

Επίδραση της εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη (ECMO) στη θνητότητα ασθενών <18 ετών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας: μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:

ΝΙΚΟΛΕΤΑΣ ΑΙΚ. ΞΙΞΗ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ, 2023

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

της Μεταπτυχιακής φοιτήτριας

ΝΙΚΟΛΕΤΑΣ ΑΙΚ. ΞΙΕΗ

Εξεταστική Επιτροπή:

- Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής. (Επιβλέπον μέλος)
- Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- Εκμεκτζόγλου Κωνσταντίνος, Επικ.Καθηγητής Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή, η οποία ορίσθηκε από τη Γενική συνέλευση της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στην Συνεδρίαση της4/5/2022....., για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίας κας ΝΙΚΟΛΕΤΑΣ ΑΙΚ. ΞΙΕΗ συνεδρίασε σήμερα 8/2/2024

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της κας ΝΙΚΟΛΕΤΑΣ ΑΙΚ. ΞΙΕΗ με τίτλο «Επίδραση της εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη (ECMO) στη θνητότητα ασθενών <18 ετών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας: μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους3..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή/τρια την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους3....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....ΑΡΙΣΤΑ.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Ξάνθος Θεόδωρος, Επιβλέπον μέλος
- Ιακωβίδου Νικολέττα
- Εκμεκτζόγλου Κωνσταντίνος

*Στο ράθυμο σκύλο μου, τη μαμά, τον μπαμπά,
την αδερφή μου και τη Βασούλα*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος 9

Εισαγωγή 11

ΜΕΡΟΣ 1^ο: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ

1. Το ARDS στον παιδιατρικό πληθυσμό 15
 - 1.1.1. Παιδιατρικό ARDS (pARDS) 15
 - 1.2. Ο ορισμός του Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) 16
 - 1.3. Το νεογνικό ARDS (NRDS) 17
 - 1.3.1. Τα νεογνά διαφέρουν 17
 - 1.4. Ο ορισμός του Montreux 18
2. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο παιδιατρικό ARDS 19
 - 2.1. Μηχανικός αερισμός 19
 - 2.2. Διαχείριση υγρών 20
 - 2.3. Διατροφή 20
 - 2.4. Φαρμακευτικές θεραπείες 21
 - 2.4.1. Επιφανειοδραστικός παράγοντας 21
 - 2.4.2. Νάρκωση 21
 - 2.4.3. Στεροειδή 22
 - 2.5. Πρηνή θέση 22
 - 2.6. Εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη 23
3. Ιστορική Αναδρομή: η ECMO από τη δημιουργία της μέχρι σήμερα 26
 - 3.1. Η ιστορία της εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη 26
 - 3.2. Από την πρώτη εφαρμογή της ECMO μέχρι σήμερα 26
4. Βασικές αρχές λειτουργίας της ECMO 27
 - 4.1. Η δομή της ECMO 27
 - 4.2. Είδη ECMO 28
5. Επιπλοκές της ECMO 30

ΜΕΡΟΣ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 35

2.	ΣΚΟΠΟΣ	35
3.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	36
4.	ΜΕΘΟΔΟΙ	38
4.1.	Δήλωση PRISMA	38
4.2.	Στρατηγική αναζήτησης	38
4.3.	Κριτήρια επιλογής	39
4.4.	Εξαγωγή δεδομένων	40
4.5.	Αξιολόγηση κινδύνου	40
4.6.	Ορισμοί	40
4.7.	Έλεγχος ευαισθησίας και υποομάδων	41
4.8.	Στατιστική ανάλυση	41
5.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	45
7.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	46
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	47
	ABSTRACT	48
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	49
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	55

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πρώτη μου διακομιδή ως ειδικευόμενη παιδιατρικής ήταν το δεκαπενταύγουστο του 2022 όπου κλήθηκα από τη διευθύντρια της κλινικής στην οποία εργάζομαι για να διακομίσω ένα νεογνό ηλικίας μόλις 30 λεπτών το οποίο γεννήθηκε στο νοσοκομείο μας με φυσιολογικό τοκετό από μία υγιή μητέρα και χωρίς παράγοντες κινδύνου. Το νεογνό αυτό, λίγο μετά τη γέννηση του άρχισε να παρουσιάζει σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας και μία ώρα μετά τη γέννηση του βρισκόταν ήδη στο ασθενοφόρο με προορισμό την κοντινότερη μονάδα νεογνών η οποία βρίσκεται 3 ώρες μακριά. Λίγο πριν την άφιξη στο νοσοκομείο το νεογνό άρχισε να επιδεινώνεται αναπνευστικά και το μόνιτορ έδειχνε βραδυκαρδία. Με την είσοδο του στη μονάδα διασωληνώθηκε και αργότερα ενημερώθηκα από τους γιατρούς της μονάδας ότι το νεογνό έπασχε από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (NRDS).

Αν και ο επιπολασμός στις νεογνικές και παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας είναι μικρός, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε αυτές τις ηλικίες αποτελεί μία σημαντική οντότητα. Μέχρι πρότινος, τα κριτήρια για διάγνωση και θεραπεία ακολουθούσαν αυτά των ενηλίκων. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε η ανάγκη για εξειδικευμένη προσέγγιση του παιδιατρικού πληθυσμού μιας και πρόκειται για ομάδα με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά φυσιολογίας και παθολογίας ενώ αναγνωρίστηκε η έλλειψη μελετών και η ανάγκη για κάλυψη του κενού της βιβλιογραφίας που αφορά τους ανωτέρω πληθυσμούς.

Αυτή ακριβώς η παρατήρηση είναι που οδήγησε στην συγκεκριμένη επιλογή θέματος καθώς πρόκειται για ένα αντικείμενο που ενέχει αρκετό χώρο για εξέλιξη και μελέτη. Αναζητώντας εις βάθος τις θεραπευτικές δυνατότητες για αυτούς τους ασθενείς διαπίστωσα πως, όπως και στους ενήλικες, η ECMO δίνει τη δυνατότητα μιας προσωρινής παρέμβασης που παρέχει καρδιοπνευμονική υποστήριξη σε ασθενείς με ανθεκτικό στις συμβατικές θεραπείες ARDS, ελαχιστοποιεί τις επιπλοκές από παρεμβάσεις μη ECMO και μεγιστοποιεί την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων. Κρίνοντας πως οι εφαρμογές της ECMO αποτελούν ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον πεδίο στην αναζωογόνηση παιδιατρικών ασθενών, το οποίο συνάδει σαφώς με τους στόχους και το γνωστικό αντικείμενο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος “Αναζωογόνηση”, επέλεξα να επιχειρήσω μία βιβλιογραφική ανασκόπηση και

μετα-ανάλυση σε επίπεδο μελετών με τη μορφή της διπλωματικής εργασίας στα πλαίσια των υποχρεώσεων του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Καρπενήσι,

2023

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) είναι ένας τύπος οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας η γένεση της οποίας οφείλεται σε μη καρδιογενές οίδημα λόγω αύξησης της διαπερατότητας των κυψελιδικών τριχοειδών η οποία χαρακτηρίζεται ιστολογικά από μία οξεία εξιδρωματική φάση, ακολουθούμενη από φάση υπερπλασίας και τέλος ίνωση (1). Αν και πρόκειται για μικρό ποσοστό επί του συνόλου των εισαγωγών σε μονάδες εντατικής θεραπείας, αναφορικά 2 έως 12.8 ανά 100.000 (2), είναι μία οντότητα που απασχολεί την παιδιατρική κοινότητα, μιας και η διάγνωση και αντιμετώπισή του συνδρόμου αποτελούν πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC 20215) η εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη συνίσταται να λαμβάνεται υπόψη για την υποστήριξη παιδιών με σοβαρό ARDS όπου η αιτία της αναπνευστικής ανεπάρκειας πιστεύεται ότι είναι αναστρέψιμη ή το παιδί είναι πιθανό να είναι κατάλληλο για μεταμόσχευση πνεύμονα (3).

Πρότερες μελέτες για τη χρήση ECMO σε νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια έδειξαν ευοίωνα αποτελέσματα αναφορικά με την συνολική επιβίωση αυτών σε σύγκριση με τα νεογνά στα οποία εφαρμόστηκαν συμβατικές τεχνικές οξυγόνωσης (4). Συγχρόνως πληθώρα μελετών αναδεικνύουν τη θετική επίδραση της χορήγησης ECMO σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και σήψη στις ηλικίες < 18 ετών, με ποσοστά επιβίωσης να φτάνουν έως και το 59% σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές (5). Δυστυχώς η βιβλιογραφία πάνω στην ECMO σε παιδιατρικούς, μη νεογνολογικούς ασθενείς είναι πενιχρή παρόλο που η σύσταση για χρήση της σε ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία αναπνευστική δυσχέρεια είναι ισχυρή και μάλιστα με συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά που παρατηρούνται στα νεογνά (6).

Με την παρούσα μελέτη θα επιχειρηθεί να διαπιστωθεί αν τα ανωτέρω συμπεράσματα δύναται να επεκταθούν σε παιδιατρικούς ασθενείς με ARDS, ενώ παράλληλα θα αναζητηθεί αν η θεραπεία με ECMO προσφέρει μεγαλύτερες πιθανότητες επιβίωσης έναντι της μη εφαρμογής αυτής, σε μία προσπάθεια γεφύρωσης του κενού που υπάρχει στη βιβλιογραφία και ισχυροποίησης της σύστασης για χρήση ECMO στον πληθυσμό αυτό. Για το σκοπό αυτό η μορφή της εργασίας έχει τη δομή συστηματικής ανασκόπησης, συνοδευόμενης με μετα-

ανάλυση μελετών παρατήρησης (observational studies) που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, όπως ορίζονται από το πρωτόκολλο μελέτης που συντέθηκε και στάλθηκε στον επιβλέποντα καθηγητή εκ των προτέρων.

ΜΕΡΟΣ 1^ο

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ

1. Το ARDS στον παιδιατρικό πληθυσμό

1.1. Παιδιατρικό ARDS (pARDS)

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας είναι ένας τύπος οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας η γένεση της οποίας οφείλεται σε μη καρδιογενές οίδημα λόγω αύξησης της διαπερατότητας των κυψελιδικών τριχοειδών η οποία χαρακτηρίζεται ιστολογικά από μία οξεία εξιδρωματική φάση, ακολουθούμενη από φάση υπερπλασίας και τέλος ίνωση (1).

Τα τελευταία χρόνια ο ορισμός του ARDS έχει δεχτεί αρκετές αναθεωρήσεις, όπως το Murray acute lung injury score (1998) (7), ο ορισμός του American- European Consensus Conference (AECC 1994) (8), ο ορισμός του Delphi Consensus (2005) (9), και ο πιο ευρέως διαδεδομένος ορισμός του Βερολίνου (2012) (10).

Όλα τα ανωτέρω κριτήρια, παρόλο που αναπτύχθηκαν με γνώμονα και στόχο τον ενήλικο πληθυσμό, χρησιμοποιούνταν μέχρι πρόσφατα ευρέως και για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ωστόσο η κλινική και ερευνητική κοινότητα έχει κάνει σαφές πως υπάρχουν περιορισμοί στους ανωτέρω ορισμούς όταν χρησιμοποιούνται για παιδιατρικούς ασθενείς (11).

Οι διαφορές στους παράγοντες κινδύνου, την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και την πρόγνωση μεταξύ ενηλίκων και παιδιών δεν λαμβάνονται υπόψη στους ορισμούς της AECC ή του Βερολίνου. Πέραν αυτού, ένα κύριο μειονέκτημα των ανωτέρω ορισμών είναι η ανάγκη επεμβατικών μετρήσεων αρτηριακού οξυγόνου. Η επικράτηση της παλμική οξυμετρίας έναντι των επεμβατικών μεθόδων για τη μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου στην παιδιατρική οδηγεί στο να υποτιμούν τον επιπολασμό του ARDS στα παιδιά οι ορισμοί που απαιτούν επεμβατική μέτρηση της μερικής πίεσης οξυγόνου (P_{aO_2}) (12). Ένας δεύτερος περιορισμός είναι η χρήση της αναλογίας P_{aO_2}/F_{iO_2} (P/F) καθώς η P_{aO_2} επηρεάζεται από τις πιέσεις των αεραγωγών (13) και συνεπώς παράγοντες όπως οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα μπορεί να επηρεάσουν την τιμή της. Εκτός αυτού, οι διάφορες τεχνικές χορήγησης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) διαφορετικών αναπνευστήρων μπορεί να αλλάξουν την αναλογία αυτή, ιδίως στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας (PICU), όπου η

διακύμανση στις ρυθμίσεις του αναπνευστήρα είναι μεγαλύτερη από αυτή στην ΜΕΘ ενηλίκων.

Τα παραπάνω οδήγησαν στην αναζήτηση νέων δεικτών για διάγνωση και εκτίμηση της βαρύτητας του ARDS στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι νέοι αυτοί δείκτες ονομάζονται δείκτης οξυγόνωσης (OI) και δείκτης κορεσμού οξυγόνου (OSI) και υπολογίζονται με τους κάτωθι τύπους αντίστοιχα (14):

$$OI: ([Fio_2 \times (P_{aw}) \times 100] / P_{aO_2})$$

$$OSI: [Fio_2 \times P_{aw} \times 100] / SpO_2$$

Fio₂: κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου, P_{aw}: μέση πίεση αεραγωγών, P_{aO₂}: μερική πίεση οξυγόνου, SpO₂: κορεσμός οξυγόνου.

1.2. Ο ορισμός του Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC)

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω το Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference διαμόρφωσε έναν νέο ορισμό για το παιδιατρικό ARDS υπολογίζοντας τις ιδιαιτερότητες των παιδιατρικών ασθενών τόσο στην φυσιολογία και παθολογία του συνδρόμου, όσο και στην κλινική αντιμετώπιση.

