nye definisjonen av ARDS er vist å ha bedre prediktiv validitet for mortalitet og er den som brukes i dag (16).

1.2.4 NO-virkning

NO er som nevnt innledningsvis en lipofil gass, som er et potent kardilaterende stoff (17). NO produseres naturlig fra arginin i endotelceller ved hjelp av NO-syntase. Derfra diffunderer det over i vaskulære glatte muskelceller, der den aktiverer en løselig guanylyl cyclase, slik at den kan katalysere omdanningen av GTP til den sekundære budbringeren cGMP (17). cGMP vil videre føre til en reaksjonskaskade i cellen som blant annet gir relaksasjon av de vaskulære glatte muskelcellene og dermed vasodilatasjon av karene (17). Dette kan bidra til mindre pulmonalt ødem (18). Andre effekter av NO som også kan være nyttige ved ARDS er inhibisjon av plateaggregasjon (19, 20) og antiinflammatorisk virkning (19, 20).

Når NO inhaleres går den fra å være en uselektiv vasodilatator til å bli selektiv for de pulmonale karene. Ved ARDS vil gassen diffundere gjennom ventilerte alveoler og øke gjennomblødningen til disse, mens det ikke vil nå frem til de delene av lungene som ikke er ventilerte. Tanken ved å bruke iNO er derfor at det kan bidra til å redistribuere blodet fra ikke-ventilerte til godt ventilerte lungeområder. Ved høye konsentrasjoner iNO tenker man at gassen kan utøve effekt også i dårligere ventilerte områder og dermed vil de fysiologiske fordelene reduseres (21). Ved inhalering av NO vil det kunne oppstå en rebound-effekt dersom man slutter brått (22). Dette er trolig på grunn av at den endogene NO-produksjonen undertrykkes (23). Pasienter som mottar iNO burde derfor gradvis avvennes i etterkant.

1.3 Hvordan behandles ARDS i dag?

Før vi vurderer iNO sin rolle behandlingen av ARDS, ser vi på dagens retningslinjer for behandling. Det er relativt få behandlinger mot ARDS, men de tilnærmingene en har kan forsøkes delt inn i generell behandling og spesifikk behandling.

1.3.1 Generell behandling

Målet med behandlingen vil hovedsakelig være støttende med mål om å forhindre videre komplikasjoner. Behandlingsalgoritmen begynner typisk med å optimalisere lungebeskyttende ventilering og fortsetter med økende invasive intervensjoner basert på fysiologiske mål for gassutveksling. Tillegg av intervensjoner avhenger av den individuelle pasient, årsaken til ARDS og de behandlingene som er tilgjengelig ved behandlingsstedet (24).

Respiratorstøtte

De aller fleste pasienter med ARDS får respiratorbehandling som krever endotrakeal intubering og mekanisk ventilatorstøtte. Kun et mindretall av pasienter med mild ALI kan klare seg med CPAP- eller BiPAP-ventilator (2, 25). Respirasjonsarbeidet krever mye krefter grunnet takypné, spesielt også fordi det ofte foreligger en lav compliance. En ventilator vil kunne lette dette respirasjonsarbeidet i tillegg til å øke det arterielle oksygentrykket ved økt FiO_2 , og dermed redusere hypoksemien.

Mekanisk ventilering er hjørnesteinen i behandlingen av ARDS. Behandlingen er klinisk utfordrende fordi noen tilnærminger til mekanisk ventilering forverrer lungeskaden og øker mortaliteten (26). Prinsippene for mekanisk ventilering retter seg derfor inn etter de mest lungeprotektive strategiene. Man etterstreber lave tidevolum for å begrense endeinspiratorisk plateau-trykk (27). Med dette hindrer man hypoksi samtidig som man minimerer såkalt ventilator-indusert lungeskade (VILI) (28). VILI er en form for iatrogen, sekundær lungeskade som kan gi systemisk inflammasjonsrespons og bidra til utvikling av multiorgansvikt og død. En vil også ventilere med positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) for å rekruttere kollapsede alveoler. Det finnes egne titreringstabeller for PEEP (25) som bør benyttes for å finne det nivået som er akkurat høyt nok til å forhindre at alveolene klapper sammen mot slutten av ekspirasjonen (2).

Når pasientene ventileres med lave tidevolumer og et begrenset overtrykk, kan det ofte bli hypoventilasjon i alveolene (2). Da oppstår det en hyperkapni som gir respiratorisk acidose. Pasientene later til å tolerere dette godt (2, 25), men det avhenger av at de har god nyrefunksjon, slik at bikarbonat retineres og øker pH. Eventuell infusjon med bikarbonat

anbefales ikke i BMJ Guidelines før $\text{pH} < 7.30$ eller eventuelt $\text{pH} < 7.15$ (25). Det er likevel usikkert om dette vil ha noen effekt, da buffereffekten til bikarbonat er avhengig av utlufting av CO_2 . Dermed vil en alternativ buffer kunne være THAM, som bufrer CO_2 . Denne er mer effektiv enn bikarbonat i de fysiologiske områdene for pH i blod (29).

Når det gjelder saturasjonen, bør denne ligge et sted mellom 88 % og 95 %, noe som ofte krever titrering av inspirert oksygen (FiO_2). Å vende pasienten i mageleie, såkalt prone positioning, kan øke oksygeneringen ved at væsken i lungene blir omdistribuert og dermed vil det åpne opp for å ventilere områder av lungene som ikke har blitt ventilert. Dette er en behandlingsstrategi det har vært forsket en del på i forbindelse med ARDS. Selv om mageleie kan hjelpe på oksygeneringen, fører det også med seg en del ulemper å ha pasientene i denne posisjonen. Dette gjelder blant annet trykksår, ansiktsødem og at frigjøring av katetere og endotrakealtuber blir mer problematisk (25). Derfor bør denne behandlingen kun vurderes hos pasienter med alvorlig ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 20.0$ kPa) (25).

Andre aktuelle behandlinger

Enhver pasient må vurderes individuelt, men generelt bør ikke en ARDS-pasient overhydreres, da dette kan forverre det pulmonale ødemet (2). Dersom pasienten er i sjokk må imidlertid væskebalansen gjenopprettes. Hos kritisk syke pasienter slik som ved ARDS er det aktuelt med tilleggsbehandling som ernæring, blodglukosekontroll, tiltak for å hindre dyp venetrombose med mer (25). For å få oksygen ut til vevene, er det ikke alltid nok med en god arteriell oksygenering. Det kan være behov for sirkulatoriske tiltak som hemodynamisk støtte, slik at minuttvolumet øker, samt blodtransfusjon dersom Hb er lav. Ved alvorlig ARDS er nevro-muskulær blokade og høy-frekvent oscillasjonsventilering (HFOV) behandlinger som benyttes.

Redningsterapier

I noen tilfeller vil det være aktuelt å benytte behandlinger utenfor rutinen, dersom oksygeneringen ikke bedres nok tross optimale ventilasjonsinnstillinger. Dette er tiltak man vurderer til de aller sykeste, der standardiserte behandlinger kommer til kort.

Dette gjelder iNO og ECMO der dette er tilgjengelig (25).

Behandle komplikasjoner

Det vil være viktig å følge opp komplikasjoner og behandle disse. F.eks. er det svært viktig å fange opp iatrogen sepsis eller sykehuservervet pneumoni (2).

1.3.2 Spesifikk behandling

Dette er behandling som igangsettes på bakgrunn av den individuelle pasient og hans/hennes utløsende årsak til ARDS (30). Dersom årsaken er sepsis, må man identifisere agens og iverksette korrekt antimikrobiell behandling. I mange tilfeller finnes det likevel ingen spesifikk behandling for den underliggende årsaken.

2 METODE

2.1 Søk

Vi gjorde et litteratursøk 06.12.18. Dette ble gjort på den internasjonale søkedatabasen PubMed. Vi brukte «respiratory distress syndrome, adult» som MeSH Major Topic og «nitric oxide» som MeSH Terms og søkte etter artikler som oppfylte begge disse kravene. Dette søket ga 518 treff.

2.2 Avgrensning

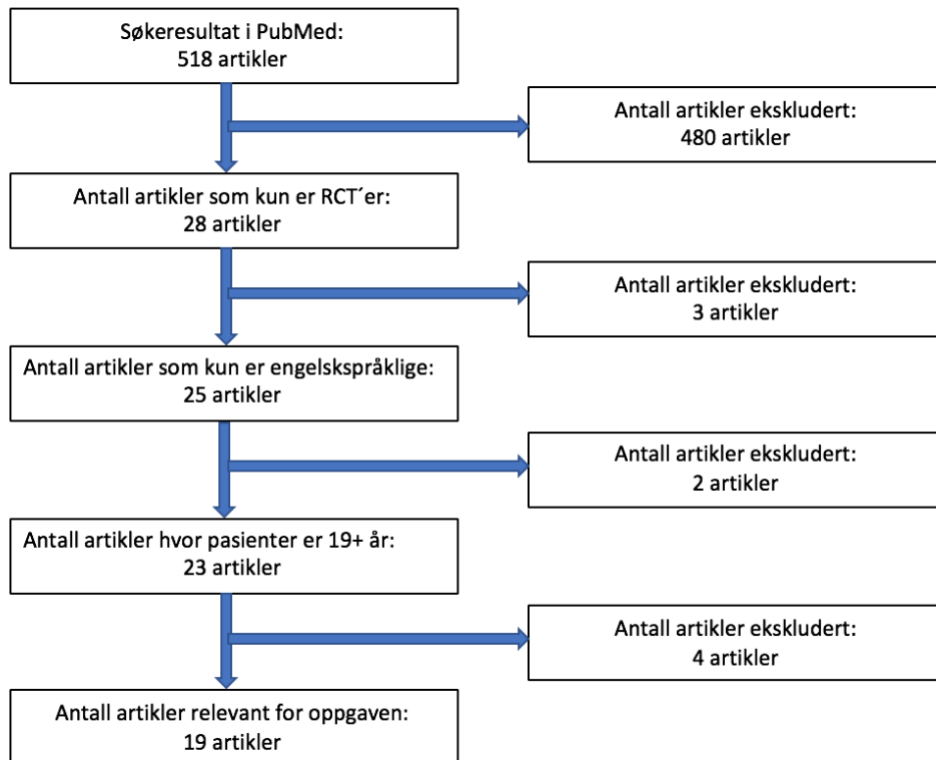
Vi ville snevre søket inn samtidig som vi kun ville ha artikler som oppfylte Level of evidence I, slik at vi valgte kun å ha med randomiserte kontrollerte studier. Dette gjorde at søkeresultatet endte på 28 artikler.