Σύμφωνα με τον νέο ορισμό, ως παιδιατρικό ARDS θεωρείται η πρόσφατη έναρξη αναπνευστικής ανεπάρκειας που δεν μπορεί να αποδοθεί σε καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση υγρών, συνοδευόμενη από νέα διηθήματα στην απεικόνιση θώρακος συμβατά με οξεία παρεγχυματική νόσο. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικά τα κριτήρια διάγνωσης του παιδιατρικού ARDS(11):

Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference definition

Ηλικία	Παιδιατρικοί ασθενείς- αποκλεισμός περιγεννητικής πνευμονικής νόσου
Χρόνος	Μέσα σε 7 μέρες από έναρξη συμπτωμάτων

Προέλευση οιδήματος	Δεν μπορεί να αποδοθεί σε καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση υγρών
Απεικόνιση θώρακος	Νέα διηθήματα (μονομερή ή αμφοτερόπλευρα) συμβατά με οξεία πνευμονική παρεγχυματική νόσο τα οποία δεν οφείλονται σε ατελεκτασία ή υπεζωκοτική συλλογή
Οξυγόνωση	NIV: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ or $SpO_2/FiO_2 \leq 250$
Κυανωτική καρδιοπάθεια	Παραπάνω κριτήρια μαζί με οξεία επιδείνωση της οξυγόνωσης που δεν εξηγείται από καρδιακή νόσο
Χρόνια αναπνευστική νόσος	Παραπάνω κριτήρια με οξεία επιδείνωση της οξυγόνωσης από το baseline

NIV: μην επεμβατικός αερισμός, PaO₂: κυψελιδική μερική πίεση οξυγόνου, SpO₂: κορεσμός οξυγόνου από παλμική οξυμετρία, FiO₂: κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου

Για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ο όρος «παιδιατρικό ARDS» θα περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς κάτω των 18 ετών εκτός αν διευκρινίζεται διαφορετικά.

1.3. Το νεογνικό ARDS (NRDS)

1.3.1. Τα νεογνά διαφέρουν

Ο πρώτος μήνας μετά τη γέννηση, γνωστός ως νεογνική περίοδος, είναι μια φάση που χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (15). Ο ορισμός του PALICC αποκλείει συγκεκριμένα αιτίες υποξαιμίας ειδικές για την περιγεννητική περίοδο. Το Σύνδρομο Πρωτοπαθούς Αναπνευστικής Δυσχέρειας των νεογνών (NRDS) λόγω προωρότητας διαφέρει σημαντικά από το κλασικό παιδιατρικό ARDS και αποκλείεται από τους ορισμούς (11). Ωστόσο δεν υπάρχουν βιολογικά ή κλινικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές μεταξύ επίκτητων σοβαρών τραυματισμών των πνευμόνων κατά την περιγεννητική περίοδο, όπως το σύνδρομο αναρρόφησης μηκωνίου και του παιδιατρικό ARDS όπως ορίζεται ανωτέρω (16).

Αν και ο ορισμός του PALICC δεν έχει ηλικιακά κριτήρια, ορισμένες πτυχές περιορίζουν την καταλληλότητα του στα νεογνά (11). Ένα πρακτικό ζήτημα που περιορίζει την χρησιμότητα και την εφαρμοσιμότητα του ανωτέρω ορισμού στα νεογνά είναι το γεγονός ότι ορισμένα κλινικά εργαλεία και τεχνικές παρακολούθησης που χρησιμοποιούνται στον ορισμό του PALICC δεν χρησιμοποιούνται στην εντατική φροντίδα νεογνών (17). Επιπλέον, οι φυσιολογικές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, όπως η μεταβλητή συγκέντρωση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, ενδέχεται να επηρεάσουν παραμέτρους όπως ο κορεσμός της περιφερικής αιμοσφαιρίνης (SpO₂) ή η αναλογία SpO₂/FiO₂.

Επομένως γίνεται φανερή η ανάγκη για καθιέρωση ενός ορισμού του ARDS ειδικά προσαρμοσμένο στον πρώτο μήνα της ζωής. Αυτός ο ορισμός θέτει στο επίκεντρο τη βαρύτητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας στα νεογνά και γεφυρώνει το κενό στην τεχνογνωσία στην εντατική θεραπεία των νεογνών, βοηθάει στον καθορισμό της πρόγνωσης και αποτελεί οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας στην επιλογή κατάλληλων θεραπειών.

1.4. Ο ορισμός του Montreux

Montreux definition

Χρόνος	Μέσα σε 7 μέρες από έναρξη συμπτωμάτων
Κριτήρια αποκλεισμού	RDS, TTN ή συγγενείς ανωμαλίες ως πρωτοπαθής τρέχουσα οξεία αναπνευστική κατάσταση
Απεικόνιση θώρακος	Διάχυτες, αμφοτερόπλευρες και ακανόνιστες σκιάσεις ή διηθήματα ή πλήρης θολερότητα των πνευμόνων, που δεν εξηγούνται πλήρως από τοπικές συλλογές, ατελεκτασία, RDS, TTN ή συγγενείς ανωμαλίες
Προέλευση του οιδήματος	Απουσία συγγενούς καρδιοπάθειας που εξηγεί το οίδημα. Απαιτείται

	υπερηχοκαρδιογράφημα για την επαλήθευση της προέλευσης του οιδήματος.
Έλλειμμα οξυγόνωσης εκφρασμένο ως OI	Ήπιο ARDS: $4 \leq OI < 8$ Μέτριο ARDS: $8 \leq OI < 16$ Σοβαρό ARDS: $OI \geq 16$

RDS: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, TTN: παροδική ταχύπνοια του νεογνού, OI: δείκτης οξυγόνωσης

2. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο παιδιατρικό ARDS

Η θεραπευτική στρατηγική για το ARDS στον παιδιατρικό πληθυσμό περιλαμβάνει μια προσέγγιση που στοχεύει στη διαχείριση της υποκείμενης αιτίας, στην παροχή υποστηρικτικής φροντίδας και στη βελτιστοποίηση της οξυγόνωσης και του αερισμού. Η διαχείριση του ARDS περιλαμβάνει μια διεπιστημονική ομάδα, που περιλαμβάνει παιδίατρους-νεογνολόγους, παιδοπνευμονολόγους, φυσιοθεραπευτές, νοσηλευτές και άλλους ειδικούς, για την παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας προσαρμοσμένης στις συγκεκριμένες ανάγκες αυτών των ευάλωτων ασθενών. Ειδικά για το NRDS, οι στρατηγικές θεραπείας συχνά εξατομικεύονται με βάση την ηλικία κύησης του νεογνού, τις υποκείμενες καταστάσεις και την ανταπόκριση στη θεραπεία (18).

2.1. Μηχανικός αερισμός

Η χρήση μηχανικού αερισμού είναι ζωτικής σημασίας. Ωστόσο δεν υπάρχουν μελέτες που να αφορούν τις βέλτιστες συνθήκες μηχανικού αερισμού στο παιδιατρικό ARDS και ως εκ τούτου οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν τα δεδομένα που αφορούν το ARDS στους ενήλικες για να κατευθύνουν την παροχή μηχανικού αερισμού στους παιδιατρικούς ασθενείς (19). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ARDS των ενηλίκων ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός, ο αερισμός δηλαδή με χαμηλότερο αναπνεόμενο όγκο (6 mL/kg σε σύγκριση με 12 mL/kg) και συγκεκριμένη πίεση πλατό (30 cm H₂O) έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη θνησιμότητα, περισσότερες μέρες εκτός αναπνευστήρα και βοηθά στην πρόληψη πνευμονικής βλάβης που οφείλεται στον αναπνευστήρα (VILI) (20).

2.2. Διαχείριση υγρών

Η διαχείριση υγρών στο Παιδιατρικό Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (PARDS) είναι μια κρίσιμη πτυχή της φροντίδας, με στόχο τη βελτιστοποίηση της αναπνευστικής λειτουργίας και την πρόληψη της υπερφόρτωσης υγρών, η οποία μπορεί να επιδεινώσει τον τραυματισμό των πνευμόνων.

Υπάρχει μια τάση προς τη συντηρητική διαχείριση υγρών στο PARDS, με στόχο την αποφυγή υπερφόρτωσης υγρών. Αυτή η στρατηγική περιλαμβάνει προσεκτική παρακολούθηση της πρόσληψης και της αποβολής υγρών, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την ενδοφλέβια λήψη υγρών όσο και τη λήψη από το στόμα, διατηρώντας παράλληλα επαρκή ενυδάτωση χωρίς να προκαλείται υπερφόρτωση. Η διαχείριση υγρών στο PARDS απαιτεί συχνά μια εξατομικευμένη προσέγγιση με βάση την κατάσταση του παιδιού, τις υποκείμενες αιτίες και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η στενή παρακολούθηση της αιμοδυναμικής, της οξυγόνωσης και άλλων σχετικών παραμέτρων είναι απαραίτητη για την καθοδήγηση της χορήγησης υγρών (21).

Από την άλλη, υπερβολική χορήγηση υγρών μπορεί να επιδεινώσει τη λειτουργία των πνευμόνων αυξάνοντας το πνευμονικό οίδημα και διαταράσσοντας την ανταλλαγή αερίων. Η συνεχής παρακολούθηση αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και η κεντρική φλεβική πίεση, βοηθά στην αξιολόγηση της κατάστασης ενυδάτωσης του ασθενούς και στην καθοδήγηση της θεραπείας με υγρά (22).

Τέλος, σημαντική είναι η παροχή επαρκούς διατροφής και η διατήρηση της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και απαιτείται προσοχή για να αποφευχθεί η υπερβολική πρόσληψη υγρών μέσω της διατροφής. Η τιτλοποίηση των υγρών με βάση την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και η παρακολούθηση για σημεία βελτίωσης ή επιδείνωσης βοηθά στην προσαρμογή της στρατηγικής διαχείρισης υγρών (22).

2.3. Διατροφή

Η παροχή διατροφής μέσω της γαστρεντερικής οδού προτιμάται όποτε είναι δυνατόν. Η πρώιμη εντερική σίτιση, είτε μέσω θηλασμού είτε μέσω σίτισης με σωλήνα, βοηθά στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντέρου, υποστηρίζει το ανοσοποιητικό σύστημα και μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξεων (23). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα παιδιά με PARDS έχουν συχνά αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις λόγω του αναπνευστικού στρες και του αυξημένου έργου αναπνοής. Ο υπολογισμός και η κάλυψη των θερμιδικών αναγκών του παιδιού είναι απαραίτητος για την πρόληψη του υποσιτισμού και την υποστήριξη της ανάρρωσης. Η επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης είναι ζωτικής σημασίας για την επούλωση των ιστών και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Η εξασφάλιση επαρκών θρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων όπως βιταμίνες και μέταλλα είναι επίσης σημαντική για τη διατήρηση καλής γενικής κατάστασης και την ανάρρωση (23).

2.4. Φαρμακευτικές θεραπείες

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο παιδιατρικό ARDS στοχεύουν κυρίως στη διαχείριση των υποκείμενων παθήσεων, στην παροχή υποστηρικτικής φροντίδας και στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (24).

2.4.1. Επιφανειοδραστικός παράγοντας

Η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα δεν συστήνεται ως παρέμβαση ρουτίνας σύμφωνα με τις οδηγίες του PALICC (21). Σχετικά με το τα νεογνά, η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα πρέπει, σε αντίθεση με παλιότερες πρακτικές, να περιορίζεται σε βρέφη που εμφανίζουν NRDS και να μην δίνεται σε κάθε πρόωρο νεογνό (25). Ωστόσο, όλα τα νεογνά που λαμβάνουν επεμβατικό μηχανικό αερισμό πρέπει να λαμβάνουν επίσης και επιφανειοδραστικό παράγοντα, ενώ επαναλαμβανόμενες δόσεις απαιτούνται εάν επιμένουν οι ενδείξεις RDS, όπως υψηλές απαιτήσεις σε οξυγόνο που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια (25).

2.4.2. Νάρκωση

Στο PARDS, η καταστολή διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση του ασθενούς και στη βελτιστοποίηση της υποστήριξης του αναπνευστήρα (21). Ωστόσο, η χρήση ηρεμιστικών σε παιδιά με PARDS απαιτεί προσοχή λόγω πιθανών επιπλοκών και επιδράσεων στην αναπνευστική λειτουργία. Συνεπώς πρέπει να γίνεται στοχευμένη καταστολή για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν τον μηχανικό αερισμό για τη βελτιστοποίηση της παροχής/κατανάλωσης οξυγόνου (19).

2.4.3. Στεροειδή

Υπάρχει συνεχής συζήτηση σχετικά με τη χρήση κορτικοστεροειδών στο PARDS. Τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα αναφορικά με το ARDS των ενηλίκων ενώ όσο αφορά τους παιδιατρικούς πληθυσμούς μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης δεν οδηγεί σε διαφορά στη θνησιμότητα, στη διάρκεια του παραμονής σε μηχανικό αερισμό και στην διάρκεια παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας (26). Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού σε ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή για πάνω από 24 ώρες (27). Συνεπώς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του PALICC αντενδείκνυται η τακτική χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με PARDS (21).

2.5. Πρηνή θέση

Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση (τοποθετώντας το παιδί στο στομάχι του) μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση επιτρέποντας πιο ομοιογενή αερισμό και αιμάτωση των πνευμόνων (28). Στο PARDS, η τοποθέτηση σε πρηνή θέση στοχεύει στην ενίσχυση της οξυγόνωσης βελτιστοποιώντας την αντιστοίχιση του αερισμού και της ροής του αίματος στις περιοχές του πνεύμονα, βελτιώνοντας έτσι την κατανομή του αέρα. Αυτή η θέση μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της πιθανότητας για VILI, να ενισχύσει την χρησιμοποίηση των ατελεκτατικών πνευμονικών περιοχών και να βελτιώσει την κάθαρση των εκκρίσεων (28).