Samtidig ville vi av praktiske grunner kun ha engelskspråklige artikler. Dette valget ekskluderte igjen 3 artikler, slik at vi stod igjen med 25 artikler.

Selv om vi søkte på «adult», så ville vi forsikre oss om at vi ikke fikk med studier der pasientene inkluderte spedbarn, da «respiratory distress syndrome» i denne gruppen har en annen patologisk årsak enn hos voksne, nemlig primær surfaktantmangel (6).

Vi valgte derfor kun studier på voksne individer (19+ år) og dette reduserte treffet vårt til 23 artikler.

Etter å ha lest samtlige artikler i fulltekst var det ytterligere fire artikler som ble ekskludert. Én fordi den vurderes å ikke være relevant med hensyn til å vurdere effekt av NO, da NO ikke var uavhengig variabel (begge forsøksgruppene mottok NO). De andre tre fordi de verken omtalte mortalitet eller arteriell oksygenering (PaO_2/FiO_2).



Figur 1

3 RESULTATER

For å kunne vurdere om NO har en positiv effekt og således en plass i behandlingen av ARDS, må vi bestemme hva vi legger i ordet «effekt». Etter å ha lest 19 artikler i fulltekst, er det flere mål som går igjen hva gjelder å vurdere NO sin virkning, hvorav noen spesifikke mål går hyppig igjen. Et mål som brukes mye i vurdering av iNO er mål på oksygenering (PaO₂/FiO₂). Når denne parameteren endrer seg etter kun intervensjon med iNO og andre variabler holdes konstant, tolkes endringen som en effekt av NO. Likevel sier ikke denne verdien alene nødvendigvis noe om det kliniske utfallet, slik at vi finner det naturlig å vurdere både fysiologiske effekter, samt se på mortalitet som effektmål, når vi skal vurdere om iNO har en plass i behandlingen av ARDS.

3.1 Resultater vedrørende oksygenering og mortalitet

Artikkel	År	Formål	Pas.	Konklusjon
Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome <i>Intensive Care Medicine</i> Rossaint, R et al (31)	1995	Å sammenligne effektene av iNO og infusjon av PGI2 på høyre ventrikkelfunksjon hos pasienter med uttalt ARDS.	10	Bedring av oksygeneringen, men ikke signifikant. Tar ikke stilling til dødelighet.
Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Puybasset, L et al (32)	1995	Å bestemme faktorer som påvirker effekter av iNO på pulmonal sirkulasjon og gassutveksling hos kritisk syke pasienter med ALI.	21	Bedring av oksygeneringen. Ytterligere bedring sammen med PEEP. Tar ikke stilling til dødelighet.
Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology</i> Samama, C et al (33)	1995	Å vurdere grad av plate-antiaggregasjonsaktivitet ved iNO gitt til pasienter med ARDS i økende konsentrasjoner.	6	Bedring av oksygenering. Tar ikke stilling til dødelighet.
Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology</i> Lu, Q et al (34)	1995	Å vurdere dose-respons av iNO med og uten almitrine hos pasienter med ARDS som er NO-respondere.	6	NO bedrer oksygeneringen hos NO-respondere. Additiv effekt i kombinasjon med almitrine. Tar ikke stilling til dødelighet.
Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Walrath, D et al (35)	1996	Å sammenligne effekter av iNO, aerosolisert PGI2 og kombinasjonen av disse på pulmonal vasodilasjon og arteriell oksygenering hos pasienter med ARDS.	16	NO og PGI2 bedrer oksygeneringen. Tar ikke stilling til dødelighet.
Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology</i> Doering, E et al (36)	1997	Å sammenligne effektene av phenylephrine, NO og kombinasjonen av disse hos pasienter med ARDS.	12	Bedrer oksygeneringen. Synergistisk effekt med phenylephrine hos phenylephrine-respondere. Tar ikke stilling til dødelighet.

Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome <i>The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care</i> Johannigman, J et al (37)	1997	Å evaluere klinisk respons til fire konsentrasjoner av iNO hos pasienter med ARDS.	20	Bedrer oksygeneringen. Tar ikke stilling til dødelighet.
Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial <i>Critical Care Medicine</i> Dellinger, R et al (21)	1998	Å evaluere sikkerheten av og fysiologisk respons på iNO hos pasienter med ARDS. Evaluere effekten av ulike doser iNO på ulike kliniske utfall.	177	Bedret oksygenering første fire timer. Ingen effekt på dødelighet.
Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Michael, J et al (38)	1998	Å sammenligne effektene av konvensjonell behandling og iNO på oksygenering.	40	Bedring av oksygenering første 24 timer. Tar ikke stilling til dødelighet.
Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Troncy, E et al (39)	1998	Å studere virkningen av iNO på lungefunksjon. Morbiditet og mortalitet.	30	Bedring av oksygenering. Ingen effekt på dødelighet.
Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Papazian, L et al (40)	1999	Å evaluere de respiratoriske og hemodynamiske effektene av norepinephrine, almitrine bismetylet og iNO, både alene og kombinert.	16	Bedring av oksygenering. Synergistisk effekt med almitrine bismetylet. Tar ikke stilling til dødelighet.
Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study <i>Intensive Care Medicine</i> Lundin, S et al (41)	1999	Å bestemme om inhalasjon med NO kan øke frekvensen på tilbakegangen av ALI hos NO-responderere.	268	Bedring av oksygenering hos NO-responderere. Ingen effekt på mortalitet.
Combined effects of inhaled nitric oxide and positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome <i>Artificial Organs</i> Okamoto, K et al (42)	2000	Å studere kombinerte effekter av iNO og PEEP under mekanisk ventilering hos pasienter med ARDS.	11	Bedring av oksygenering. Tar ikke stilling til dødelighet.
Combination of inhaled nitric oxide therapy and inverse ratio ventilation in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome <i>Artificial Organs</i> Okamoto, K et al (43)	2000	Å studere effektene av mekanisk ventilering med en I:E på 1:3, 1:1 og 2:1 på arteriell oksygenering hos pasienter med sepsis-assosiert ARDS.	10	Bedring av oksygenering hos IRV-responderere. Tar ikke stilling til dødelighet.
Atrial natriuretic peptide infusion and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome <i>Critical Care</i> Bindels, A et al (44)	2001	Studere effekten av infusjon med ANP sammenlignet med effekten av iNO hos pasienter med ARDS.	10	Bedring av oksygenering (ikke signifikant) Tar ikke stilling til dødelighet.
Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Rialp, G et al (45)	2001	Å sammenligne gassutvekslingen og hemodynamiske effekter induert av kombinasjon iNO og mageleie hos pasienter med ARDS og å analysere om Pr eller Epr ARDS gir ulike resultater.	15	iNO ga bedring av oksygeneringen ved pulmonal ARDS. Tar ikke stilling til dødelighet.
Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with	2003	Å karakterisere effekten av langtids høydose (10 ppm) iNO på systemisk	40	Bedring av oksygenering første 4 dager.

severe acute respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Gerlach, H et al (46)		oksygenering og pulmonal vaskulær motstand hos voksne ARDS-pasienter.		Ingen effekt på dødelighet.
Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial <i>JAMA</i> Taylor, R et al (47)	2004	Å evaluere klinisk effekt av lavdose (5 ppm) iNO hos pasienter med ALI.	385	Bedring av oksygenering første 24-48 timene. Ingen effekt på dødelighet (28 dager).
Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide <i>Critical Care Medicine</i> Angus, D et al (48)	2006	Å bestemme kostnader og langtidsutfall av ARDS i tidligere friske individer og å bestemme om behandling med iNO påvirker disse kostnadene og utfallene.	368	Tar ikke stilling til oksygenering. Ingen effekt på dødelighet.

Tabell 3 – Resultater på oksygenering og mortalitet

3.1.1 Utdyping av resultatene i tabellen

Av totalt 19 artikler, var det 18 artikler som tok for seg arteriell oksygenering ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) (21, 31-47). Samtlige av de 18 artiklene fant en økning i oksygeneringen etter inhalasjon av NO, i 16 av disse var forbedringen signifikant (21, 32-43, 45-47). I 2 av artiklene (31, 44) var dermed ikke forbedringen i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ signifikant.

Av 19 studier, er det relativt få som vurderer langtidseffektene av iNO. Kun 6 av 19 studier tar stilling til mortalitet (21, 39, 41, 46-48), hvorav ingen av disse viser en effekt ved bruk av iNO. 5 av de 6 studiene tar også stilling til oksygenering, slik at dette kommenteres under ett.

3.1.2 Sentrale artikler

Når vi skal se på effekten iNO har på oksygenering, velger vi å gå mer i dybden på de studiene der iNO-behandling sammenliknes med placebo (nitrogengass) eller kontroll (21, 39, 41, 46, 47) og der iNO benyttes alene uten placebo eller kontroll (37). Med andre ord vil vi gå i dybden på de studiene der iNO er eneste uavhengige variabel. Dette er totalt 7 stykker. Vi vurderer det dithen at resultatene av disse studiene lettere kan sies å være resultat av intervensjon med iNO og ikke annen variabel, og derfor ha en høyere grad av validitet. Dermed blir ikke studiene der iNO settes opp mot en annen form for behandling enn placebo eller kontroll (31, 35, 44) eller der en kointervensjon benyttes (32, 34, 36, 40, 43, 45, 49) eller studien som ser på NO-effekten på plateaggregasjon (33) gjennomgått i dybden, men resultatene blir likevel fremlagt, diskutert og tatt med i konklusjonen.

Når vi legger sammen artiklene for oksygenering og mortalitet ender vi på totalt 8 artikler som blir gjennomgått i detalj (21, 37-39, 41, 46-48). 5 av disse sier noe om både mortalitet og oksygenering (21, 39, 41, 46, 47), mens én kun sier noe om mortalitet (48) og 2 andre utelukkende sier noe om oksygeneringen (37, 38). Disse 8 artiklene blir i det følgende forklart i detalj både med tanke på gjennomføring og resultater.

Johannigman et al 1997 (37)

Gjennomføring av studiet:

20 ARDS-pasienter ble vurdert med hensyn på respons til fire ulike konsentrasjoner av iNO, henholdsvis 1, 15, 30 og 60 ppm iNO, gitt i tilfeldig rekkefølge. De ulike konsentrasjonene ble gitt i 3 timer hver med målinger mellom.

Resultat på oksygenering:

65 % av pasientene viste en signifikant bedring i oksygeneringen, men dette gjaldt kun for dosene 1, 15 og 30 ppm. Ved dose på 60 ppm, ble oksygeneringen forverret. Å øke dosen utover 1 ppm viste ingen signifikante resultater.

Resultat på mortalitet:

Studien tok ikke stilling til dette.