Ωστόσο, η χρήση της πρηνής θέσης στα παιδιά απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση, καθώς περιλαμβάνει τεχνικές προκλήσεις και πιθανές επιπλοκές στους ιδιαίτερους αυτούς ασθενείς. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν τον κίνδυνο αποσωλήνωσης,

τραυματισμούς λόγω πίεσης, διαταραχές σε αιμοδυναμικές παραμέτρους, ή προβλήματα που σχετίζονται με τη στερέωση καθετήρων και γραμμών (29).

2.6. Εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη

Η Εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) στο παιδιατρικό ARDS περιλαμβάνει εξειδικευμένες οδηγίες λόγω των μοναδικών αναγκών και της φυσιολογίας των παιδιών.

Η ECMO αποτελεί θεραπεία τελευταίας γραμμής σε σοβαρές περιπτώσεις παιδιατρικού ARDS όταν αποτυγχάνουν οι συμβατικές θεραπείες ενώ τα κριτήρια περιλαμβάνουν ανθεκτική υποξαιμία, υπερκαπνία ή σοβαρή αναπνευστική οξέωση παρά τη μέγιστη συμβατική θεραπεία (21).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) όπως καθορίστηκαν μετά από σειρά διεθνών συνεδρίων με τη συμμετοχή εμπειρογνώμων πάνω στο PARDS. Κατωτέρω παρουσιάζονται οι οδηγίες μετά την αναθεώρηση του 2023.

Ενδείξεις ECMO στο PARDS (21,30)

Κλινική σύσταση

8.1.1. Προτείνουμε ότι οι ασθενείς με δυνητικά αναστρέψιμη αιτία σοβαρού PARDS θα πρέπει να αξιολογούνται για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO) όταν οι στρατηγικές προστασίας των πνευμόνων καταλήγουν σε ανεπαρκή ανταλλαγή αερίων. (Υπό όρους κλινική σύσταση, πολύ χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων, συμφωνία 96%).

Παρατηρήσεις: Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν αυστηρά κριτήρια για την επιλογή ασθενών που θα επωφεληθούν από το ECMO στο PARDS.

Δήλωση ορθής πρακτικής 8.1.2.

Οι αποφάσεις για τη θέσπιση της ECMO θα πρέπει να βασίζονται σε μια δομημένη αξιολόγηση του ιστορικού περιστατικών και της κλινικής κατάστασης από μια

καθιερωμένη ομάδα εμπειρογνομόνων. (Μη διαβαθμισμένη δήλωση καλής πρακτικής, συμφωνία 94%).

Κλινική σύσταση 8.1.3.

Προτείνουμε να χρησιμοποιηθεί η συνεχής αξιολόγηση σε σύγκριση με ένα μόνο χρονικό σημείο αξιολόγησης για να καθοδηγήσει τις αποφάσεις σχετικά με την καταλληλότητα του ECMO. (Υπό όρους κλινική σύσταση, χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων, συμφωνία 98%).

Κλινική σύσταση 8.1.4.

Προτείνουμε τη χρήση του φλεβο-φλεβικού ECMO έναντι του φλεβοαρτηριακού ECMO σε ασθενείς με PARDS που έχουν επαρκή καρδιακή λειτουργία. (Υπό όρους κλινική σύσταση, χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων, συμφωνία 94%).

Δήλωση ορθής πρακτικής 8.1.5.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταφοράς σε κέντρο ECMO σε ασθενείς με PARDS που αποτυγχάνουν να σταθεροποιηθούν με τις βέλτιστες μη ECMO θεραπείες. (Μη διαβαθμισμένη δήλωση καλής πρακτικής, συμφωνία 96%).

Δήλωση Πολιτικής Εκπαίδευσης Ομάδας και Οργάνωσης 8.2.1.

Όλο το προσωπικό που φροντίζει άμεσα τον ασθενή θα πρέπει να κατανοεί το κύκλωμα ECMO και τις φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτού και του ασθενούς. Θα πρέπει να απαιτούνται ικανότητες για κλινικούς ιατρούς με καθήκοντα πρωτοβάθμιας φροντίδας ασθενών και ειδικούς της ECMO. Η προσομοίωση μπορεί να είναι χρήσιμη στην προπόνηση. (Αδιαβάθμιστη δήλωση πολιτικής, συμφωνία 94%).

Δήλωση πολιτικής 8.2.2.

Τα κέντρα που παρέχουν υποστήριξη ECMO για το PARDS θα πρέπει να αναφέρουν όλα τα δεδομένα της ECMO στον Οργανισμό Υποστήριξης Εξωσωματικής Ζωής ή σε παρόμοιο οργανισμό, προκειμένου να συγκριθούν τα αποτελέσματα της θνησιμότητας και των επιπλοκών. (Αδιαβάθμιστη δήλωση πολιτικής, συμφωνία 94%).

Διαχείριση κατά τη διάρκεια της ECMO

Κλινική σύσταση 8.3.1α.

Προτείνουμε τη διατήρηση φυσιολογικού P_{aO_2} σε σύγκριση με την υπεροξία σε ασθενείς με PARDS που υποστηρίζεται στο ECMO. (Υπό όρους κλινική σύσταση, πολύ χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων, συμφωνία 96%).

Κλινική σύσταση 8.3.1β.

Προτείνουμε αργή μείωση του P_{aCO_2} σε σύγκριση με την ταχεία μείωση του P_{aCO_2} σε ασθενείς με PARDS που υποστηρίζεται στο ECMO, ειδικά σε περίπτωση υπερκαπνίας. (Υπό όρους κλινική σύσταση, πολύ χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων, συμφωνία 88%).

Κλινική σύσταση 8.3.2.

Σε ασθενείς με PARDS που υποστηρίζεται από το ECMO, προτείνουμε οι πιέσεις του μηχανικού αναπνευστήρα να συμμορφώνονται με τα προστατευτικά όρια που είχαν προσδιοριστεί προηγουμένως, σε σύγκριση με την υπέρβαση αυτών των ορίων, για την αποφυγή πρόσθετου τραυματισμού των πνευμόνων. (Υπό όρους κλινική σύσταση, χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων, συμφωνία 98%).

Δήλωση έρευνας για την αφαίρεση διοξειδίου του άνθρακα στην ECMO 8.4.

Δεν προτείνουμε να χρησιμοποιείται η εξωσωματική τεχνολογία αφαίρεσης διοξειδίου του άνθρακα (ECCO2R) σε ασθενείς με PARDS. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον εντοπισμό κλινικών ενδείξεων για ECCO2R σε ασθενείς με PARDS. (Αδιαβάθμιση ερευνητική δήλωση, συμφωνία 92%).

Παρακολούθηση μετά την ECMO

Δήλωση καλής πρακτικής 8.5.

Όλοι οι επιζώντες της παιδιατρικής ECMO θα πρέπει να λαμβάνουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες αξιολογήσεις νευροαναπτυξιακής και σωματικής λειτουργίας για την αξιολόγηση της βλάβης. (Μη βαθμολογημένη δήλωση καλής πρακτικής, 90% συμφωνία)

3. Ιστορική Αναδρομή: η ECMO από τη δημιουργία της μέχρι σήμερα

3.1. Η ιστορία της εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη

Η ιστορία της εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη, γνωστής και ως ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ιστορία της καρδιοχειρουργικής. Στο κέντρο αυτής βρίσκεται η πολυετής έρευνα του χειρουργού John Gibbon ο οποίος, μαζί με τη σύζυγό του, αφιέρωσε 20 χρόνια από τη ζωή του ερευνώντας τις δυνατότητες της ECMO ενώ ήταν ο πρώτος ο οποίος χρησιμοποίησε την ECMO σε επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς σε ανθρώπους (31)

Το 1931 στο Massachusetts's General Hospital ο τότε ακόμη ειδικευόμενος χειρουργικής John Gibbon καλείται να αντιμετωπίσει μία νεαρή ασθενή η οποία προσέρχεται στο Τ.Ε.Π. με συμπτώματα που αργότερα ταυτοποιούνται ως μαζικής πνευμονικής εμβολής στην ακτινογραφία θώρακος. Παρά τις εντατικές προσπάθειες των γιατρών, μεταξύ των οποίων και ο ίδιος ο Gibbon, η κλινική εικόνα της ασθενούς χειροτέρευε ώρα με την ώρα με αποτέλεσμα να καταλήξει τις πρώτες πρωινές ώρες. Το γεγονός αυτό προβλημάτισε βαθιά τον Gibbon, και σύμφωνα με τα λόγια του ίδιου:

«Κατά τη διάρκεια αυτής της μεγάλης νύχτας, παρακολουθώντας ανήμπορος την ασθενή να παλεύει για τη ζωή της και καθώς το αίμα της σκούραινε... η ιδέα μου ήρθε φυσικά, πως αν μπορούσαμε να αφαιρέσουμε λίγο από αυτό το σκούρο αίμα... αν του βάζαμε οξυγόνο... και μετά αν τοποθετούσαμε το κόκκινο πλέον αίμα πίσω στις αρτηρίες της ασθενούς, ίσως να της είχαμε σώσει τη ζωή» (32)

3.2. Από την πρώτη εφαρμογή της ECMO μέχρι σήμερα

Η επιτυχία της ECMO ξεκίνησε με την καρδιοχειρουργική σε συγγενείς παθήσεις. Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, ο Robert Bartlett, χειρουργός στο Πανεπιστήμιο του Michigan,

άρχισε να πειραματίζεται με την εξωσωματική υποστήριξη της ζωής. Χρησιμοποίησε με επιτυχία το ECMO σε μια σειρά πειραμάτων σε ζώα και αργότερα το εφάρμοσε σε κλινικά περιβάλλοντα. Το 1972 χρησιμοποίησε για πρώτη φορά αυτή τη νέα τεχνική σε βρέφος δύο ετών με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από μια χειρουργική διόρθωση της μεταφοράς των μεγάλων αγγείων (33).

Έκτοτε η τεχνολογία της ECMO συνέχισε να εξελίσσεται, με βελτιώσεις στον σχεδιασμό της αντλίας και των οξυγονωτών και την καλύτερη κατανόηση της διαχείρισης των επιπλοκών που σχετίζονται με τη διαδικασία.

Παρά τον αρχικό σκεπτικισμό και τις ανησυχίες σχετικά με τις επιπλοκές, η ECMO κέρδισε αποδοχή σε χώρους εντατικής θεραπείας, ειδικά για ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και άλλες απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις.

Τις επόμενες δεκαετίες, η τεχνολογία ECMO έγινε πιο προηγμένη και εκλεπτυσμένη, επιτρέποντας ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη υποστήριξη τόσο για παιδιατρικούς όσο και για ενήλικες ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική ανεπάρκεια. Η ανάπτυξη πιο συμπαγών και φορητών μηχανών ECMO έκανε την τεχνολογία πιο προσιτή, επιτρέποντας τη χρήση της σε ένα ευρύτερο φάσμα κλινικών πλαισίων, συμπεριλαμβανομένων των κοινοτικών νοσοκομείων (31).

Η ECMO άρχισε να χρησιμοποιείται όχι μόνο για αναπνευστική υποστήριξη σε καταστάσεις όπως σοβαρή πνευμονία ή πνευμονική ανεπάρκεια αλλά και για καρδιακή υποστήριξη σε περιπτώσεις καρδιογενούς σοκ ή μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση (31).

4. Βασικές αρχές λειτουργίας της ECMO

4.1. Η δομή της ECMO

Το σύστημα της ECMO περιλαμβάνει ένα κύκλωμα που αποτελείται από καθετήρες, μια αντλία, έναν οξυγονωτή και εξειδικευμένες μεμβράνες. Το αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή μέσω σωλήνων προς το της κύκλωμα ECMO, όπου περνά μέσα από τον οξυγονωτή. Ο

οξυγονωτής λειτουργεί ως τεχνητός πνεύμονας, επιτρέποντας την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ του αίματος του ασθενούς και ενός μείγματος αερίων. Αφαιρεί το διοξείδιο του άνθρακα από το αίμα και προσθέτει οξυγόνο πριν το επιστρέψει στον ασθενή (6).

Η αντλία ωθεί το αίμα μέσω του κυκλώματος της ECMO, το οποίο, αφού αναθερμανθεί, επιστρέφει στον ασθενή (6) και ουσιαστικά διατηρεί τη ροή που είναι απαραίτητη για τη σωστή οξυγόνωση και την κυκλοφορία του αίματος. Οι καθετήρες εισάγονται σε μεγάλα αιμοφόρα αγγεία, συνήθως στον τράχηλο ή τη βουβωνική χώρα, και χρησιμεύουν ως σημεία εισόδου και εξόδου για την είσοδο και έξοδο του αίματος από το κύκλωμα της ECMO (6).