Troncy et al 1998 (39)

Gjennomføring av studiet:

30 pasienter med ARDS ble undersøkt. De ble randomisert til enten å motta konvensjonell behandling eller konvensjonell behandling + iNO. I eksperimentgruppen ble det startet med en NO-dose på 2,5 ppm som deretter ble økt punktvis opp til maksimalt 40 ppm. Det var endringer i PaO₂ som ble brukt for å bestemme om iNO-konsentrasjonen skulle økes eller ikke. Når PaO₂ ikke økte mer enn 5 % ved økning i iNO-konsentrasjonen, ble ikke dosen ytterligere økt. Studielengden varte i 30 dager.

Resultat på oksygenering:

De fant en signifikant bedring av PaO₂/FiO₂ under de 24 første timene hos pasientgruppen som mottok iNO. Etter 24 timer var det likevel ingen forskjell mellom gruppene.

Gjennomsnittlig dose NO benyttet under studien, basert på optimal dosebestemmelse, var 5.6 ± 1.8 ppm.

Resultat på mortalitet:

30-dagers mortalitet er lik for begge grupper.

Dellinger et al 1998 (21)

Gjennomføring av studiet:

117 pasienter ble fulgt over 28 dager. De ble randomisert til enten å motta placebo i form av nitrogengass eller iNO i en av fem ulike konsentrasjoner; 1, 25, 5, 20, 40 og 80 ppm på det høyeste. Kun åtte pasienter mottok 80 ppm iNO, da denne konsentrasjonen ikke ble bedømt å skulle gi ytterligere positive effekter, og er derfor ikke inkludert i alle analysene.

Pasientene fikk 100 % behandlingsgass i hele perioden eller inntil adekvat oksygenering kunne opprettholdes ved spesifikke ventilatorinnstillinger. De første 4 timene ble ventilatorinnstillingene holdt konstant, med mindre oksygeneringen ble forverret.

Resultat på oksygenering:

Det ble observert en signifikant bedring i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ hos pasienter som mottok iNO sammenliknet med placebogrupper de første 4 timene, men det var ingen forskjell mellom de ulike dosegruppene. Dette gjaldt cirka 60 % av pasientene i iNO-gruppene samlet sett. Det var også 24 % i placebogrupper som hadde en økning i PaO_2 de første 4 timene på ≥ 20 %. I NO-gruppen ble i tillegg det observert en forbedring av oksygeneringsindeksen de første 4 dagene.

Resultat på mortalitet:

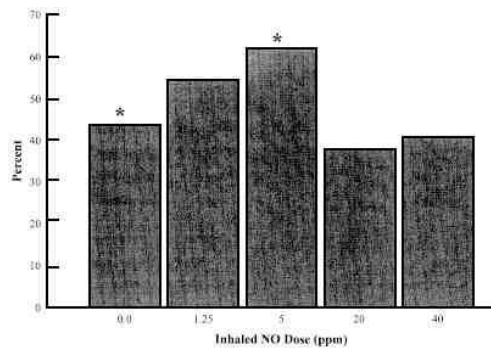
Mortalitetsraten var totalt 30 % i løpet av disse 28 dagene uten noen signifikant forskjell i mortalitet mellom de ulike gruppene (se tabell).

Gruppe	Mortalitetsrate
Placebo	30 %
1,25 ppm iNO	32 %
5 ppm iNO	24 %
20 ppm iNO	31 %
40 ppm iNO	30 %
80 ppm iNO*	38 %

Tabell 4 – Gjennomsnittlig mortalitetsrate på 30 % hvorav ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

*Gruppen som mottok 80 ppm iNO ble ikke inkludert i alle analyser, da antallet pasienter som mottok dette var såpass lavt at det ville kunne gi misledende resultater.

Likevel ble en post hoc-analyse utført hvor de sammenlignet prosentandelen av pasienter i live og ekstubert i de ulike pasientgruppene ved studieslutt. Her fant de en signifikant forskjell mellom gruppen som mottok iNO på 5 ppm og placebogrupper.



Figur 2 – Prosent av pasienter i live og «off» mekanisk ventilering etter dag 28 av studien. Post hoc-analyse viser en p-verdi < 0,05 mellom placebo-gruppen og gruppen som mottok 5 ppm iNO (*).

Michael et al 1998 (38)

Gjennomføring av studiet:

Pasientene i denne studien ble randomisert til enten å motta konvensjonell terapi alene eller konvensjonell terapi sammen med iNO. Over 72 timer ble det målt endringer i oksygenering og vurdert om iNO kunne forbedre oksygeneringen så mye at man kunne senke $FiO_2 \geq 0.15$ innen disse 72 timene. Effekten av behandlingen ble sammenliknet ved hvert 12-timersintervall.

Resultat på oksygenering:

iNO økte oksygeneringen signifikant de første 24 timene sammenliknet med kontrollgruppen. De så en signifikant økning etter 1 time hos 60 % av pasientene som mottok iNO sammenliknet med baselineverdiene til disse pasientene, men her hadde man ikke data for å sammenlikne med kontrollgruppen. De så også en signifikant økning ved 12 timer hos iNO-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Muligens også en økning etter 24 timer hos iNO-gruppen, men denne var ikke signifikant ($p < 0.06$). Etter 24 timer var det ingen forskjell i forbedringen av oksygenering mellom de to gruppene. Når man ser på de 72 timene totalt, hadde begge gruppene en signifikant forbedring i PaO_2/FiO_2 , men det var ingen signifikant forskjell mellom dem. Dermed var det totalt sett ingen signifikant behandlingseffekt av iNO på PaO_2/FiO_2 . Pasientene som mottok iNO hadde ikke noen større sannsynlighet for å oppnå en forbedring som kunne senke $FiO_2 \geq 0.15$ innen disse 72 timene. En slik forbedring var korrelert med både reversering av ARDS og overlevelse i studien.

Resultat på mortalitet:

Studien tok ikke stilling til dette.

Lundin et al 1999 (41)

Gjennomføring av studiet:

Ønsker å finne ut om iNO kan øke reverseringen av ALI hos NO-respondere tidlig i sykdomsforløpet. 268 pasienter ble rekruttert hvorav 180 ble karakterisert som NO-respondere. Pasientene ble deretter randomisert til enten konvensjonell behandling alene eller konvensjonell behandling sammen med iNO i laveste effektive dose mellom 1 og 40 ppm i opptil 30 dager eller inntil endepunkt var nådd. Primærendepunktet var reversering av ALI, bedømt ved ulike parametre.

Resultat på oksygenering:

Da man skulle finne ut om pasientene var respondere eller ikke, så man at PaO₂ forbedret seg signifikant hos pasientene totalt sett, med en maksimal respons ved 10 til 40 ppm. Når NO-responderne ble randomisert til iNO-behandling eller kontroll, var det variasjoner i optimal dose for den enkelte. Gjennomsnittlig NO-dose benyttet var 9 ± 8 ppm, men det var variasjoner i optimal dose mellom 1-40 ppm.

Resultat på mortalitet:

Bruk av iNO ved tidlig ALI ble ikke funnet å redusere mortaliteten i denne studien. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene med en mortalitetsrate på 44 % hos respondere som mottok konvensjonell behandling med tillegg av iNO og på 40 % hos respondere som mottok kun konvensjonell behandling ($p > 0.2$). Mortalitetsraten hos ikke-responderne var på 45 %.

Gerlach et al 2003 (46)

Gjennomføring av studiet:

Denne studien så på effekten av langtidsinhalasjon (4 dager) med høydose iNO hos voksne pasienter med ARDS, som plasseres i enten en gruppe som mottar 10 ppm iNO eller i en kontrollgruppe. Kontrollgruppen mottar ikke placebogass. De så på tidsavhengige variasjoner i dose-respons-karakteristika i behandlingsgruppen vs. kontrollgruppen der responsen på 5 ulike iNO-doser analyseres over de 4 dagene, 0.00, 0.01, 0.10, 1.00, 10.0 og 100ppm.

Resultat på oksygenering:

Før behandlingen ble igangsatt viste både kontrollgruppen og iNO-gruppen en maksimal forbedring i PaO₂/FiO₂ ved 10 ppm iNO. Forfatterne observerte at langtidsinhalasjon av konstant dose iNO på 10 ppm førte til økt sensitivitet til iNO hos behandlingsgruppen, og dette gjorde at det ble flere respondere ved lave doser. De så også at oksygeneringen ble dårligere ved høyere doser (10 og 100 ppm) og noen ble non-respondere til høyere doser. Etter 4 dager var responsen på iNO best ved 1 ppm hos behandlingsgruppen. I kontrollgruppen var 10 ppm den dosen som ga mest forbedring i oksygeneringen gjennom

alle de 4 dagene. I begynnelsen var det en forbedring i den systemiske oksygeneringen på 10 ppm i iNO-gruppen som gjorde at man kunne redusere FiO₂ signifikant de første 24 timene. Det ble ikke funnet signifikante funn med tanke på dette i kontrollgruppen.

Resultat på mortalitet:

Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell hva gjelder overlevelse med henholdsvis 17 av 20 overlevende hos gruppen som mottok iNO og 16 av 20 overlevende i kontrollgruppen med konvensjonell behandling ved studieslutt (p = 0.999).

Taylor et al 2004 (47)

Gjennomføring av studiet:

Taylor et al undersøkte 385 pasienter som ble randomisert til placebogruppe eller lavdose iNO på 5 ppm i 28 dager, eller frem til adekvat oksygenering var oppnådd eller død inntruffet (47). Oksygenerings- og ventilasjonsparametre ble målt ved baseline, etter 4 og 12 timer og deretter hver 12.time.

Resultat på oksygenering:

I gruppen som mottok iNO fant de en signifikant bedring i oksygeneringen innen 24 timer som opphørte 48 timer etter behandlingsstart.

Resultat på mortalitet:

Mortalitetsraten etter 28 dager var på henholdsvis 22,9 % for iNO-gruppen og 20,2 % for placebogruppen, og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0.54). Denne studien finner ingen reduksjon i mortaliteten ved bruk av iNO.

Angus et al 2006 (48)

Gjennomføring av studiet:

Denne studien vurderer langtidsutfall etter ett år og kostnader ved bruk av iNO hos de samme 385 pasientene fra Taylor et al. sin studie (47). Av de tidligere 385 pasientene, var det 368 pasienter som ble inkludert i studien, hvor halvparten av disse mottok iNO og den andre halvparten mottok placebogass.

Resultat på oksygenering:

Studien tok ikke stilling til dette.

Resultat på mortalitet:

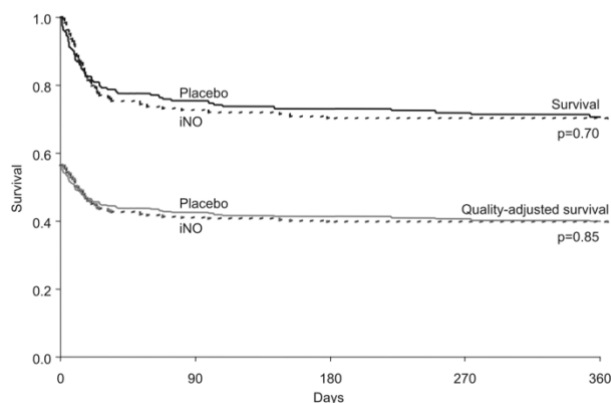
Resultatene kan oppsummeres som følgende:

	iNO	Placebogass	p-verdi
--	-----	-------------	---------

28-dagers mortalitet (Taylor et al.)	22,9 %	20,2 %	0,54
365-dagers mortalitet (Angus et al.)	32,7 %	31,7 %	0,71

Tabell 5

De finner at i denne studien at både kostnader, livskvalitet, funksjon og mortalitet lik for begge gruppene etter ett år.



Figur 3 – Kaplan-Meier overlevelseskurve viser ingen signifikant forskjell i verken overlevelse eller kvalitetsjusterte leveår mellom iNO- og placebogruppen (48).

3.1.3 Oksygeneringseffekt ved ulik varighet av iNO

I halvparten av de 18 artiklene (31, 35-37, 40, 43-45, 49) som har sett på oksygenering er varigheten av NO-inhalasjonen relativt kort, fra 20 minutter til 3 timer, der effekten måles raskt etterpå. Dermed får man bare vurdert korttidseffektene på oksygenering. I enkelte studier er tidsaspektet noe uklart. Der kommer det kun frem at målingen av oksygenering gjøres etter steady state er oppnådd, men det kan være uklart hvor lenge denne har vart (33, 34) og hvor lenge inhalasjonen av NO har vart (32-34). Det later likevel til at effekten av iNO i disse tilfellene måles etter kort tid, trolig < 1 døgn (32-34).

De 6 gjenværende av de 18 artiklene beskriver studier med lengre tids inhalasjon av iNO, fra 3 dager til 30 dager (21, 38, 39, 41, 46, 47).

Av disse 6 studiene fremkommer det i 5 stykker (21, 38, 39, 46, 47), alle med signifikante funn med tanke på bedring i oksygeneringen, at denne bedringen var tidsbegrenset. I én artikkel (41) fremkommer det ikke noe om dette. Den forbigående bedringen i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ varte i alt fra 4-48 timer etter behandlingsstart.

Tabell over oksygeneringseffekt i studier med lengre tids iNO

Artikkel	PaO₂/FiO₂ hos iNO-gruppen
Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial <i>Critical Care Medicine, 1998</i> Dellinger, R et al (21)	Signifikant bedring i oksygeneringen sammenliknet med placebogruppen de første 4 timene. (Bedret oksygeneringsindeks de første 4 dagene hos iNO-gruppen.)
Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998</i> Michael, J et al (38)	PaO ₂ /FiO ₂ økte signifikant første 24 timene sammenliknet med kontrollgruppen. Plataeffekt mellom 12-24 timer.
Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998</i> Troncy, E et al (39)	PaO ₂ /FiO ₂ økte signifikant første 24 timer sammenliknet med kontrollgruppen
Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study <i>Intensive Care Medicine, 1999</i> Lundin, S et al (41)	Ingen informasjon om dette.
Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003</i> Gerlach, H et al (46)	Signifikant reduksjon i FiO ₂ hos iNO-gruppen første 24 timer. Ingen signifikante funn i kontrollgruppen. Etter 4 dager: Sensitisering til NO, forverring av oksygeneringen ved høye doser (10 og 100 ppm).
Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial <i>JAMA, 2004</i> Taylor, R et al (47)	Signifikant forbedring i PaO ₂ /FiO ₂ innen 24 timer som opphørte 48 t etter behandlingsstart. Ingen signifikante funn hos placebogruppen (nitrogengass).

Tabell 6

3.1.4 Oksygeneringseffekt ved iNO i kombinasjon med annen behandling

I 7 av 19 studier kombineres iNO med annen behandling (32, 34, 36, 40, 43, 45, 49). Disse studiene undersøker om det vil hjelpe på oksygeneringen å kombinere iNO med en kointervensjon, utover den effekten iNO og kointervensjonen måtte ha alene. Resultatene presenteres i tabellen.

Tabell over oksygeneringseffekt når iNO er kombinert med annen behandling

Artikkel	NO kombinert med annen behandling	Tilleggseffekt på PaO₂/FiO₂ utover NO sin effekt alene

		JA	NEI
Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Rialp, G et al (45)	Mageleie («prone positioning»)	X ¹	
	Sideleie		X
Combination of inhaled nitric oxide therapy and inverse ratio ventilation in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome <i>Artificial Organs</i> Okamoto, K et al (43)	IRV	X ²	
Combined effects of inhaled nitric oxide and positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome <i>Artificial Organs</i> Okamoto, K et al (42)	PEEP	X ³	
Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Puybasset, L et al (32)	PEEP	X	
Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> Papazian, L et al (40)	Alminitrine bismetylat	X	
	Alminitrine bismetylate + noradrenalin	X ⁴	
	Noradrenalin		X
Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology</i> Lu, Q et al (34)	Alminitrine	X	
Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology</i> Doering, E et al (36)	Phenylephrine	X ⁵	

Tabell 7

¹ Ved pulmonal ARDS

² Hos IRV-respondere

³ Synergistisk

⁴ Signifikant redusert effekt i PaO₂/FiO₂ sammenliknet med kombinasjonen av iNO + alminitrine bismetylate

⁵ Hos phenylephrine respondere, ikke signifikant

3.1.5 iNO satt opp mot annen behandling

I 3 av artiklene (31, 35, 44) settes iNO opp mot annen behandling, for å sammenlikne effektene. I den ene artikkelen ser man på iNO vs. ANP (44) og i 2 av artiklene ser man på iNO vs. PGI2 (31, 35).

Bindels et al 2001 (44)

Resultater:

Studien viste av atrialt natriuretisk peptid (ANP), i kontrast til iNO, ikke forbedret oksygeneringen, pulmonal hypertensjon eller pulmonalt ødem hos pasienter med alvorlig ARDS. Forbedringen NO hadde på oksygeneringen var ikke signifikant. Studien ser ikke på mortalitet.

Walmrath et al 1996 (35)

Resultater:

Profilene på NO og PGI2 på det som blir undersøkt er omtrent like effektive. Både NO og aerosolisert PGI2 økte PaO₂/FiO₂ signifikant og reduserte shunt-flow signifikant. Begge reduserte MPAP signifikant. Av 16 pasienter med ARDS ga både NO og PGI2 en økning i PaO₂/FiO₂ med minst 10 mmHg på 10 av pasientene. 2 andre pasienter fikk forbedret arteriell oksygenering i respons til enten NO eller PGI2. Studien ser ikke på mortalitet.

Rossaint et al 1995 (31)

Resultater:

Begge vasodilatatorene (NO og PGI2) reduserte PAP og bedret RVEF (forbedret høyre ventrikkelfunksjon). iNO forbedret også PaO₂ uten systemisk dilatasjon, slik at NO kan være fordelaktig fremfor PGI2 i behandling av ARDS. iNO hadde ikke en signifikant effekt på oksygeneringen. Studien ser ikke på mortalitet.

4 DISKUSJON

Kort oppsummert kan det tyde på at iNO kun har en midlertidig effekt på oksygenering og ingen effekt på mortalitet. Skal iNO da få en plass i behandlingen av ARDS hos voksne? For å komme nærmere en konklusjon har vi valgt å både vurdere effektmålene vi har brukt, de ulike studieoppsettene samt tilleggseffektene iNO har vist å gi i både positiv og negativ forstand. Vi vil diskutere nærmere hva som skjer med effekten av iNO når også annen behandling blir kombinert.

4.1 Effektmål

4.1.1 Valg av $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ som effektmål

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PF-ratio) er et mål på den arterielle oksygeneringen sett i forhold til fraksjonen av inspirert oksygen, og gir informasjon om gassutvekslingen i lungene og graden av lungeshunt. Hos intensivpasienter er det denne parameteren som normalt blir brukt når man vil beskrive alvorligheten av pulmonal dysfunksjon (50) og det benyttes som et av de diagnostiske ARDS-kriteriene, som tidligere nevnt.

Det er flere utfordringer ved det å bruke $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ som et effektmål. En årsak er at det åpenbart er avhengig av FiO_2 , som er en justerbar verdi ved ulike ventilatorinnstillinger. I artiklene fra søket vårt er det både studier der FiO_2 holdes konstant, og der den varierer, slik at det er viktig at oksygeneringsgraden alltid ses i sammenheng med ventilatorinnstillingene. Nyten av å se på ratioen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ i klinisk og vitenskapelig sammenheng blir blant annet problematisert av Karbing et al (51), der det spesifiseres at nivået av FiO_2 under måling av $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ må oppgis når man skal se på effektene av terapeutiske intervensjoner. De foreslår at man som alternativ til å benytte PF-ratio for å uttrykke oksygeneringsgraden, heller kan benytte parametre som beskriver shunt og ubalanse i ventilasjon/perfusjon-ratioen. Parameteren $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ kan nemlig ikke skille mellom hypoksemi grunnet alveolær hypoventilasjon med høy PaCO_2 eller andre årsaker som V/Q-misforhold.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ er også avhengig av $\text{CaO}_2\text{-CvO}_2$ som tenderer å flukturere markant ved sepsis. Som tidligere beskrevet er sepsis en hyppig årsak til ARDS (2, 5), slik at dette anses problematisk.

Et alternativt mål på oksygeneringen kunne være oksygeneringsindeksen, $(\text{FiO}_2 \times \text{MAP}) / \text{PaO}_2$, som også tar hensyn til gjennomsnittlig arterielt pulmonaltrykk (MAP). Denne kan derfor tenkes å være et bedre mål enn PF-ratioen (50) med tanke på å vurdere iNO sin effekt.

Vi har i vår oppgave likevel utelatt å vurdere iNO sin effekt gjennom å bruke MAP, selv om flere av artiklene også tar for seg hemodynamiske mål. Totalt sett er ratioen $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ mer gjennomgående i alle de 19 artiklene og ved å bruke denne ratioen, vil det være mer oversiktlig for sammenligning og tolkning. Denne avgrensningen vil muligens kunne gi et mindre nyansert bilde av resultatene, og våre resultater og konklusjoner må derfor ses i lys av dette.