4.2. Είδη ECMO

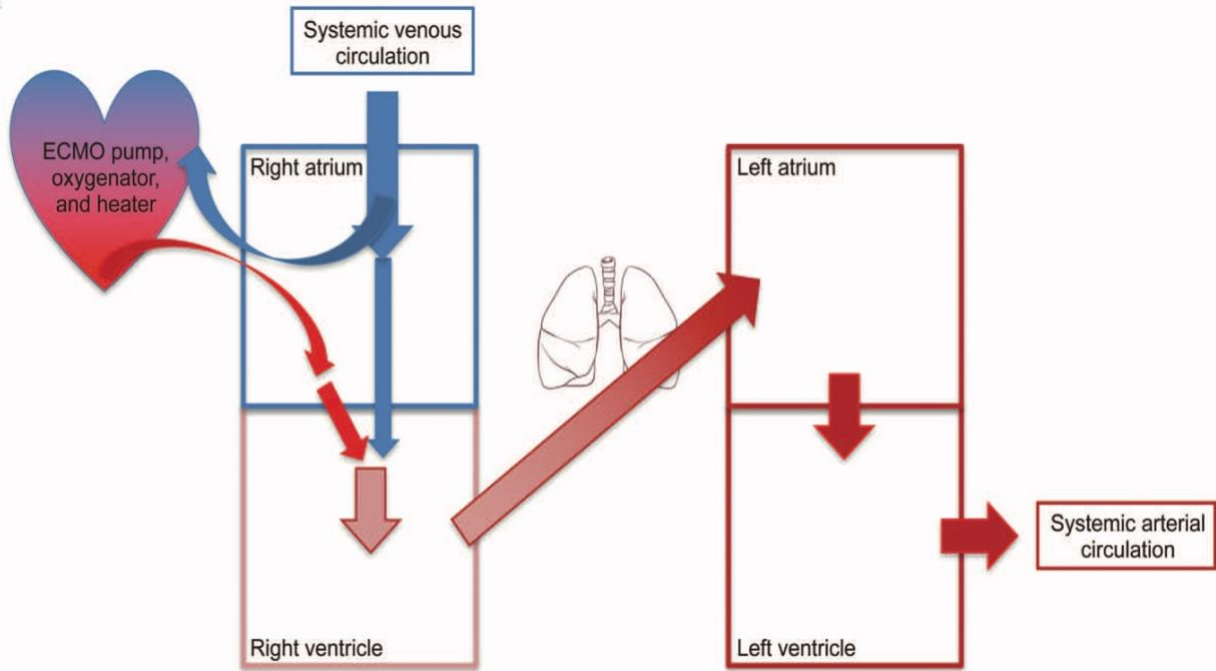
Η ECMO παρέχει καρδιοπνευμονική υποστήριξη αφαιρώντας μέρος του φλεβικού αίματος από ένα μεγάλο αγγείο και επιστρέφοντάς το στη φλεβική κυκλοφορία (Venovenous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO) ή στην αρτηριακή κυκλοφορία (Venoatrial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) (34).

Η VV-ECMO επικεντρώνεται στην παροχή αναπνευστικής υποστήριξης βοηθώντας τους πνεύμονες με την οξυγόνωση και την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Περιλαμβάνει δύο φλεβικούς καθετήρες, ο ένας αφαιρεί αίμα από μια μεγάλη φλέβα και ο άλλος επιστρέφει οξυγονωμένο αίμα σε μια άλλη φλέβα. Αυτή η διαμόρφωση επιτρέπει στο οξυγονωμένο αίμα να εισέλθει ξανά στο φλεβικό σύστημα, παρέχοντας βελτιωμένη οξυγόνωση χωρίς να παρακάμπτεται η λειτουργία της καρδιάς. Η VV-ECMO χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις σοβαρής πνευμονικής ανεπάρκειας, όπως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), πνευμονία ή καταστάσεις όπου οι πνεύμονες δεν είναι σε θέση να οξυγονώσουν επαρκώς το αίμα παρά τον συμβατικό αερισμό (6).

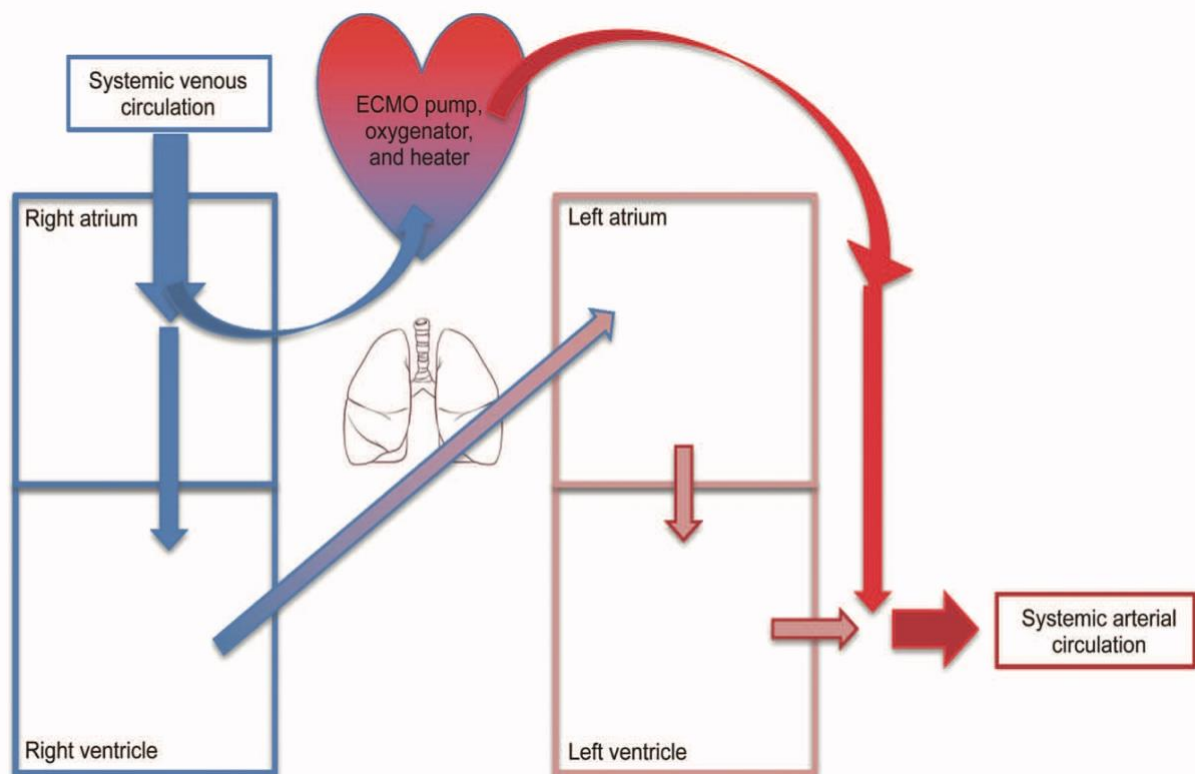
Από την άλλη η VA-ECMO παρέχει τόσο καρδιακή όσο και αναπνευστική υποστήριξη παρακάμπτοντας τόσο την καρδιά όσο και τους πνεύμονες. Περιλαμβάνει δύο καθετήρες, έναν φλεβικό και έναν αρτηριακό. Η VA-ECMO χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, όπως καρδιογενές σοκ, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή

καταστάσεις όπου η λειτουργία άντλησης της καρδιάς διακυβεύεται καθώς, εκτός από την αναπνευστική υποστήριξη, το VA-ECMO υποστηρίζει επίσης τη λειτουργία της καρδιάς παρέχοντας οξυγονωμένο αίμα απευθείας στο αρτηριακό σύστημα (6).

A



B



Διάγραμμα VV-ECMO (A) και VA-ECMO (B). Τα βέλη υποδεικνύουν την κατεύθυνση της ροής του αίματος. Η συστηματική φλεβική κυκλοφορία συμβολίζεται με μπλέ βέλη, η συμβολή της πνευμονικής λειτουργίας στην οξυγόνωση έχει ως αποτέλεσμα αίμα που συμβολίζεται με ροζ χρώμα, το πιο οξυγονωμένο αίμα που πηγαίνει από το κύκλωμα ECMO στον ασθενή είναι με έντονα κόκκινα βέλη και

η ανάμιξη οξυγονωμένου αίματος ECMO και ελάχιστα ή μερικώς οξυγονωμένου αίματος που φεύγει από την εγγενή πνευμονική κυκλοφορία οδηγεί σε αίμα που συμβολίζεται με σκούρα κόκκινα βέλη. Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546375/>

5. Επιπλοκές της ECMO

Η χρήση της ECMO δεν είναι ελεύθερη κινδύνων. Ενώ πρόκειται για σωτήρια παρέμβαση σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν δυσμενή πρόγνωση, συχνά οδηγεί σε επιπλοκές, που μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμες βλάβες ή και στο θάνατο. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, τον λόγο χρήσης του ECMO και τον συγκεκριμένο τρόπο λειτουργίας ECMO που χρησιμοποιείται (με υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στο VA-ECMO) (35,36). Ως εκ τούτου, η επιτυχής εφαρμογή της ECMO απαιτεί προσεκτική επιλογή ασθενών, έμπειρη χορήγηση ECMO από εκπαιδευμένους επαγγελματίες και ένα ισχυρό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης ικανό να προλαμβάνει ή να αντιμετωπίζει ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, τόσο στα νεογνά όσο και στα μεγαλύτερα παιδιά φαίνεται να σχετίζονται με την θρόμβωση και την αιμορραγία (36). Η αντιπηκτική αγωγή είναι μια κρίσιμη πτυχή της θεραπείας με ECMO καθώς είναι απαραίτητη για να αποτραπεί η θρόμβωση εντός του κυκλώματος ECMO, διασφαλίζοντας την αδιάλειπτη ροή αίματος μέσω του συστήματος (37). Ωστόσο, η εύρεση της σωστής ισορροπίας είναι απαραίτητη, καθώς η υπερβολική αντιπηκτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ η ανεπαρκής αντιπηκτική μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό θρόμβων μέσα στο κύκλωμα, θέτοντας δυνητικά σε κίνδυνο τόσο τη λειτουργία του όσο και τον ίδιο τον ασθενή. Αυτό μπορεί να κυμαίνεται από μικρή αιμορραγία στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα έως και σοβαρή ενδοκρανιακή αιμορραγία (37).

Μία ακόμη σοβαρή επιπλοκή είναι οι λοιμώξεις. Οι ασθενείς στο ECMO είναι ευαίσθητοι σε λοιμώξεις λόγω των ξένων σωμάτων (καθετήρων), της παρατεταμένης παραμονής στο νοσοκομείο αλλά και του εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ μελέτες βρίσκουν τους ασθενείς που λαμβάνουν ECMO να είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις σε σχέση με άλλους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας (38).

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ECMO σε συνάρτηση με την ένδειξη και την ηλικία, όπως καταγράφηκαν από το μητρώο δεδομένων του Οργανισμού Εξωσωματικής Υποστήριξης Ζωής από την έναρξη λειτουργίας του μητρώου το 1989 έως την 1η Ιουλίου 2016.

Επιπλοκές της ECMO ανάλογα με την ηλικία και την ένδειξη		
	Νεογνά (%)	Παιδιά (%)
Παθήσεις αναπνευστικού		
Δυσλειτουργία αντλίας	1.6	2.2
Δυσλειτουργία οξυγονωτή	5.7	10.6
Αιμορραγία καθετήρα	7.9	18.3
Αιμορραγία πεδίου	6.3	12.6
Αιμορραγία αναπνευστικού	4.5	8.1
Αιμορραγία ΚΝΣ	7.6	6.4
Εγκεφαλικό έμφρακτο	6.8	4.2
Νεφρική ανεπάρκεια	7.8	12.9
Υπερχολερυθριναιμία	7.3	5.2
Λοιμώξεις	5.8	16.8
Παθήσεις ΚΑΣ		
Δυσλειτουργία αντλίας	1.5	1.8
Δυσλειτουργία οξυγονωτή	6.1	7.2
Αιμορραγία καθετήρα	10.7	15.6
Αιμορραγία πεδίου	29.3	28.9
Αιμορραγία αναπνευστικού	5.2	5.3
Αιμορραγία ΚΝΣ	11.3	5.3
Εγκεφαλικό έμφρακτο	3.4	5.0
Νεφρική ανεπάρκεια	12.3	7.2
Υπερχολερυθριναιμία	4.9	7.2
Λοιμώξεις	7.1	11.0

Δεδομένα για τις επιπλοκές της ECMO από το Μητρώο δεδομένων του Οργανισμού Εξωσωματικής Υποστήριξης Ζωής από την έναρξη λειτουργίας του μητρώου το 1989 έως την 1η Ιουλίου 2016

ΜΕΡΟΣ 2^ο

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νόσοι του αναπνευστικού αποτελούν βασικό αίτιο θνητότητας και θνησιμότητας σε άτομα κάτω των 18 ετών (39). Τα πιο συχνά αίτια αφορούν λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, άσθμα και ξένα σώματα και αν δεν αντιμετωπιστούν γρήγορα και με αποτελεσματικότητα μπορεί να οδηγήσουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αδυναμία ικανοποίησης των αναγκών του οργανισμού σε οξυγόνο (40).

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS) είναι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από προσφάτου εμφάνισης, μη καρδιογενούς προέλευσης πνευμονικών διηθημάτων συνοδευόμενα από διαταραχή αερισμού (11,28). Τα συχνότερα αίτια ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και συμπεριλαμβάνουν τη βρογχιολίτιδα, το άσθμα και την πνευμονία (41).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ELSO (Extracorporeal Life Support Organization, 2020) η εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη αποτελεί θεραπεία τελευταίας γραμμής για ασθενείς με ανθεκτική στην συμβατική θεραπεία αναπνευστική ανεπάρκεια (42). Στον παιδιατρικό πληθυσμό, οι πιο συχνές ενδείξεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστικό σύστημα για έναρξη ECMO είναι το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου και η πνευμονία στους ασθενείς <28 (νεογνά) και >28 ημερών αντίστοιχα (43).

Η εισαγωγή της ECMO στη θεραπευτική αντιμετώπιση παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Αυτό οφείλεται αφενός στην έλλειψη ξεκάθαρων κριτηρίων έναρξης ECMO ενώ ένας άλλος παράγοντας είναι η μη ύπαρξη συλλογικών δεδομένων που να αποδεικνύουν την υπεροχή της χρήσης ECMO έναντι των συμβατικών πρωτοκόλλων αερισμού για το ARDS. Τέλος οι διάφορες επιπλοκές που σχετίζονται με την εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη συμβάλλουν στην επιφυλακτικότητα που συνοδεύει τη χρήση της (6).