4.1.2 Valg av mortalitet som effektmål

Av 19 artikler, er det kun 6 artikler som vurderer langtidseffektene av iNO ved å ta stilling til mortalitet (21, 39, 41, 46-48). Vi kan tenke oss flere grunner til det. Det kan blant annet være fordi mange av studiene varer for kort tid til å kunne si noe om dette. En annen grunn kan være at det ikke har vært mange nok forsøkspersoner til å kunne si noe om mortaliteten, slik det presiseres i blant annet en studie fra 1997 av Doering et al (36) hvor det kun var 12 pasienter med ARDS som var inkludert.

Troncy et al (39) problematiserer det å bruke mortalitet som et effektmål. De fant i sin studie ikke noen signifikant forskjell i mortalitet, og viser til en studie av Petros et al. (52) fra 1995 hvor problematikken rundt mortalitet som effektmål tas opp. De viser til at mortaliteten ved ARDS faktisk har sunket de siste årene, uten at noen behandling alene har vist å senke mortaliteten, slik at en må legge sammen effekter fra flere behandlinger for at resultatene skal kunne bli signifikante. De foreslår derfor heller å bruke morbiditet som et effektmål.

Om en likevel skulle velge å bruke mortalitet som et effektmål, burde det i følge Angus et al gjøres annerledes (48). De kritiserer tidligere studiers valg av effektmål på mortalitet etter så kort tid som 28 dager, da flere av pasientene ennå ligger innlagt på sykehusene og mange ikke vil overleve på lengre sikt. De foreslår å heller registrere mortaliteten etter tidligst 60 dager, og så sent som etter ett år. De valgte å vurdere mortaliteten etter ett år, men fant likevel ingen forskjell mellom gruppene de studerte, som var de samme pasientene som fra Taylor et al sin studie (47) noen år tidligere.

Det er altså diskuterbart hvorvidt mortalitet er et godt mål når en skal bedømme effekt av iNO. Det er tidligere foreslått morbiditet som effektmål (39) i stedet for mortalitet og at dette i større grad vil kunne fange opp en eventuell effekt.

4.2 Studieoppsett

4.2.1 Tabell

Artikkel	Er formålet klart formulert?	Randomiseringsprosedyren er beskrevet?	Stort utvalg?*	Er det blindet?
Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome <i>Intensive Care Medicine, 1995</i> Rossaint, R et al (31)				
Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995</i> Puybasset, L et al (32)				
Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology, 1995</i> Samama, C et al (33)				
Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology, 1995</i> Lu, Q et al (34)				
Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1996</i> Walmrath, D et al (35)				
Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome <i>Anesthesiology, 1997</i> Doering, E et al (36)				
Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome <i>The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 1997</i> Johannigman, J et al (37)				
Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial <i>Critical Care Medicine, 1998</i> Dellinger, R et al (21)				
Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998</i> Michael, J et al (38)				

Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998</i> Troncy, E et al (39)				
Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999</i> Papazian, L et al (40)				
Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study <i>Intensive Care Medicine, 1999</i> Lundin, S et al (41)				
Combined effects of inhaled nitric oxide and positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome <i>Artificial Organs, 2000</i> Okamoto, K et al (42)				
Combination of inhaled nitric oxide therapy and inverse ratio ventilation in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome <i>Artificial Organs, 2000</i> Okamoto, K et al (43)				
Atrial natriuretic peptide infusion and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome <i>Critical Care, 2001</i> Bindels, A et al (44)				
Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2001</i> Rialp, G et al (45)				
Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003</i> Gerlach, H et al (46)				
Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial <i>JAMA, 2004</i> Taylor, R et al (47)				
Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide <i>Critical Care Medicine, 2006</i> Angus, D et al (48)				

Tabell 8 – Vurdering av studiene

* > 100 pasienter

Grønn = Ja

Rød = Nei

19 artikler er vurdert med hensyn til formål, om det er gjort rede for randomiseringsprosedyre, størrelsen på utvalget og blinding.

Vi har vurdert alle artiklene, og finner at formålet med studien er presist formulert hos samtlige. Hva gjelder randomiseringsprosedyre, er funnene annerledes. Her finner vi at kun 7 av 19 studier gjør rede for hvordan de har fordelt pasientene inn i de ulike eksperimentgruppene.

Når man studerer ARDS, er det vanskelig å si hva som er et stort og et lite utvalg, men vi har valgt å sette en grense på 100 pasienter for å illustrere forskjellen mellom de ulike studiene. Vi ser altså at kun 4 av 19 studier har et utvalg på over 100 pasienter. Vi finner også at 2 av studiene var blindet. Problematikk vedrørende blant annet utvalgsstørrelse og blinding blir diskutert i det følgende.

4.2.2 Størrelsen på utvalget

Av 19 studier er det kun 4 studier (21, 41, 47, 48) som har over 100 deltakere, mens de resterende 15 studiene har 40 eller færre deltakere. Dette gjør at både generaliserbarheten (ekstern validitet) og reliabiliteten blir dårligere. Alle de 4 studiene er større multisenterstudier hvor man har inkludert fra 30 til 46 ulike intensivavdelinger i studien, alle i USA. Multisenterstudier har en fordel ved at en får inkludert flere pasienter, men kan også gi svakheter. Ved Angus et al. sin multisenterstudie (48) fra 46 intensivavdelinger, måtte mye av oppfølgingen skje over telefon på grunn av avstander, slik at resultatene inneholder subjektiv informasjon og ikke kun objektive undersøkelser av pasientene.

Randomiserte kontrollerte studier blir ofte sett på som gullstandard om en vil si noe om effekter og årsaksforhold. Randomisering skal sikre at gruppene blir så like som mulig, slik at når den ene gruppen får iNO, så vil man med større sikkerhet kunne si at en eventuell endring i effektmål er grunnet intervensjonen av iNO og ikke egenskaper ved pasientene eller annet.

Likevel er RCT-er kjent for å være både tidskrevende, dyrt å gjennomføre og krever mye arbeid, samtidig som at det kan være utfordrende å inkludere store mengder deltakere. Vi ser av de 19 studiene at mange lider av et lavt pasientantall. Dette kan både komme av RCT som studiedesign, men også reflektere at ARDS-pasienter kan være utfordrende å inkludere i større studier.

For å kunne detektere mindre forskjeller mellom grupper, må man ha store pasientutvalg. Michael et al (38) poengterer dette i sin artikkel. I sin studie med 40 pasienter måtte frekvensen av varig reduksjon av FiO_2 være mellom 35-40 %, for at det skulle vært oppdaget en signifikant forskjell mellom gruppene, mens denne forskjellen kunne være så lav som 10 eller 15 % dersom pasientutvalget hadde vært henholdsvis 782 eller 342 pasienter.

4.2.3 Studielengde

Studielengden setter grenser for hvilke funn man vil kunne avdekke. I de studiene som tok for seg oksygenering og var av en viss varighet (3,4,9, 12,13,14), fra 3 til 30 dager, ble det avdekket i alle utenom én at bedringen i oksygenering var forbigående (3,4,12,13,14). Her vedvarte ikke den signifikante økningen i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ utover 4-48 timer etter behandlingsstart. For å kunne fange opp en slik endring har studielengden hatt stor betydning. Dette er forøvrig funn som samsvarer med en Cochraneanalyse (53) fra 2010 gjort av 14 RCT-er med tanke på iNO sin effekt ved ARDS, der man finner en signifikant, men forbigående effekt på oksygenering de første 24 timene.

Hva kan være årsaken til at bedringen i oksygenering når et slikt platå slik man så i disse artiklene? Forklaringen på dette er ikke kjent. Én teori er at det er samme mekanisme som fører til forbedring ved konvensjonell behandling og konvensjonell behandling med iNO, men at iNO gjør at dette skjer tidligere (38). En annen teori er at det kan være ulike mekanismer som fører til forbedring hos gruppen som mottar konvensjonell terapi eller placebo og gruppen som mottar iNO. Å stoppe en iNO-behandling brått vil kunne gi et rebound-fenomen, som tidligere nevnt, og det kan dermed også tenkes at iNO gitt over tid («kronisk iNO terapi») kan hemme andre vasodilaterende mekanismer eller sette i gang regulatoriske mekanismer som vil ødelegge for iNO sin initiale virkning på oksygeneringen (38). En annen forklaring man kan tenke seg etter funnene fra studien til Gerlach et al, er at flere dagers iNO-behandling kan føre til en sensitisering og overdosering som gjør at oksygeneringen igjen blir dårligere (46). Toleranseutvikling kan også være en mulig mekanisme. Gerlach et al sine funn har vært diskutert som en mulig årsak til at de kliniske utfallene ikke har blitt bedre i studiene med iNO.

4.2.4 Blinding

I kliniske studier kan man blinde på ulike nivåer for å redusere såkalt bias, slik at resultatene fra studien blir så troverdige som mulig. Det er kjent at menneskelige forventninger kan påvirke utfallet ved en studie, særlig dersom tildeling av behandling, målemetoder eller utfallsmålinger har en subjektiv komponent (54). Blindingen gjøres derfor for å minimere risikoen for at noe annet enn det man studerer kan påvirke resultatene. Dersom en studie er enkeltblindet, er deltakerne uvitende om hvilken intervensjon de utsettes for. Ved dobbelblinding vet heller ikke den eller de som administrerer behandlingen eller intervensjonen hvilken betingelse deltakeren er i. Under trippelblindet studie er i tillegg den eller de som samler inn dataene, blindet for hvilken gruppe deltakeren er randomisert til.

Av de til sammen 19 artiklene som ble gjennomlest var kun 2 studier blindet, henholdsvis dobbelblindet (21) og trippelblindet (47), mens resten av studiene bedømmes mest sannsynlig til ikke å være det. I flere av artiklene ble skriftlig godkjenning til å delta i studien innhentet fra pårørende (surrogates), og man kan derfor tenke seg at pasientene i praksis er blindet for hvilken intervensjon de får, men at dette ikke blir gjort med intensjon og uten at det fremkommer noe mer i klartekst i artiklene at en slik blinding er ønskelig. I og med at denne blindingen ikke er tilsiktet står vi ikke igjen med nok informasjon til å bedømme blinding eller eventuelle svakheter ved denne. En Cochrananalyse (53) av ulike RCT-er i forbindelse med iNO og ARDS har vurdert det dithen at Gerlach et al (46) sin studie, som vi også benytter i denne oppgaven, er ublind, selv om det her var «surrogates» som ga tillatelse til at pasientene kunne delta i studien. Hvorfor blinding ikke er utført i flere av studiene kan tenkes å være relatert til økonomi, da blindede studier er dyre å gjennomføre. I studien til Angus et al (48) ville det ikke være naturlig med blinding, ettersom dette er en oppfølgingsstudie og ingen intervensjon gjøres.

Taylor et al redegjør nøye for blindingen i sin trippelblindede studie (47). Her var både pasienter, klinikere og undersøkere blindet for hvilken gruppe pasientene var i. Maskinene som leverte NO hadde en monitor som ble tildekket med et lukket metalldeksel som kun ble åpnet dersom det gikk en alarm på at det var høye doser NO eller NO₂. Det var separate undersøkelsesteam som ikke var involvert i behandlingen av pasientene som var ansvarlig for målingen av nivåer av methemoglobin, NO- og NO₂-alarmene. Vi finner ingen svakheter ved denne blindingen.

I den dobbelblindede studien til Dellinger et al (4) er de som gjør de kliniske målingene og terapeutiske avgjørelsene blindet, mens de som styrer over behandlingsgassen og ser på de

potensielle toksiske virkningene ikke er det. Hvordan blindingen har foregått er nøye beskrevet. Det var også slik at alle alvorlige hendelser som oppstod ble undersøkt av et team som bestod av fysiologer som ikke var en del av forskerne i studien og en statistiker, slik at dette også foregikk i tråd med blindingen. Noe som kan være med på å svekke blindingen i denne studien var at mange av pasientene fikk en akutt signifikant bedring i oksygeneringen, og en kan da mistenke hvilken intervensjon disse pasientene får. Dette var likevel ikke nødvendigvis en stor svakhet, da også 24 % i placebogruppen hadde en akutt økning i oksygeneringen, noe som var med på å styrke blindingen igjen. Observasjonen med at placebogruppen hadde en signifikant økning i PaO₂ første fire timene av studien, understreker behovet for placebogrupeer i slike studier (21).

4.2.5 Ulike doser iNO

De 18 forskjellige studiene som ser på oksygenering har benyttet enten én fast dose NO, flere ulike faste doser av NO, eller individuelt tilpassede doser. Allerede i 1997 ble det sett at en signifikant forbedring i oksygeneringen skjedde etter så lav dose som 1 ppm iNO (37).

Johannigman et al fant da at ved å øke dosen til både 15 og 30 ppm, økte ikke oksygeneringen signifikant sammenlignet med 1 ppm. De presiserte da at det trengtes videre studier burde bruke iNO i doser så lave som mellom 1 og 10 ppm. I samme studie fant de at oksygeneringen faktisk ble forverret ved så høy dose som 60 ppm.

Året etter tar Dellinger et al opp lignende problem (21). De fant ved en post hoc analyse en signifikant forskjell mellom placebogruppe og gruppen som mottok 5 ppm iNO målt i antall pasienter i live og ekstubert ved studieslutt. Denne forskjellen fant de ikke ved høyere doser og spekulerte i om den fysiologiske responsen til iNO i høyere doser enn 5 ppm kan forsvinne fordi vasodilatasjonen i lungene ikke lenger blir like selektiv. En annen mulig forklaring er at det er en økende dose-avhengig toksisitet ved høyere doser NO som overgår de positive effektene av substansen. Et annet alternativ var at det muligens ikke var noen langtidseffekt av behandlingen, men at den signifikante forskjellen mellom gruppene i deres studie kun skyldtes tilfeldig variasjon mellom pasientene. De fant også at for pasientgruppen som mottok iNO-dose på 5 ppm, kunne man opprettholde en adekvat oksygenering ved å bruke lavere innstillinger på den mekaniske ventileringen.

3 av studiene som benytter individuelle doser er studien til Michael et al, Troncy et al og Lundin et al (38, 39, 41). Michael et al presiserer ikke hvilke doser pasientene har fått, annet

enn at man testet pasientenes respons på fire doser iNO (5, 10, 15, 20 ppm) det første døgnet for deretter å tilpasse individuelt til pasientene ut i fra tilstanden og responsen til iNO. I studien til Troncy et al, som varte 30 dager, var gjennomsnittlig dose iNO under studien 5.6 ± 1.8 ppm. Her lå individuelle optimale doser et sted mellom 0.5-40 ppm. Samsvarende funn ser man i studien til Lundin et al, der den laveste effektive dosen lå et sted mellom 1-40 ppm hos de ulike individene. Den gjennomsnittlige dosen iNO under denne studien, også med en varighet på 30 dager, var her på 9 ± 8 ppm. Her ser man at den individuelle optimale responsen til iNO er svært varierende. Det kan vanskelig trekkes noen konklusjon ut i fra dette, men at forskerne har valgt å benytte ulike doser for pasientene kan ha påvirket resultatene i studiene.

Det er senere forsøkt å finne ut mer om dose-respons hos ulike pasienter ved bruk av 10 ppm iNO som ble karakterisert som en høydose iNO (46). Gerlach et al hadde en hypotese om at den individuelle responsen til iNO ville endres ved langtidsbehandling. Før start av studien fant de at 10 ppm iNO hadde best effekt på oksygeneringen i både NO-gruppen og kontrollgruppen. Etter 4 dager hadde 10 ppm iNO fortsatt best effekt i kontrollgruppen, mens den var best ved 1 ppm hos iNO-gruppen. Forklaringen mente de var at pasientene ble sensitivert ved bruk av høydose iNO over lang tid. Gerlach et al. foreslår derfor at tidligere studiers negative resultater på kliniske utfall av iNO, kan komme av en sensitivisering ovenfor NO som gjør at en overdoserer substansen, men at den positive effekten av iNO kan opprettholdes ved å gi en lavere dose. En tidligere studie har vist at tilførsel av eksogen NO vil hemme endogen NO-syntese i pulmonale kapillærer (23), og at dette kan være en av årsakene til at iNO slutter å ha effekt ved langtidsbruk.

4.2.6 Pasientutvalg: inklusjons- og eksklusjonskriterier

En av ulempene ved randomiserte kontrollerte studier er strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier som kan gjøre pasientutvalget «kunstig» og ikke likt den virkelige «verden», eller i dette tilfellet ikke likt «den gjennomsnittlige ARDS-pasient».

De 19 studiene har noe ulike inklusjonskriterier. Noen av studiene (31, 39, 44) bruker Lung Injury Score (LIS) som et inklusjonskriterium hvor pasientene som scorer minst 2,5 på denne scoren blir inkludert i studien. Likevel bruker de fleste studiene (21, 35, 40, 43, 45-49) AECC-kriteriene fra 1994. Noen studier har enda strengere krav til hypoksemi enn LIS- og

AECC-kriteriene tilsier. En studie (41) hadde et hypoksemikrav hvor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ skulle være under 22 kPa, en annen studie (38) hadde et inklusjonskriterium hvor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ skulle være under 19,9 kPa, mens en tredje studie (36) på 23,9 kPa. Da AECC-kriteriet er 40,0 kPa, så vil da pasientene inkludert i de tre sistnevnte studiene ha et annet utgangspunkt når det gjelder å bedre hypoksemien.

Eksklusjonen av pasienter i flere av studiene kan anses problematisk. I Dellinger et al sin studie (21) ble iNO forventet å kun påvirke lungefunksjonen, slik at de pasientene som hadde, eller med stor sannsynlighet ville utvikle, tilstander som ikke ble bedret av en bedre lungefunksjon, ble ekskludert fra studien. Dermed ble pasienter med for eksempel hodeskade, multipel organdysfunksjon, ARDS fra en ikke-pulmonal infeksjonskilde og pasienter som var i behov av vasopressorer, ekskludert. Det er problematisk å forvente at iNO kun skal påvirke lungefunksjonen. En senere studie har vist at iNO faktisk kan ha en positiv effekt på blant annet hodeskade (55), slik at man kan spekulere i om resultatet hadde vært likt, om ikke slike pasienter hadde blitt ekskludert. Det er også i en senere studie vist at NO i sin bioaktive form blir transportert i plasma uten å bli inaktivert og dermed kan gi effekter andre steder enn kun i den pulmonale sirkulasjonen (56).

Også i Lundin et al sin studie (41) kan utvalget av pasienter problematiseres. De pasientene som ble ansett som dårligst, ble her ekskludert. Dette omfattet pasienter som hadde vært i behov av mekanisk ventilering i over ti dager, FiO_2 på over 0,5 i over fire døgn og behandling med ECMO. Også pasienter med alvorlig hjertesvikt, cancer, lever- eller nyresvikt og underliggende sykdom ble ekskludert. Dette kan tenkes å påvirke resultatene. Enten så kan det å ekskludere de dårligste pasientene tenkes å redusere mortaliteten, ved at de pasientene som mottar iNO er friskere enn den gjennomsnittlige ARDS-pasient. På en annen side kan det tenkes at iNO har best effekt hos de pasientene som er dårligst, og at effekten av iNO dermed kan underestimeres, ved å utelate disse fra studien.

En senere studie har gjort lignende eksklusjonskriterier som Dellinger et al (21). Taylor et al forventet nemlig også i sin studie (47) at iNO kun skulle påvirke lungene, slik at inklusjonskriteriene ekskluderte pasienter hvor det ikke kunne forventes bedring ved å bedre oksygeneringen, slik som studien til Dellinger et al. (21). Det vil si at pasienter med ikke-pulmonal systemsvikt og sepsis-indusert ARDS ble ekskludert. Også pasienter med blant annet vedvarende hypotensjon, vasopressorstøtte, alvorlig hodeskade, alvorlige brannskader

og annen organsystemdysfunksjon ble ekskludert. Men slik som tidligere nevnt, er det grunner til å tro at NO kan gi effekter andre steder enn kun i lungesirkulasjonen og kanskje også muligens indusere effekter som ligner systemiske vasodilatatorer (56).

Angus et al ekskluderte i sin studie (48) pasienter med konkomitante problematikker. Selv om dette gir en styrke ved færre interagerende variabler, så vil mange av subjektene ikke kunne sies å være den gjennomsnittlige ARDS-pasient, men heller muligens en slags subgruppe med de «friskeste».

I Michael et al sin studie (38) er inklusjonskriteriene i studien pasienter som ikke har respondert på konvensjonell behandling, slik at man muligens inkluderer kun de dårligste. Det kan da bli problematisk at resultatene skal kunne generaliseres for de pasientene med mildere form for ARDS.

4.2.7 Subgrupper

Selv om samtlige studier vi har sett på ikke har vist noen reduksjon i mortaliteten, er det flere som har spekulert i om subgrupper av pasienter med ARDS kan profitere på denne behandlingen (38, 39, 45). Det er derfor studert effekter på både NO-respondere versus ikke-respondere (34, 37, 41), ekstrapulmonal ARDS versus pulmonal ARDS (45) og pasienter med mildere form for ARDS hvor det ennå ble ansett å være reversibelt (41), hvor ingen har vist helt klare resultater i fordel av iNO.