2. ΣΚΟΠΟΣ

Στόχος της μελέτης μου είναι η εξερεύνηση της σχέσης αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της χρήσης ECMO και της θνησιμότητας των ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής

δυσχέρειας μέσω της συγκέντρωσης δεδομένων από διαφορετικές μελέτες. Η πηγή για αυτήν την υπόθεση βρίσκεται παρατήρηση του πραγματικού κόσμου και στη συγκριτική της ανάλυση: προηγούμενες μελέτες σχετικά με τη χρήση του ECMO σε νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά τη συνολική επιβίωσή τους σε σύγκριση με νεογνά που χρησιμοποιούσαν συμβατικές μεθόδους οξυγόνωσης (44).

Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει τη θετική επίδραση της χορήγησης ECMO σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ηλικίας κάτω των 18 ετών (5). Έχοντας υπόψη αυτούς τους παράγοντες, μπορεί κανείς εύκολα να υποθέσει ότι μια τέτοια κανονικότητα θα μπορούσε να περιγραφεί περαιτέρω σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Έτσι, η παρούσα μελέτη θα προσπαθήσει να επιβεβαιώσει εάν τα παραπάνω ευρήματα μπορούν να επεκταθούν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και εάν η θεραπεία με ECMO παρέχει υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης σε σύγκριση με τη θεραπεία χωρίς ECMO.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η διπλωματική μου εργασία, μελετά την επίδραση της εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης (ECMO) στη θνησιμότητα σε ασθενείς κάτω των 18 ετών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (NRDS και PARDS) με τη μορφή συστηματικής ανασκόπησης, συνοδευόμενης με μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης που ταιριάζουν με τα κριτήρια επιλογής (eligibility criteria), όπως ορίζονται από το πρωτόκολλο μελέτης που συντέθηκε και στάλθηκε εκ των προτέρων προς έγκριση στον επιβλέποντα καθηγητή.

Μια μελέτη με τη μορφή συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης εμπίπτει στην κατηγορία των νατουραλιστικών μελετών, με την έννοια ότι βασίζεται στην παρατήρηση και την περιγραφή της αιτιότητας μεταξύ μιας παρέμβασης και ενός αποτελέσματος, χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους. Η αντικειμενική πτυχή της μελέτης μου, όπως αντιπροσωπεύεται από το γεγονός ότι είναι μια στατιστικοκεντρική προσέγγιση, καθιστά απολύτως σαφές ότι ακολουθεί το νατουραλιστικό δόγμα.

Για να γίνουν περαιτέρω κατανοητές οι νατουραλιστικές αποχρώσεις της μελέτης μου, πρέπει να εμβαθύνω στην επιστημολογία και την οντολογία που διατρέχουν τα μεθοδολογικά της θεμέλια. Όπως έχει ήδη διαπιστωθεί, στη νατουραλιστική επιστημολογία, η γνώση προέρχεται κυρίως από εμπειρικές ενδείξεις και παρατήρηση του φυσικού κόσμου, με έμφαση στη σημασία της συλλογής δεδομένων, της διεξαγωγής πειραμάτων και της χρήσης συστηματικής παρατήρησης. Η νατουραλιστική επιστημολογία απορρίπτει την ιδέα της εκ των προτέρων γνώσης ή των έμφυτων ιδεών, αντ' αυτού τονίζει τον ρόλο της εμπειρίας και των αποδείξεων στη διαμόρφωση πεποιθήσεων και στην απόκτηση γνώσης (45). Η στατιστική έρευνα σε οποιαδήποτε μορφή και κατά συνέπεια η συστηματική μου ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ακολουθεί, εξ ορισμού, τις αρχές της νατουραλιστικής επιστημολογίας. Χρησιμοποιεί τη συλλογή και την ανάλυση δεδομένων για να εξαγάγει ένα εμπειρικό συμπέρασμα σχετικά με ένα πραγματικό φαινόμενο (δηλαδή, το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών που λαμβάνουν ECMO έναντι των ασθενών που δεν έλαβαν ECMO).

Όσον αφορά την οντολογία της μελέτης μου, για να την κατανοήσει κανείς, πρέπει να γνωρίζει ότι στη νατουραλιστική οντολογία, η εστίαση είναι στη μελέτη του κόσμου όπως υπάρχει στο φυσικό πεδίο, χωρίς να υποθέσει την ύπαρξη υπερφυσικών ή μεταφυσικών οντοτήτων. Υποθέτει ότι οι θεμελιώδεις οντότητες και διαδικασίες στο σύμπαν μπορούν να γίνουν κατανοητές μέσω φυσικών νόμων και κανονικοτήτων. Η νατουραλιστική οντολογία συχνά ενέχει μια αναγωγική λογική, αναλύοντας σύνθετα φαινόμενα στα συστατικά τους μέρη και μελετώντας τα σε σχέση μεταξύ τους (46). Στην οντολογία της, η έρευνά μου προτείνει ότι η στατιστική και οι φυσικοί (ιατρικοί) νόμοι μπορούν να εξηγήσουν επαρκώς τα παρατηρούμενα φαινόμενα, χωρίς να υποθέτουμε οποιαδήποτε μορφή εξωτερικής μεταφυσικής παρέμβασης, εκτός του πεδίου των παρατηρούμενων προτύπων και κανονικοτήτων. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με το περιεχόμενο του θέματος μου, η διαφορά, εάν αποδειχθεί ότι υπάρχει, στα ποσοστά θνησιμότητας των παιδιατρικών ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που λαμβάνουν ECMO σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν ECMO είναι σαφώς θέμα παθοφυσιολογικών και νοσολογικών μηχανισμών, ορισμένοι παρατηρήσιμοι και εξηγήσιμοι μέσω της υπάρχουσας γνώσης και άλλων που δεν έχουν ακόμη εξηγηθεί, όχι λόγω κάποιας απρόβλεπτης και υπερφυσικής οντότητας παρά μάλλον λόγω έλλειψης επιστημονικών δεδομένων πάνω στο θέμα.

4. ΜΕΘΟΔΟΙ

Για να διερευνήσω το ερευνητικό μου ερώτημα (δηλαδή, την επίδραση της εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης στη θνησιμότητα σε ασθενείς κάτω των 18 ετών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας) επέλεξα να χρησιμοποιήσω τις στατιστικές μεθόδους μιας συγκριτικής μετα-ανάλυσης ενώ παράλληλα πραγματοποίησα μια έρευνα βιβλιογραφίας στη μορφή της συστηματικής ανασκόπησης.

4.1. Δήλωση PRISMA (PRISMA statement)

Αναλυτικότερα, για την τρέχουσα μετα-ανάλυση, ακολουθήθηκε η δήλωση Προτιμώμενων Στοιχείων Αναφοράς για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA). Η δήλωση PRISMA περιλαμβάνει μια λίστα ελέγχου 27 στοιχείων και ένα διάγραμμα ροής τεσσάρων φάσεων, που κρίνονται απαραίτητα για τη διαφάνεια μίας μελέτης (47). Τα κριτήρια συμπερίληψης, οι μέθοδοι σύνθεσης δεδομένων και αποτελέσματα προκαθορίστηκαν σε ένα πρωτόκολλο καταχωρισμένο στο PROSPERO (CRD42023456463) και διαθέσιμο στο διαδίκτυο (48).

Με οδηγό τη δήλωση PRISMA, καθώς και τις επιστημολογικές και οντολογικές πτυχές της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε στην διπλωματική μου, προχώρησα στο σχεδιασμό των μεθόδων της μελέτης μου όπως παρουσιάζονται παρακάτω.

4.2. Στρατηγική αναζήτησης (search strategy)

Προτού προχωρήσω στην πραγματική αναζήτηση, δημιούργησα μια φράση αναζήτησης (search phrase) χρησιμοποιώντας τη λογική Boole (Boolean logic), η οποία στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις βάσεις δεδομένων που αναζητήθηκαν:

```
[("PEDIATRIC" OR "NEONATAL") AND ("ECMO" OR "EXTRACORPOREAL") AND ("RESPIRATORY DISTRESS" OR "ARDS" OR "RESPIRATORY FAILURE")]
```

Ως πηγές πληροφοριών αναζητήθηκαν συστηματικά το PubMed μαζί με preprint servers (δηλαδή, medRxiv και Research Square) και αναφορές ανακτημένων άρθρων. Ανέκτησα όλη τη σχετική βιβλιογραφία έως τις 21.08.23 χωρίς γλωσσικούς περιορισμούς.

4.3. Κριτήρια επιλογής (eligibility criteria)

Μετά την αναζήτηση των βάσεων δεδομένων, το επόμενο βήμα ήταν η επιλογή των μελετών που θα μπορούσαν ενδεχομένως να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τα χαρακτηριστικά της παρέμβασης, τα χαρακτηριστικά της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου (intervention-control group), το αποτέλεσμα και ο σχεδιασμός της μελέτης αξιολογήθηκαν όπως προτείνεται από το Εγχειρίδιο Cochrane (49). Έτσι, εξέτασα μελέτες που αναφέρουν τη θνησιμότητα παιδιατρικών ασθενών, συγκεκριμένα ασθενών ηλικίας κάτω των 18 ετών, με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που λαμβάνουν ECMO σε σύγκριση με τη θνησιμότητα ασθενών που δεν λαμβάνουν ECMO προς ενσωμάτωση στη μετα-ανάλυση. Κατά την επιλογή των κριτηρίων αποκλεισμού, ελήφθησαν υπόψη ο σχεδιασμός της μελέτης και το πλαίσιο μελέτης. Έτσι, απέκλεισα βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (review) και μετα-αναλύσεις, καθώς και μελέτες περιπτώσεων (case studies) και σειρές περιπτώσεων (case series) με λιγότερους από 5 ασθενείς, σχόλια και άρθρα και, τέλος, μελέτες που είχαν οποιονδήποτε άλλο στόχο εκτός από τη διερεύνηση της θνησιμότητας των ασθενών στο ECMO (π.χ. εκπαίδευση, κατευθυντήριες οδηγίες, κοινωνικοοικονομικές μελέτες κ.λπ.). Εκτός από αυτά, αποκλείστηκαν επίσης μελέτες που δεν αναφέρουν τη θνησιμότητα ασθενών ή περιλαμβάνουν ενήλικες ή δεν περιλαμβάνουν ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Αυτή η διαδικασία επιλογής οδήγησε τελικά σε μια συλλογή μελετών παρατήρησης που στη συνέχεια ομαδοποιήθηκαν και από τις οποίες έγινε εξαγωγή δεδομένων.

4.4. Εξαγωγή δεδομένων

Για την εξαγωγή δεδομένων, συντάχθηκε ένας συλλογικός πίνακας, ο οποίος περιλαμβάνει δεδομένα για τον πρώτο συγγραφέα, τη χώρα, τον τύπο μελέτης, τον αριθμό ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας κάθε μελέτης, τον αριθμό των ασθενών ECMO και τον αριθμό των ασθενών που δεν είναι ECMO και τα ποσοστά θνησιμότητας τους. Όταν δεν παρέχονταν άμεσα, τα δεδομένα που απαιτήθηκαν υπολογίστηκαν και, όπου κατέστη δυνατόν, έγινε επικοινωνία με τους συγγραφείς των αρχικών μελετών.

4.5. Αξιολόγηση κινδύνου προκατάληψης (risk of bias assessment)

Μελέτες όπως αυτή είναι επιρρεπείς σε bias. Η αξιολόγηση του κινδύνου bias είναι ένα κρίσιμο βήμα για την αξιολόγηση της ποιότητας και της αξιοπιστίας μεμονωμένων μελετών που περιλαμβάνονται σε μια συστηματική ανασκόπηση ή μετα-ανάλυση. Περιλαμβάνει την αξιολόγηση των μεθοδολογικών περιορισμών ή πιθανών προκαταλήψεων που μπορεί να επηρεάσουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο bias, οι ερευνητές μπορούν να κάνουν τεκμηριωμένες κρίσεις σχετικά με την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων και τη συνολική εμπιστοσύνη στα ευρήματα. Για μελέτες παρατήρησης, χρησιμοποιήθηκε το Εργαλείο για την αξιολόγηση του κινδύνου προκατάληψης στις μελέτες κοόρτης, που αναπτύχθηκε από την ομάδα CLARITY στο Πανεπιστήμιο McMaster (50). Το εργαλείο περιέχει οκτώ ερωτήσεις με τέσσερις πιθανές απαντήσεις σε καθεμία.

4.6. Ορισμοί

Ως παιδιατρικοί ασθενείς ορίστηκαν ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, ως νεογνά ορίστηκαν ασθενείς ηλικίας <28 ημερών. Ως παιδιατρικό σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (pARDS) ορίστηκε η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν εξηγείται πλήρως από καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση υγρών εντός 7 ημερών από τη γνωστή κλινική προσβολή, με ευρήματα νέων διηθημάτων στην απεικόνιση θώρακα που συνάδουν με οξεία πνευμονική παρεγχυματική νόσο (28). Το κύριο αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης είναι η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, που σημαίνει θνησιμότητα με οιοδήποτε παθοφυσιολογικό

μηχανισμό, ανά πάσα χρονική στιγμή (το πιο απομακρυσμένο χρονικό σημείο στην παρακολούθηση (follow-up) χρησιμοποιήθηκε σε κάθε περίπτωση).