Begrepet NO-respondere er gjennomgående i flere av artiklene, og refererer til pasienter som oppnår en økning i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ på 20 % eller mer etter inhalasjon med NO. Dette er en verdi som ble foreslått og brukt av forskere som gjennomførte noen av de tidlige studiene av iNO, men denne terskelen har ikke blitt evaluert eller validert ordentlig. Om en pasient er NO-responder eller ikke bestemmes enten i forkant av studien eller etter resultatene foreligger, avhengig av studiedesignet. I studiene hvor man ved målinger bestemmer NO-respondere på forhånd, kan det være etisk problematisk å ikke gi noen i denne gruppen iNO om de eksempelvis skulle få et oksygenfall. Forøvrig kan det også sies å være etisk problematisk å inkludere pasienter i en studie der de på forhånd ikke har undersøkt om de har en positiv respons på iNO (46). Det er som kjent knyttet en viss risiko for bivirkninger når man gir et medikament.

I studien til Michael et al (38) blir 2 pasienter av 20 i kontrollgruppen byttet over til iNO-gruppen underveis i studien. 1 av pasientene blir byttet over etter 36 timer grunnet klinisk forverring. Den andre pasienten ble flyttet over til iNO-gruppen etter 48 timer i stedet for etter 72 timer, av mangel på forbedring i oksygeneringen. Dette var et brudd på protokollen. Det er usikkert hva det hadde å si for resultatene som ble presentert, men det kan være en kilde til usikkerhet i resultatene.

Johannigman et al (37) konkluderte i 1997 i sin artikkel at det trengs videre arbeid for å identifisere hva som gjør noen pasienter til respondere og andre til ikke-respondere. Allerede to år forutfor denne artikkelen, ser vi at dette er diskutert. Da analyserte Puybasset et al (32) individuell respons til iNO, og mente at de som responderte på behandlingen er pasienter hvor pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) er tilstede grunnet vasokonstriksjon, og ikke skyldes økt pulmonal blodstrøm eller strukturelle endringer. Den økte pulmonale motstanden mente de derfor var et godt mål på NO-respondere, der de fant denne økt. Dette støttes opp under av Lawson et al (57) sine konklusjoner hvor de også fant at respondere hadde en høyere vaskulær motstand i lungene, og at det derfor må være en grad av hypoksemisk vasokonstriksjon tilstede for å kunne dra nytte av NO sine dilaterende egenskaper. Det er også vist at en respons til NO også kan være direkte påvirkbart av det å få tilstrekkelig med kontinuerlig positivt luftveistrykk (58). Dette passer også med Puybasset et al sine funn (32) ved at NO hadde en bedre virkning hos de pasientene som fikk PEEP, men dette gjaldt da hos pasientene hvor alveolær rekruttering kunne økes, bedømt ved CT.

En teori om at NO har best effekt ved pulmonal ARDS i studien til Rialp et al (45) var at pasientene med ekstrapulmonal ARDS hadde en lavere PVRI sammenliknet med pasientene med pulmonal ARDS. Dette kunne være en forklaring, siden det har blitt vist en sammenheng mellom forbedringen i PaO₂ og PVRI i flere andre studier (32, 40, 59). I studien til Gerlach et al (46) fant man derimot ingen forskjell i responsen til iNO mellom de som hadde pulmonal og ekstrapulmonal ARDS.

Noen forskere har pekt på at ulike subgrupper har ulik responsivitet ovenfor iNO, og at sepsis eller septisk sjokk vil gjøre at man er mindre responsiv (32). I Rialp et al sin studie (45) ble dette undersøkt og her fant de ikke at septiske pasienter var noe mindre responsive ovenfor

iNO enn ikke-septiske pasienter. Johannigman et al slår fast at videre arbeid trengs for å identifisere de pasientkarakteristikkene som skiller respondere fra ikke-respondere (37).

Pasientene i Rialp et al sin studie (45) hadde alvorlig ARDS som ikke responderte på standardbehandling. Det er usikkert om resultatene kan generaliseres til å gjelde pasienter med mildere former av ARDS. Det vil også være usikkert om resultatene fra Lundin et al sin studie (41) der alle pasientene hadde tidlig ALI, vil kunne generaliseres til å gjelde pasienter i mer alvorlige stadier.

4.3 Tilleggseffekter

4.3.1 Negativ effekter

iNO er kjent å kunne produsere skadelige effekter som inaktivering av surfaktant (60, 61), skade på cellene som produserer surfaktanten (62) eller ved å føre til dannelse av frie radikaler som kan skade lungevevet ytterligere (63).

Lundin et al. fant i sin studie (41) at pasientene som ble behandlet med iNO var oftere i behov av nyreerstattende behandling. De fant også at disse pasientene fikk økte S-kreatininverdier, selv om dette ikke gjenfinnes i verken studie av Dellinger et al (21) eller Taylor et al (47). Lundin et al fant også at iNO-gruppen hyppigere hadde tilstander som sirkulatorisk svikt, encefalopati, abnormal nyrefunksjon og sepsis (41). Likevel fant de ingen forskjell mellom gruppene hva gjelder hematologiske tilstander (blødning eller tromber) som støttes opp under av Gerlach et al (46). Senere analyser har vist at iNO faktisk ser ut til å øke risikoen for nyreskade blant voksne (53), men ikke øke risikoen for blødning (33).

Nivå av methemoglobin blir målt i de fleste av studiene. Methemoglobin er hemoglobin i oksidert form som får andre egenskaper enn det normalt har, og kan blant annet dannes ved eksponering for nitrater. Hemoglobinet mister da blant annet evnen til å avgi oksygen, og pasienter med økt nivå av dette vil derfor få vevshypoksi og respondere dårligere på oksygenbehandling. Økte nivå av dette kan derfor gjøre resultatene ved bruk av iNO utfordrende å tolke. Av 19 artikler er det 13 artikler som beskriver dette (21, 32-34, 37-39, 41-43, 45-47), noen mer inngående enn andre. 10 av disse 13 artiklene hadde ingen økning av methemoglobin hos pasientene som mottok iNO (32, 33, 38, 39, 41-43, 45-47). I de resterende 3 studiene, vises det til økte methemoglobin-verdier hos noen pasienter som

mottok iNO på konsentrasjoner på 40 ppm og oppover (21, 34, 37). En av disse er av Dellinger et al (21) som konkluderer med at iNO anses som godt tolerert i doser opp til 40 ppm, men at man over dette bør monitorere både konsentrasjon av NO₂ og methemoglobin jevnlig. Dette samsvarer med tidligere studier som også beskriver en dose-relatert økning i methemoglobin ved bruk av iNO fra 40 ppm og oppover (64, 65).

4.3.2 Positive effekter

Sideeffektene ved bruk av iNO er ikke kun funnet å være negative.

Taylor et al (47) viste i sin studie at iNO-gruppen faktisk hadde færre uheldige hendelser hva gjelder respiratoriske tilstander som pneumoni, pneumothorax og apnéer, med 51 % mot 61 % hos placebo-gruppen. Det er også vist i Lundin et al sin studie at av de pasientene som ble behandlet med iNO, så var det signifikant færre som tilfeller av alvorlig respirasjonssvikt hos de som utviklet uttalt hypoksemi (41).

Gerlach et al fant i sin studie (46) at de at pasientene som mottok iNO var mindre frekvent i behov av ECMO enn kontrollgruppen. Idet ECMO-behandling i seg selv er assosiert med komplikasjoner (66), kan dette muligens tenkes å ha en innvirkning på dødelighet eller helse sett i et lengre løp.

Dellinger et al. publiserte en artikkel i 2012 (67) hvor de vurderte langtidseffektene av iNO hos overlevende etter Taylor et al sin studie (47) fra 2004, og fant at pasientene som mottok iNO i denne studien hadde signifikant bedre verdier ved pulmonale funksjonstester seks måneder etter behandling enn placebo-gruppen. Flere av studiene i vårt søk finner likevel like mange antall uheldige hendelser totalt sett i både eksperimentgruppe og kontrollgruppe (21, 47).

4.3.3 iNO kombinert med annen behandling

Dersom iNO skal benyttes i behandling av ARDS vil det være nyttig å optimalisere effekten det har på oksygenering. Å kombinere iNO med annen behandling har vist seg å kunne forbedre oksygeneringen hos ARDS-pasienter ytterligere. I artiklene våre gjelder dette PEEP (32, 49), mageleie (45), den selektive vasokonstriktoren almitrine (34, 40) og den uselektive vasokonstriktoren phenylephrine (36). I tillegg vet man at en del pasienter ikke

responderer eller har dårlig respons på NO (31). Dermed er også en av grunnene til at man har forsket på dette at man ønsket å finne alternativer eller supplementer til iNO.

Okamoto et al (49) fant at den kombinerte effekten av iNO og PEEP på arteriell oksygenering var store, hvor det var en synergistisk effekt ved denne kombinasjonen av iNO og PEEP på 10 cm H₂O. Her kan en av forklaringene være at PEEP-nivåene har ført til at mer NO har nådd virkningsstedet. Samsvarende resultater finner Puybasset et al, der NO får maksimal effekt på oksygeneringen når rekrutteringen av alveoler ved hjelp av PEEP er optimalisert(32). Dette kan være et argument for at man bør teste iNO sin effekt på arteriell oksygenering etter administrering av PEEP. I behandlingsregimet for ARDS er PEEP en del av den generelle behandlingen.

Studien til Rialp et al (45) konkluderer med at mageleie er assosiert med en markert forbedring av oksygeneringen, uavhengig av om årsaken til ARDS er pulmonal eller ekstrapulmonal, og tilleggseffekter av iNO er hovedsakelig sett hos pasienter med pulmonal ARDS. At iNO forbedrer oksygeneringen ved mageleie, kan skyldes at NO når frem til områder av lungene som har lave V/Q-ratioer, ettersom andre områder av lungene blir ventilert i denne posisjonen. Forfatterne konkluderer med at mageleie alene er billigere og mer effektivt enn å bruke iNO, fordi flere av pasientene responderte på mageleie (80 %) enn iNO (60 %). Som tidligere nevnt under behandling av ARDS, anbefales mageleie kun ved alvorlig ARDS etter dagens retningslinjer.

iNO brukt sammen med den selektive vasokonstriktoren almitrine gir synergistisk effekt på oksygeneringen ifølge funnene til Papazian et al (40), og denne var signifikant. Dette er i tråd med tidligere antakelser om at almitrine kan være med å øke hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon, og på denne måten bidra til å om dirigere blodet vekk fra de mest hypoksiske lungeregionene (68). I studien til Lu et al (34) observerer man at almitrine bismetylalte kan øke den respiratoriske responsen til NO. Hypotesen om at almitrine øker effekten av iNO, støttes av disse funnene.