4.7. Έλεγχος ευαισθησίας και υποομάδων (Sensitivity and subgroup analyses)

Η διαδικασία συστηματικής αναθεώρησης περιλαμβάνει πολλές αποφάσεις. Ενώ πολλές από αυτές τις αποφάσεις έχουν σαφή σκοπό και δεν είναι αμφιλεγόμενες, ορισμένες είναι αυθαίρετες ή διφορούμενες. Για να ξεπεράσω αυτήν την ερευνητική παγίδα που δημιουργήθηκε στην περίπτωσή μου από το γεγονός ότι επέλεξα να συμπεριλάβω μια πολύ ετερογενή ομάδα ασθενών από άποψη ηλικίας (δηλαδή βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά) πραγματοποίησα μια ανάλυση υποομάδας που περιλαμβάνει μόνο νεογέννητα (<28 ημερών). Αυτή η μέθοδος αποσκοπεί στην εξάλειψη του παράγοντα ηλικίας από το να επηρεάσει το αποτέλεσμα της σύγκρισης της θνησιμότητας μεταξύ της ομάδας ECMO και της ομάδας εκτός ECMO και, συνεπώς, να εδραιώσει περαιτέρω την αξιοπιστία του τελικού αποτελέσματος.

4.8. Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε σύνθεση δεδομένων χρησιμοποιώντας το Review Manager 5.4 (RevMan 5.4.1) από την Cochrane Collaboration (51). Τα συνοπτικά διχότομα αποτελέσματα (pooled dichotomous effect measures) εκφράστηκαν ως σχετικός κίνδυνος (relative risk – RR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (confidence intervals - CI) και τα συνοπτικά μέτρα συνεχούς αποτελέσματος (pooled continuous effect measures) ως μέση διαφορά (mean difference - MD) με 95% CI. Οι συνεχείς τιμές που παρουσιάζονται ως διάμεσοι μετατράπηκαν σε μέσους και οι τιμές που παρουσιάζονται ως διατεταρτημοριακό εύρος [interquartile range - IQR] σε τυπική απόκλιση (standard deviation - SD) (49).

Ο λόγος κινδύνου (RR), γνωστός και ως σχετικός κίνδυνος, συγκρίνει την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός σε μια ομάδα (ομάδα έκθεσης) με την πιθανότητα να συμβεί το γεγονός σε μια άλλη ομάδα (ομάδα αναφοράς ή σύγκρισης) (52). Από την άλλη πλευρά, η μέση

διαφορά είναι ένα μέτρο της απόλυτης διαφοράς των μέσων μεταξύ δύο ομάδων. Χρησιμοποιείται συνήθως σε μελέτες που συγκρίνουν συνεχή αποτελέσματα μεταξύ ομάδων, όπως σε κλινικές δοκιμές ή μελέτες παρέμβασης. Η μέση διαφορά αντιπροσωπεύει τη μέση αριθμητική διαφορά στη μεταβλητή αποτελέσματος μεταξύ των ομάδων (49).

Οι μελέτες σε μια συστηματική ανασκόπηση αναμένεται να διαφέρουν και αυτές οι διαφορές μεταφράζονται σε ετερογένεια σε μια μελέτη. Είναι δυνατό να γίνει διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων ετερογένειας. Οι παραλλαγές στους συμμετέχοντες, οι παρεμβάσεις και τα αποτελέσματα μπορούν να περιγραφούν ως κλινική ποικιλομορφία και η μεταβλητότητα στις μεθόδους μελέτης, στα εργαλεία μέτρησης και στον κίνδυνο bias μπορεί να περιγραφεί ως μεθοδολογική ποικιλομορφία. Η διακύμανση των επιπτώσεων στην έρευνα ονομάζεται στατιστική ετερογένεια. Η στατιστική ετερογένεια δείχνει ότι τα αποτελέσματα ορισμένων γεγονότων είναι μεγαλύτερα από τα αναμενόμενα λόγω τυχαίων γεγονότων. Η παρουσία στατιστικής ετερογένειας αξιολογήθηκε με τη στατιστική του I^2 , που ερμηνεύεται σύμφωνα με το Εγχειρίδιο Cochrane: 0–40%: μπορεί να μην είναι σημαντική ετερογένεια, 30–60%: μπορεί να αντιπροσωπεύει μέτρια ετερογένεια, 50–90%: ουσιαστική ετερογένεια, 75–100% : σημαντική ετερογένεια (49).

Καθώς η υποθέτουμε στατιστική ετερογένεια, ο συνδυασμός εκτιμήσεων επιδράσεων (δηλαδή, RR και MD) πρέπει να περικλείει την υπόθεση ότι οι εκτιμήσεις της επίδρασης από μεμονωμένες μελέτες δεν είναι ίδιες αλλά ακολουθούν μια κατανομή. Αυτή η αρχή είναι η βάση της μετα-ανάλυσης τυχαίου αποτελέσματος (random-effect meta-analysis), ενώ η ιδέα ότι όλες οι εκτιμήσεις επιδράσεων είναι ίδιες ενσωματώνεται στη μετα-ανάλυση σταθερού αποτελέσματος (fixed-effect meta-analysis) (49).

Η μετα-ανάλυση τυχαίου αποτελέσματος μπορεί να εφαρμοστεί χρησιμοποιώντας τη μέθοδο αντίστροφης διακύμανσης (inverse variance method) που περιγράφεται από τους DerSimonian και Laird, στην οποία κάθε μελέτη λαμβάνει ένα βάρος (weight) που επιλέγεται ως το αντίστροφο της διακύμανσης της εκτίμησης του αποτελέσματος δηλαδή, 1 προς το τετράγωνο του τυπικού σφάλματος (standard error - SE). Αυτό μεταφράζεται ως ότι σε μεγαλύτερες μελέτες (μικρότερα τυπικά σφάλματα) δίνεται μεγαλύτερο βάρος και σε μικρότερες μελέτες (μεγαλύτερα τυπικά σφάλματα) δίνεται μικρότερο βάρος. Αυτό γίνεται για να ελαχιστοποιηθεί η αβεβαιότητα της εκτίμησης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος

(53). Στη μελέτη μου, τα φαινόμενα θεωρούνται τυχαία και έτσι έχει εφαρμογή το παραπάνω μοντέλο.

Πιο αναλυτικά, στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, υπάρχουν διάφορες πηγές ετερογένειας/μεταβλητότητας. Η μεταβλητότητα εντός της μελέτης υποθέτει ότι κάθε μελέτη έχει τη δική της εκτίμηση μεγέθους επίδρασης, η οποία περιλαμβάνει τη μεταβλητότητα εντός της μελέτης ή το δειγματοληπτικό σφάλμα. Η μεταβλητότητα εντός της μελέτης αντανακλά το τυχαίο σφάλμα που είναι εγγενές στο δείγμα και τη μεθοδολογία της μελέτης. Επιπλέον, η μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών περιγράφει την πραγματική διακύμανση του μεγέθους του αποτελέσματος μεταξύ των μελετών λόγω παραγόντων πέρα από το τυχαίο δειγματοληπτικό σφάλμα. Αυτοί οι παράγοντες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, τις παρεμβάσεις ή άλλες πηγές ετερογένειας. Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, οι μελέτες σταθμίζονται με βάση τόσο τη μεταβλητότητά τους εντός της μελέτης όσο και την εκτιμώμενη μεταβλητότητα μεταξύ της μελέτης. Οι μελέτες με μεγαλύτερη μεταβλητότητα εντός της μελέτης ή μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών έχουν μικρότερη βαρύτητα, καθώς συμβάλλουν λιγότερο ακριβείς ή λιγότερο αξιόπιστες πληροφορίες στη συνολική εκτίμηση του μεγέθους του αποτελέσματος (54).

Στη δοκιμή στατιστικών υποθέσεων, η τιμή p αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ότι αποτελέσματα εξίσου ή περισσότερο ακραία από αυτά που παρατηρήθηκαν θα συμβούν, αν η μηδενική υπόθεση είναι αληθής και το πείραμα επαναλαμβάνεται ξανά και ξανά (55). Για τη μετα-ανάλυσή μου, μια τιμή p μικρότερη από 0,05 υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 807 άρθρα που εντοπίστηκαν αρχικά στο PubMed και στις λοιπές βάσεις δεδομένων, 3 μελέτες (56–58) που περιλαμβάνουν 284 ασθενείς με ARDS (104 ECMO και 180 non ECMO) που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Ο Πίνακας 1 και ο Συμπληρωματικός Πίνακας 1 δείχνουν τα χαρακτηριστικά και την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας (risk of bias) των μελετών που περιλαμβάνονται αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα

σχετικά με την αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας συνοψίζονται στον συμπληρωματικό πίνακα 1 που περιλαμβάνεται στο παράρτημα.

Το σχήμα 1 δείχνει το διάγραμμα ροής (flowchart) για την επιλογή των μελετών. Οι μελέτες προέρχονται από τις ΗΠΑ, τη Χιλή και την Κίνα και είναι όλες αναδρομικές μελέτες παρατήρησης. Ο Πίνακας 1 δείχνει χαρακτηριστικά που αφορούν την ηλικία, φύλο, χώρα των πληθυσμών ασθενών των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση.

Και οι 3 μελέτες (56–58) παρείχαν δεδομένα για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Η στατιστική ετερογένεια ήταν ουσιαστική ($I^2=65\%$). Η θνησιμότητα από κάθε αιτία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ECMO ήταν 29.8% ενώ σε αυτούς που δεν έλαβαν ECMO ήταν 65%, διαφορά η οποία ωστόσο δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική (RR 0.70, 95% CI 0.42-1.16: $p = 0.17$) (σχήμα 2).

Στην μελέτη της υποομάδας στην οποία συμπεριλήφθηκαν μελέτες με δεδομένα που αφορούν τη θνητότητα των νεογνών, αυτά που έλαβαν ECMO σε σύγκριση με αυτά που δεν έλαβαν είχαν καλύτερη έκβαση, με μικρότερα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας, διαφορά που επίσης δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική. (37.2% vs 83.9% RR 0.59, 95% CI 0.22-1.55: $p = 0.28$, σχήμα 3)

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά επιμέρους πληθυσμών μελέτης που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση.							
Πρώτος συγγραφέας	Χώρα	Φύλο, Θήλυ %	Ηλικία	ECMO ασθενείς, N	Non ECMO, N	Θνητότητα ECMO, %	Θνητότητα non-ECMO, %
Barbaro	ΗΠΑ	64.0 VS 48.0	4.2 yrs VS 4.9 yrs	61	61	24.6	29.5
Hong	Κίνα	29.0 VS 48.4	7 hrs VS 5 hrs	31	31	19.4	58.1
Kattan	Χιλή	NA	NA	12	88	83.3	92.1

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συμπεριλαμβάνοντας 3 μελέτες με ασθενείς 284 με ARDS, η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυσή μας έδειξε ότι η θεραπεία με ECMO δεν οδηγεί σε μείωση της θνητότητας σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία. Το αποτέλεσμα αυτό παρατηρήθηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, δηλαδή και στους νεογνολογικούς ασθενείς.

Οι ασθενείς που επιλέγονται για ECMO έχουν υψηλά σκορ βαρύτητας και αυξημένη προ-ECMO θνητότητα (56). Αυτό σημαίνει πως οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν ECMO έχουν a priori καλύτερες πιθανότητες επιβίωσης από τους ασθενείς που τελικά οδηγούνται σε ECMO. Συνεπώς χρειάζονται τυχαιοποιημένες μελέτες για να φανεί αν πραγματικά υπάρχει διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων χωρίς να επηρεάζεται από συγχυτικούς παράγοντες.

Κάτι άλλο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι πως μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε σαφής ορισμός του παιδιατρικού και νεογνικού ARDS, ενώ για τη διάγνωση χρησιμοποιούνταν τα κριτήρια του ARDS των ενηλίκων. Επομένως δεν υπήρχαν ούτε σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση ECMO στους παιδιατρικούς ασθενείς και άρα διακύμανση στις πρακτικές ECMO και αερισμού μεταξύ όλων των ασθενών.

Δυο εκ των τριών μελετών που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν αποκλειστικά νεογνά (57,58). Και στις δύο αυτές μελέτες βρέθηκε πως η ECMO οδηγεί σε καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία. Ένας λόγος που τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης διαφέρουν από αυτά των ανωτέρω μελετών ίσως σχετίζεται με το γεγονός πως μόνο μία εκ των δυο αναφέρεται αποκλειστικά σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.

Η μελέτη αυτή έχει περιορισμούς. Αρχικά περιλαμβάνει μικρό αριθμό μελετών καθώς λίγες μελέτες έκαναν λόγω για τη θνητότητα των ασθενών που λάμβαναν ECMO σαν ξεχωριστή ομάδα. Έγιναν προσπάθειες επικοινωνίας με συγγραφείς μελετών που είχαν δεδομένα για τη θνητότητα τόσο σε ασθενείς που έλαβαν ECMO όσο και σε ασθενείς που δεν έλαβαν ECMO, τα οποία ωστόσο ήταν ομαδοποιημένα. Δυστυχώς οι προσπάθειες για την απόκτηση αυτών των δεδομένων δεν απέδωσαν. Δεύτερον, οι μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση σχεδιάστηκαν ως κοορτές παρατήρησης, οι οποίες μπορεί να εμπεριέχουν συγχυτικούς παράγοντες. Τρίτον, στην πρωτογενή ανάλυση όσο και στην ανάλυση της

υποομάδας των νεογνών ανιχνεύθηκε σημαντική ετερογένεια ($I^2= 65\%$ και $I^2 = 82\%$ αντίστοιχα), πιθανώς λόγω διαφορετικών ενδείξεων χρήσης ECMO και συγχυτικών παραγόντων. Εκτός των ανωτέρω, το υπό διερεύνηση ερευνητικό ερώτημα *per se* δεν είναι απαλλαγμένο από περιορισμούς. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, η μελέτη περιλαμβάνει ασθενείς ηλικίας από 0 έως 18 ετών. Όπως είναι ήδη γνωστό, αυτή η ηλικιακή ομάδα περιλαμβάνει υποομάδες που διαφέρουν ως προς τη φυσιολογία, τον επιπολασμό της νόσου, τις θεραπευτικές επιλογές κ.λπ. (αν και αυτό είναι επίσης ένα φαινόμενο σε προηγούμενες μελέτες για το ίδιο θέμα (59,60)). προσπάθεια αποφυγή του συγχυτικού παράγοντα της ηλικίας έγινε με την πραγματοποίηση μελέτης υποομάδας που περιλάμβανε μόνο τα νεογνά σε κάθε μελέτη.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ARDS είναι μία κρίσιμη κατάσταση, η διαχείριση της οποίας αποτελεί θέμα προβληματισμού για την παιδιατρική κοινότητα. Η χρήση της ECMO ως θεραπεία σωτηρίας είναι μία έσχατη λύση στους ασθενείς που έχουν αποτύχει οι συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αν και από την παραπάνω μελέτη, η χρήση ECMO δεν φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση στους παιδιατρικούς και νεογνολογικούς ασθενείς με ARDS, περισσότερη έρευνα και τυχαιοποιημένες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν ώστε να δοθούν οριστικές απαντήσεις σε αυτό το μακροχρόνιο αίνιγμα στην εντατική παιδιατρική φροντίδα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εξωσωματική Οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) έχει αναδειχθεί ως μια κρίσιμη παρέμβαση για τη διαχείριση του παιδιατρικού και νεογνικού συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Το ARDS είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια προσφάτου ενάρξεως, μη καρδιογενούς αιτιολογίας, το οποίο μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες όπως λοιμώξεις, τραύμα ή φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η ECMO διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην υποστήριξη αυτών των βαρέως πασχόντων παιδιών ως θεραπεία διάσωσης σε ανθεκτικό στη συμβατική θεραπεία ARDS.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση της επίδρασης της εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη στην πρόγνωση και στην επιβίωση παιδιατρικών ασθενών (<18 ετών) με ARDS.

Μέθοδος: Το PubMed αναζητήθηκε συστηματικά για μελέτες που αναφέρουν θνησιμότητα παιδιατρικών ασθενών που με ARDS που έλαβαν ECMO σε σύγκριση με αυτή των ασθενών που δεν έλαβαν ECMO. Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν το πρωταρχικό αποτέλεσμα. Ο ομαδοποιημένος λόγος κινδύνου (RR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η μετα-ανάλυση καταχωρήθηκε στο PROSPERO (CRD42023456463).

Αποτελέσματα: : Συνολικά 3 μελέτες που περιλαμβάνουν 284 ασθενείς με ARDS (104 ECMO και 180 non ECMO) συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Η θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν ECMO ήταν 31 στους 104 ενώ σε αυτούς που δεν έλαβαν ECMO 117 στους 180 (29.8% vs 65% RR 0.70, 95% CI 0.42-1.16: $p = 0.17$). Στην μελέτη της υποομάδας των νεογνών η θνησιμότητα σε αυτά που έλαβαν ECMO ήταν 16 στους 43 ενώ σε αυτά που δεν έλαβαν ECMO 99 στους 119 (37.2% vs 83.9% RR 0.59, 95% CI 0.22-1.55: $p = 0.28$)

Συμπέρασμα: Η Χρήση ECMO δεν φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση στους παιδιατρικούς και νεογνολογικούς ασθενείς με ARDS.

ABSTRACT

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has emerged as a critical intervention in the management of pediatric and neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS). ARDS is a syndrome characterized by severe respiratory failure of recent onset, of non-cardiogenic etiology, which can be caused by various factors such as infections, trauma or inflammatory conditions. ECMO plays a vital role in supporting these critically ill children as a rescue therapy in ARDS refractory to conventional therapy.

Purpose: The purpose of the present study is to compare the effect of extracorporeal membrane oxygenation on the and survival of pediatric patients (<18 years) with ARDS.

Method: PubMed was systematically searched for studies reporting mortality of pediatric patients with ARDS who received ECMO compared with that of patients who did not receive ECMO. All-cause mortality was the primary outcome. Pooled risk ratio (RR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using a random effects model. The meta-analysis was registered in PROSPERO (CRD42023456463).

Results: : A total of 3 studies including 284 patients with ARDS (104 ECMO and 180 non ECMO) were included in the meta-analysis. Mortality in patients who received ECMO was 31 of 104 and in those who did not receive ECMO 117 of 180 (29.8% vs 65% RR 0.70, 95% CI 0.42-1.16: $p = 0.17$). In the subgroup analysis of neonates, mortality in those receiving ECMO was 16 of 43 versus 99 of 119 in those not receiving ECMO (37.2% vs 83.9% RR 0.59, 95% CI 0.22-1.55: $p = 0.28$)

Conclusion: The use of ECMO does not appear to be associated with better survival in pediatric and neonatal patients with ARDS.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 4;342(18):1334–49.
2. Wang J, Loh SW, Lee JH. Paediatric acute respiratory distress syndrome: progress over the past decade. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine* [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2023 Nov 26];2(2). Available from: <https://jeccm.amegroups.org/article/view/4129>
3. Dalton HJ, Macrae DJ, Group for the PALICC. Extracorporeal Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015 Jun;16(5_suppl):S111.
4. Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. [cited 2022 Jan 23]; Available from: https://core.ac.uk/reader/13100208?utm_source=linkout
5. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de/role-of-extracorporeal-membrane-oxygenation-in-children-with-sep/18663838) [Internet]. [cited 2022 Jan 23]. Role of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Available from: <https://www.springermedizin.de/role-of-extracorporeal-membrane-oxygenation-in-children-with-sep/18663838>
6. Lin JC. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Pediatric Respiratory Failure. *Respir Care*. 2017 Jun;62(6):732–50.
7. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720–3.
8. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818–24.
9. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care*. 2005 Jun;20(2):147–54.
10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
11. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5):428–39.
12. Acute lung injury in children--kids really aren't just 'little adults'. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2023 Nov 29]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23439464>

13. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004 Jun 1;30(6):1111–6.
14. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 29;2(3):e191179.
15. UNICEF DATA [Internet]. [cited 2023 Dec 3]. Neonatal mortality. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>
16. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017 Aug 1;5(8):657–66.
17. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med*. 2013 Dec;39(12):2083–91.
18. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*. 2015 Oct 1;100(5):257–9.
19. Orloff KE, Turner DA, Rehder KJ. The Current State of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019 Jun 1;32(2):35–44.
20. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019 May 1;6(1):e000420.
21. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023 Feb;24(2):143–68.
22. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012 Oct;40(10):2883–9.
23. Wilson B, Typpo K. Nutrition: A Primary Therapy in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr*. 2016 Oct 13;4:108.
24. De Luca D, Piastra M, Tosi F, Pulitanò S, Mancino A, Genovese O, et al. Pharmacological therapies for pediatric and neonatal ALI/ARDS: an evidence-based review. *Curr Drug Targets*. 2012 Jun;13(7):906–16.

25. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019 Jun;115(4):432–50.
26. Drago BB, Kimura D, Rovnaghi CR, Schwingshackl A, Rayburn M, Meduri GU, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Mar;16(3):e74–81.
27. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ, Nadkarni VM, Srinivasan V. Corticosteroid exposure in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1658–66.
28. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respiratory Care*. 2017 Jun 1;62(6):718–31.
29. Culbreth RE, Goodfellow LT. Complications of Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: A Systematic Review. *Respiratory Care*. 2016 Feb 1;61(2):249–54.
30. Rambaud J, Barbaro RP, Macrae DJ, Dalton HJ, Network on behalf of the SPALICC (PALICC 2) of the PALI and SI (PALISI). Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2023 Feb;24(Supplement 1 2S):S124.
31. Camboni D, Schmid C. History of Extracorporeal Life Support: From Cardiopulmonary Bypass Towards ECMO. In: Sabashnikov A, Wahlers T, editors. *ECMO Retrieval Program Foundation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 26]. p. 3–16. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-20260-5_1
32. Bartlett RH. Extracorporeal Life Support: Gibbon Fulfilled. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014 Mar;218(3):317.
33. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Robin Jefferies M, Vernon Roohk H, Haiduc N. Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure: Experience in 28 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1977 Mar 1;73(3):375–86.
34. Lequier L, Horton SB, McMullan DM, Bartlett RH. Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuitry. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jun;14(5 0 1):S7-12.
35. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality*. *Critical Care Medicine*. 2011 Feb;39(2):364.
36. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO Journal*. 2017 Feb;63(1):60.

37. Zeibi Shirejini S, Carberry J, McQuilten ZK, Burrell AJC, Gregory SD, Hagemeyer CE. Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients. *Thrombosis Journal*. 2023 Jan 26;21(1):11.
38. 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017 Jul 1;50(1):9–16.
39. Kjærgaard J, Anastasaki M, Stubbe Østergaard M, Isaeva E, Akyzbekov A, Nguyen NQ, et al. Diagnosis and treatment of acute respiratory illness in children under five in primary care in low-, middle-, and high-income countries: A descriptive FRESH AIR study. *PLoS One*. 2019 Nov 6;14(11):e0221389.
40. Hammer J. Acute respiratory failure in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Jun;14(2):64–9.
41. Paediatric respiratory distress [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7807856/>
42. Maratta C, Potera RM, van Leeuwen G, Castillo Moya A, Raman L, Annich GM. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): 2020 Pediatric Respiratory ELSO Guideline. *ASAIO Journal*. 2020 Sep;66(9):975–9.
43. Erdil T, Lemme F, Konetzka A, Cavigelli-Brunner A, Niese O, Dave H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in pediatrics. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 Jan;8(1):109–15.
44. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD001340.
45. Naturalistic Epistemology | Internet Encyclopedia of Philosophy [Internet]. [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://iep.utm.edu/nat-epis/>
46. Sorrell S. Explaining sociotechnical transitions: A critical realist perspective. *Research Policy*. 2018 Sep 1;47(7):1267–82.
47. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700.
48. Nikoleta A. Xixi. NIKOLETA AIKATERINI XIXI. Effect of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on mortality of patients <18 years of age with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2023 CRD42023456463 [Internet]. [cited 2023 Nov 26]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023456463

49. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
50. Lansche J. Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies. :7.
51. RevMan [Internet]. [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
52. Andrade C. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jul;76(7):e857-861.
53. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177–88.
54. Dettori JR, Norvell DC, Chapman JR. Fixed-Effect vs Random-Effects Models for Meta-Analysis: 3 Points to Consider. *Global Spine J*. 2022 Sep;12(7):1624–6.
55. Hayat MJ. Understanding statistical significance. *Nurs Res*. 2010;59(3):219–23.
56. Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, Truemper EJ, Watson RS, Thiagarajan RR, et al. Does Extracorporeal Membrane Oxygenation Improve Survival in Pediatric Acute Respiratory Failure? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 May 1;197(9):1177–86.
57. Kattan J, González A, Becker P, Faunes M, Estay A, Toso P, et al. Survival of newborn infants with severe respiratory failure before and after establishing an extracorporeal membrane oxygenation program. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Nov;14(9):876–83.
58. Hong X, Zhao Z, Liu Z, Liu C, Wang J, Quan X, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome in a Developing Country. *Front Pediatr*. 2020;8:227.
59. Farhat A, Ling RR, Jenks CL, Poon WH, Yang IX, Li X, et al. Outcomes of Pediatric Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021 Apr 1;49(4):682–92.
60. Yang Y, Xiao Z, Huang J, Gong L, Lu X. Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults and Children With Refractory Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 1];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.791781>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Σχήμα 1: flow diagram της μελέτης

Σχήμα 2: θνησιμότητα ασθενών που έλαβαν ECMO vs ασθενών που δεν έλαβαν ECMO

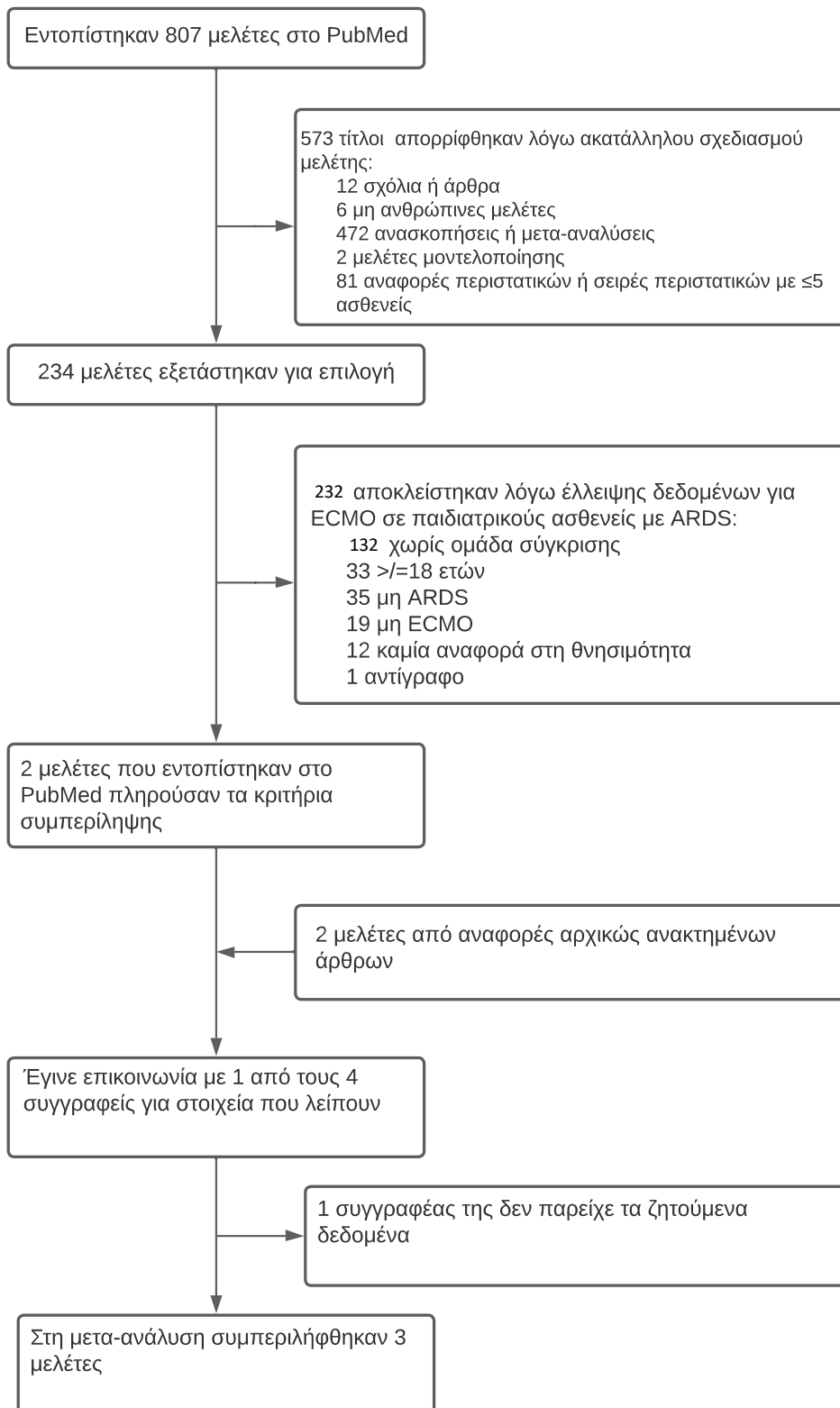
Σχήμα 3: θνησιμότητα νεογνών που έλαβαν ECMO vs ασθενών που δεν έλαβαν ECMO