I studien utført av Doering et al(36) har iNO effekt sammen med phenylephrine, mens iNO ikke har effekt sammen med noradrenalin i studien til Papazian et al (40), begge uselektive vasokonstriktorer. Det kan være flere grunner til at resultatene ikke er samsvarende. Forskjellene mellom effekten iNO hadde på PaO₂ sammenliknet med effekten iNO i

kombinasjon med phenylephrine hadde på PaO₂, var ikke signifikante. I Doering et al sin studie ble pasientene karakterisert som respondere på behandlingen når PO₂ økte med 10 mm Hg, mens i Papazian et al sin studie ble man klassifisert som responder først når økningen i PaO₂/FiO₂ var ≥ 20 %. Pasientene som mottok noradrenalin hadde også mer uttalt hypoksemi ved baseline enn pasientene som mottok phenylephrine (57 ± 12 vs. 96 ± 10 mm Hg), som kan ha spilt en rolle.

4.4 Svakheter ved søket

Vi har valgt å kun vurdere RCT-er. Det er mulig at vi, for å kunne svare på spørsmålet om iNO har en plass i behandlingen av ARDS, hadde kunnet si mer om mortalitet og morbiditet ved å inkludere også andre studiedesign, slik som kohorter som oftest varer over lengre tid. Kun én av våre 19 artikler har en oppfølging som går over seks måneder (48) og dette må anses som en svakhet når det kommer til å vurdere effekt på dødeligheten. Vi har heller ikke vurdert våre artikler etter GRADE-systemet, da dette ble ansett som et for omfattende arbeid med hensyn til at vi har et relativt stort antall artikler. I tillegg ser vi at søket vårt ga flere søkeresultater hvor iNO ble kombinert med andre behandlinger (7 stykker), slik at det er utfordrende å bruke disse for å si noe om iNO sin effekt isolert.

5 KONKLUSJON

I denne oppgaven har vi gjennomgått 19 randomiserte kontrollerte studier i fulltekst for å vurdere om iNO har en plass i behandlingen av ARDS. De målene vi har brukt for å vurdere dette er oksygenering ved $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ og mortalitet. Av 19 artikler er det 18 som tar for seg oksygenering. De fleste av disse konkluderer med at iNO kan bedre oksygeneringen akutt og signifikant, hvorav en del også ser denne effekten som forbigående etter 4-48 timer og ikke finner noen langtidsforbedring av oksygeneringen (21, 38, 39, 46, 47). 6 av de 19 artiklene vurderte mortalitet, hvorav alle konkluderte med at behandling med iNO ikke senker mortaliteten. Skal iNO da få en plass i behandlingen av ARDS hos voksne?

iNO er funnet å gi en akutt forbedring av oksygeneringen hos NO-responderere, hvor alvorlig hypoksemiske pasienter kan profitere av behandling med iNO i akutfase. I studien til Taylor et al (47) konkluderer forfatterne med at iNO ikke burde innføres som rutinebruk, men at det kan være nyttig som en redningsterapi for de mest hypoksiske pasientene. iNO er på nåværende tidspunkt nettopp definert som en redningsterapi i akutfase hos de pasientene som har refraksjonær hypoksemi til tross for høy FiO_2 og høy PEEP (25). Den kortvarige effekten på oksygeneringen kan føre til at en vinner tid hos de aller sykeste pasientene som trenger å fraktes til sykehus med tilgang på ECMO.

Vi ser likevel at denne fordelene må veies opp mot potensiell skade, idet senere systematisk oversikt fra 2010 har vist at iNO kan være skadelig for nyrene (53), slik som også én av studiene vi vurderte viste (41). I og med at mange pasienter ikke responderer på NO, vil det også være etisk problematisk å innføre dette som rutinebruk på grunn av sideeffektene. I den systematiske oversikten ble det heller ikke funnet statistisk signifikant reduksjon på dødelighet verken totalt eller analysert i flere subgrupper, noe som også samsvarer med våre resultater.

På bakgrunn av dette og våre resultater, vil vi ikke anbefale rutinemessig bruk av iNO til voksne pasienter med ARDS. Det bør forskes mer på iNO som redningsterapi og hva som gjør at noen responderer på denne behandlingen og andre ikke.

Referanseliste

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* (London, England). 1967;2(7511):319-23.
2. Udwadia FE, Udwadia ZF, Kohli AF. Principles of respiratory medicine. New Delhi: Oxford university press; 2010.
3. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
4. Larsson A, Rubertsson S. Intensiv medicin. København: FADL; 2008.
5. ARDS, akutt lungesviktsyndrom: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2018 [updated 05.02.18; cited 2019 13.01]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/lungesviktsyndrom-akutt-ards/>.
6. Kumar V. Robbins Basic Pathology: Elsevier; 2018.
7. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*. 1971;60(3):233-9.
8. Corrin B, Nicholson AG, Burke M, Rice A. Pathology of the lungs. New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
9. Opdahl H. [Acute respiratory failure concomitant with serious disease or injury]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130(2):154-7.
10. Opdahl H. Lungeshunt: Store medisinske leksikon; 2018 [updated 20.02.18; cited 2019 13.01]. Available from: <https://sml.snl.no/lungeshunt>.
11. Wilder RJ. Multiple trauma. Basel: Karger; 1984.
12. Petty TL. Adult respiratory distress syndrome: definition and historical perspective. *Clinics in chest medicine*. 1982;3(1):3-7.
13. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(3):720-3.
14. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.

15. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Critical care medicine*. 2008;36(10):2912-21.
16. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.
17. Boulpaep EL. *Medical physiology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
18. Benzing A, Geiger K. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(7):640-5.
19. Wink DA, Hanbauer I, Laval F, Cook JA, Krishna MC, Mitchell JB. Nitric oxide protects against the cytotoxic effects of reactive oxygen species. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;738:265-78.
20. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidal MA, Payen DM. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(3):985-90.
21. 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;26(1):15-23.
22. Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8966):51-2.
23. Kiff RJ, Moss DW, Moncada S. Effect of nitric oxide gas on the generation of nitric oxide by isolated blood vessels: implications for inhalation therapy. *Br J Pharmacol*. 1994;113(2):496-8.
24. Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2010;304(22):2521-7.
25. Ware L. *Acute respiratory distress syndrome* London: BMJ Publishing Group Ltd 2019; 2019 [updated Jan 08, 2019; cited 2019 17.01]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/374/pdf/374.pdf>.
26. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.

27. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama*. 2018;319(7):698-710.
28. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-36.
29. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Streat S, Wiklund L, Wahlander S, et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs*. 1998;55(2):191-224.
30. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1021-9.
31. Rossaint R, Slama K, Steudel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 1995;21(3):197-203.
32. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD, et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(1):318-28.
33. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdahfar A, Eyraud D, Arock M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(1):56-65.
34. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vezinet C, Abdennour L, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(5):929-43.
35. 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;153(3):991-6.
36. Doering EB, Hanson CW, 3rd, Reily DJ, Marshall C, Marshall BE. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1997;87(1):18-25.
37. Johannigman JA, Davis K, Jr., Campbell RS, Luchette F, Hurst JM, Branson RD. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 1997;43(6):904-9; discussion 9-10.

38. 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;157(5 Pt 1):1372-80.
39. 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;157(5 Pt 1):1483-8.
40. Papazian L, Roch A, Bregeon F, Thirion X, Gaillat F, Saux P, et al. Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):473-9.
41. 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;25(9):911-9.
42. Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Motoyama T, Muranaka H, Harada T. Combined effects of inhaled nitric oxide and positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs*. 2002;24(5):390-5.
43. Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kikuta K, Matsuda K, Motoyama T. Combination of inhaled nitric oxide therapy and inverse ratio ventilation in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs*. 2000;24(11):902-8.
44. Bindels AJ, van der Hoeven JG, Groeneveld PH, Frolich M, Meinders AE. Atrial natriuretic peptide infusion and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2001;5(3):151-7.
45. Rialp G, Betbese AJ, Perez-Marquez M, Mancebo J. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(2):243-9.
46. 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;167(7):1008-15.
47. 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*. 2004;291(13):1603-9.

48. 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. *2006*;34(12):2883-90.
49. Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Motoyama T, Muranaka H, Harada T. Combined effects of inhaled nitric oxide and positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs*. 2000;24(5):390-5.
50. Van Haperen M, Van der Voort PH, Bosman RJ. The Oxygenation Index compared with the P/F ratio in ALI/ARDS. *Critical Care*. 2012;16(Suppl 1):P91-P.
51. Karbing DS, Kjaergaard S, Smith BW, Espersen K, Allerod C, Andreassen S, et al. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care*. 2007;11(6):R118.
52. Petros AJ, Marshall JC, van Saene HK. Should morbidity replace mortality as an endpoint for clinical trials in intensive care? *Lancet (London, England)*. 1995;345(8946):369-71.
53. 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 Syst Rev*. 2010(7):CD002787.
54. Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Annals of internal medicine*. 2002;136(3):254-9.
55. Terpolilli NA, Feiler S, Dienel A, Muller F, Heumos N, Friedrich B, et al. Nitric oxide inhalation reduces brain damage, prevents mortality, and improves neurological outcome after subarachnoid hemorrhage by resolving early pial microvasospasms. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(12):2096-107.
56. Rassaf T, Preik M, Kleinbongard P, Lauer T, Heiss C, Strauer BE, et al. Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma. *J Clin Invest*. 2002;109(9):1241-8.
57. Lowson SM, Rich GF, McArdle PA, Jaidev J, Morris GN. The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg*. 1996;82(3):574-81.
58. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA, Downs JB. Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. *Chest*. 1994;106(5):1563-9.

59. Martinez M, Diaz E, Joseph D, Villagra A, Mas A, Fernandez R, et al. Improvement in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 1999;25(1):29-36.
 60. Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, Beckman JS, Baker JR, Matalon S. Mechanisms of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants. *Am J Physiol*. 1993;265(6 Pt 1):L555-64.
 61. Haddad IY, Crow JP, Hu P, Ye Y, Beckman J, Matalon S. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 1):L242-9.
 62. Matalon S, Hu P, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite inhibition of oxygen consumption and ion transport in alveolar type II pneumocytes. *Chest*. 1994;105(3 Suppl):74S.
 63. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(4):1620-4.
 64. Iwamoto J, Krasney JA, Morin FC, 3rd. Methemoglobin production by nitric oxide in fresh sheep blood. *Respir Physiol*. 1994;96(2-3):273-83.
 65. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive care medicine*. 1994;20(8):581-4.
 66. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, Peri AM, Grasselli G, Alagna L, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(1):9-16.
 67. Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, Zimmerman JL, Taylor RW, Usansky H, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. 2012;16(2):R36.
 68. Prost JF, Desche P, Jardin F, Margairaz A. Comparison of the effects of intravenous almitrine and positive end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 1991;4(6):683-7.
-