Ερωτηματολόγιο CLARITY: Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας

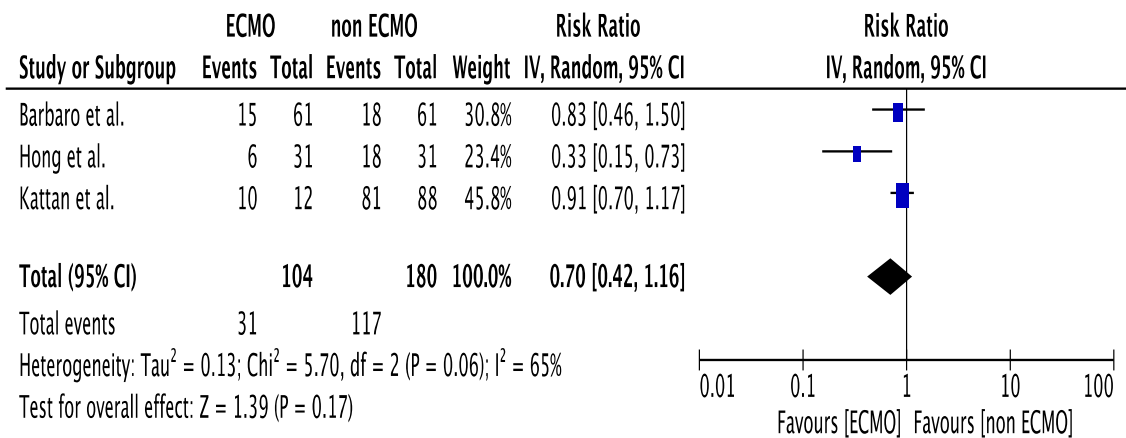
Συμπληρωματικός Πίνακας 1: Risk of Bias assessment

Πρωτόκολλο Prospero: Το πρωτόκολλο της μελέτης όπως κατατέθηκε στην πλατφόρμα

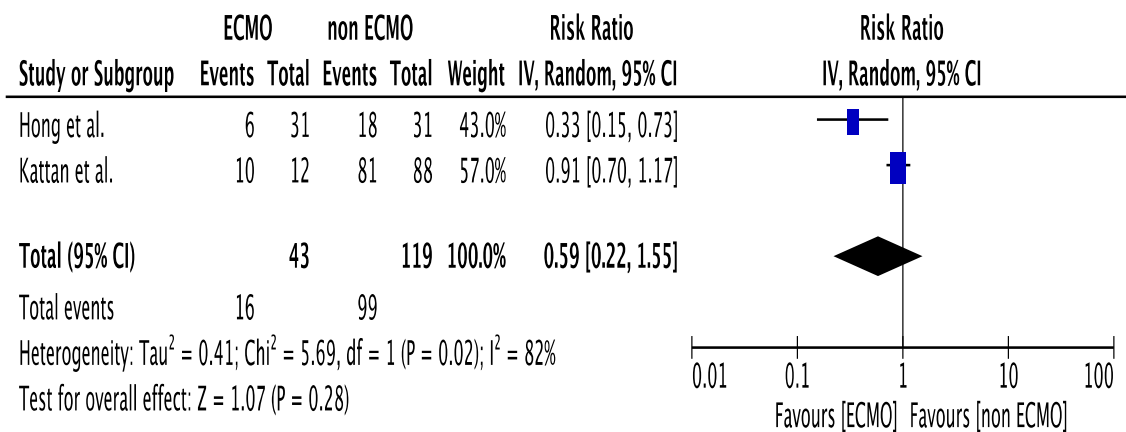
Prospero σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Cochrane handbook



Σχήμα 1: flow diagram της μελέτης



Σχήμα 2: Θνησιμότητα ασθενών που έλαβαν ECMO vs ασθενών που δεν έλαβαν ECMO



Σχήμα 3: Θνησιμότητα νεογνών που έλαβαν ECMO vs ασθενών που δεν έλαβαν ECMO

Ερωτηματολόγιο CLARITY: Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας

Σε κάθε ερώτηση υπάρχουν 4 δυνατές απαντήσεις:

1. Σίγουρα ναι- DY (χαμηλός κίνδυνος μεροληψίας)
2. Μάλλον ναι- PY
3. Μάλλον όχι- PN
4. Σίγουρα όχι- DN (υψηλός κίνδυνος μεροληψίας)

E1. Η επιλογή κοορτών ασθενών με ECMO ή μη ECMO ασθενών προήλθε από τον ίδιο πληθυσμό;

Σίγουρα ναι: ασθενείς ECMO ή μη ECMO που προέρχονται από την ίδια βάση δεδομένων ασθενών που παρουσιάζονται στο ίδιο σημείο περίθαλψης, στο ίδιο χρονικό διάστημα (≤ 3 μήνες).

Πιθανώς ναι: ασθενείς με ECMO ή μη ECMO που προέρχονται από την ίδια βάση δεδομένων ασθενών που παρουσιάζονται στο ίδιο σημείο περίθαλψης, σε παρόμοιο χρονικό διάστημα (> 3 αλλά < 12 μήνες).

Πιθανώς όχι: ασθενείς ECMO ή μη ECMO που παρουσιάζονται σε διαφορετικά σημεία φροντίδας (π.χ. πολυκεντρική μελέτη) ή στο ίδιο σημείο περίθαλψης, σε διαφορετικό χρονικό διάστημα (≥ 12 μήνες)

Σίγουρα όχι: Ασθενείς με ECMO ή μη ECMO προσέρχονται σε μη καθορισμένα σημεία περίθαλψης.

E2. Μπορούμε να είμαστε σίγουροι παρουσία ασθενών με ECMO ή μη ECMO;

Με βάση τα κριτήρια συμπερίληψης, προκαθορίστηκε σίγουρα ναι ως η κατάλληλη απάντηση.

E3. Μπορούμε να είμαστε σίγουροι ότι το αποτέλεσμα που μας ενδιαφέρει δεν ήταν παρόν κατά την έναρξη της μελέτης;

Δεδομένου ότι το κύριο αποτέλεσμα ενδιαφέροντος (θνησιμότητα) θα μπορούσε να συμβεί μόνο μετά από αναπνευστική δυσχέρεια και θεραπεία με μηχανικό αερισμό (ή έλλειψη αυτού), το σίγουρα ναι προκαθορίστηκε ως η κατάλληλη απάντηση.

E4. Ταίριαξε η μελέτη με τα εκτεθειμένα και τα μη έκθεση για όλες τις μεταβλητές που σχετίζονται με το αποτέλεσμα ενδιαφέροντος ή η στατιστική ανάλυση προσαρμόστηκε για αυτές τις προγνωστικές μεταβλητές;

Σίγουρα ναι: Αντιστοίχιση ή προσαρμογή για όλες τις προγνωστικές μεταβλητές στα αποτελέσματα των κοορτών ECMO ή μη.

Πιθανώς ναι: Ταίριασμα ή προσαρμογή για ορισμένες προγνωστικές μεταβλητές στα αποτελέσματα κοόρτης ECMO ή μη ECMO.

Πιθανώς όχι: Ταίριασμα ή προσαρμογή για μία προγνωστική μεταβλητή στα αποτελέσματα κοόρτης ECMO ή μη ECMO.

Σίγουρα όχι: Καμία αντιστοίχιση ή προσαρμογές για προγνωστικές μεταβλητές στα αποτελέσματα κοόρτης ECMO ή μη ECMO.

E5. Μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την εκτίμηση της παρουσίας ή της απουσίας προγνωστικών παραγόντων;

Σίγουρα ναι: Συλλογή δεδομένων για προγνωστικές μεταβλητές μέσω ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων.

Μάλλον ναι: Συλλογή δεδομένων μέσω βάσης δεδομένων ή αναθεώρηση καρτέλων ασθενών.

Μάλλον όχι: Συλλογή δεδομένων χωρίς επίδειξη αναπαραγωγιμότητας.

Σίγουρα όχι: Η διαδικασία συλλογής δεδομένων δεν αναφέρεται ή δεν υπάρχουν δεδομένα για προγνωστικούς παράγοντες σχετικά με κοόρτες ECMO ή μη ECMO.

E6. Μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την αξιολόγηση του αποτελέσματος;

Λόγω της φύσης της πρωταρχικής έκβασής (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες), το σίγουρα ναι προκαθορίστηκε ως η κατάλληλη απάντηση.

E7. Ήταν επαρκής η παρακολούθηση των κοορτών;

Σίγουρα ναι: μέσος χρόνος παρακολούθησης τουλάχιστον 28 ημερών ή όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο ή πέθαναν.

Πιθανώς ναι: Μέση παρακολούθηση μεταξύ 14-28 ημερών ή η πλειονότητα των ασθενών εξήλθε ή πέθαναν.

Πιθανώς όχι: Μέση παρακολούθηση μεταξύ 7 και έως, αλλά χωρίς να περιλαμβάνει 14 ημέρες.

Σίγουρα όχι: Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης λιγότερο από 7 ημέρες ή δεν αναφέρεται.

Ε8. Ήταν παρόμοιες οι παρεμβάσεις μεταξύ των ομάδων;

Λόγω της φύσης της μεταβλητότητας σχετικά με τις παρεμβάσεις μεταξύ ECMO ή μη ECMO (π.χ. διαφορές στην καταστολή), προκαθορίστηκε πιθανότατα όχι ως η κατάλληλη απάντηση.

Συμπληρωματικός Πίνακας 1. Risk of Bias assessment.								
First Author	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Barbaro	●	●	●	●	●	●	●	●
Hong	●	●	●	●	●	●	●	●
Kattan	●	●	●	●	●	●	●	●

Abbreviations: Q=Question; ● = Definitely Yes; ● = Probably Yes; ● = Probably No; ● = Definitely No

Πρωτόκολλο Prospero

Το πρωτόκολλο της μελέτης όπως κατατέθηκε στην πλατφόρμα Prospero σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Cochrane handbook(49)

Systematic review

Fields that have an **asterisk (*)** next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. Registrant means the person filling out the form.

This record cannot be edited because it has been marked as out of scope

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

21/08/2023

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/09/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: Yes

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Dr NIKOLETA AIKATERINI XIXI. National and Kapodistrian University of Athens

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

Searches in PubMed, Embase, Cochrane, Clinicaltrials.gov, EMBASE, EMBASE EXTRA, Cochrane, Research AND

(RESPIRATORY DISTRESS OR ARDS OR RESPIRATORY FAILURE)

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Difference in mortality between pediatric patients with ARDS receiving ECMO and not receiving ECMO.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

use of ECMO

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Observational studies and randomized clinical trials (RCTs) containing data on mortality and/or morbidity in pediatric patients (18 years) with ARDS (as defined by the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference criteria) receiving ECMO. Case studies or case series with 5 patients will be excluded.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurements are made, if these are part of the review inclusion criteria.

all cause morbidity and mortality.

relative risk

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Data will be collected and recorded on a pre-specified form which will include the name of the first author, year of publication, country, type of study, number of patients with ARDS (total and separately for the two groups under comparison), the clinical characteristics of the patients and data regarding their course and prognosis. If any of the necessary data is not available, an attempt will be made to contact the corresponding authors. If data are not provided but can be inferred, they will be calculated and continuous values converted to mean (standard deviation) form, as described in the Cochrane Handbook, version 6.2, 2021

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This should be described and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

This is a systematic review of the literature and meta-analysis at the level of studies. For the purposes of this study, the existence of a single effect cannot be assumed and therefore a random effects model will be used,

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

regardless of heterogeneity. Effect measures for dichotomous categorical variables will be expressed as relative risks with 95% confidence intervals. Effect measures for continuous quantitative variables will be expressed as mean difference with 95% confidence intervals. Statistical heterogeneity will be quantified using I^2 . Data analysis will be done using Review Manager 5.4 (RevMan 5.4.1) software.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

Yes

Living systematic review

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

Yes

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

Yes

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even

if access to a protocol is given.

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.