

Barotrauma vid Covid-19

Erik Dahl, ST-läkare, Anestesikliniken Växjö

erik.dahl@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare: Sofia Almerud
Österberg, Specialistsjuksköterska
intensivvård, docent,

Sammanfattning

Introduktion

Sars-cov-2 kan orsaka andningssvikt som kräver intensivvård och har sedan början av 2020 varit en starkt bidragande faktor till varför patienter vårdats på intensivvårdsavdelningar (IVA) världen över. Sedan början på Coronapandemin noterades en ökad förekomst av barotrauma. Denna studie ämnade undersöka hur vanligt barotrauma är hos patienter på IVA med Covid-19 och hur typen av andningsstöd påverkade risken att drabbas.

Metod

Alla journaler (n=112) från patienter som vårdats på IVA Växjö under perioden 8 april 2020 till 27 maj 2021, med huvuddiagnosen Covid-19, granskades för förekomsten utav barotrauma, associerade riskfaktorer, typ av andningsstöd samt 30-dagarsmortalitet samt ECMO-behandling.

Resultat

Under perioden kunde 112 patienter inkluderas. Två kohorter skapades, en med patienter som utvecklade barotrauma respektive en utan. Medelåldern var 62,3 respektive 63,5 år och andelen kvinnor 40 procent respektive 39 procent. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader avseende riskfaktorer för barotrauma. Av de patienter som vårdades på IVA för Covid-19 utvecklade 22,3 procent barotrauma. Mortaliteten var klart högre i gruppen med barotrauma (48 %) jämfört med kontrollgruppen (21,8 %). Behandling med NIV ökade oddsen för att drabbas av barotrauma mer (OR 10,3) än behandling med invasiv ventilation (OR 6,9).

Slutsats

Barotrauma är en vanlig komplikation hos patienter som vårdas på IVA för Covid-19. Patienter som drabbas av barotrauma under vårdtiden löper större risk att dö och har längre vårdtider. I den här studien var oddsen att drabbas av barotrauma större för de patienter som vårdades med NIV jämfört med invasiv ventilation.

Innehåll

Introduktion	3
Syfte	4
Material och metod	5
Studiepopulation/urval	5
Datainsamling.....	5
Statistisk dataanalys.....	6
Etik.....	6
Resultat.....	7
Diskussion	10
Slutsats	12
Referenser.....	13

Introduktion

Virussjukdomen Covid-19 har sedan tidigt 2020 dominerat intensivvården i Sverige och världen och klassas sedan mars 2020 som en pandemi (1).

Hos de patienter som utvecklat ARDS, acute respiratory distress syndrome, och intensivvårdas för Covid-19 har en ökad frekvens av komplikationer som klassiskt benämns barotrauma noterats (2, 3, 4, 5, 6).

Barotrauma definieras som extraalveolär luft och kliniska manifestationer innefattar bland annat pneumothorax, pneumomediastinum, pneumopericardium, subkutant emfysem och pneumoperitoneum. Barotrauma beror på att alveoler rupturerar på grund av höga luftvägstryck och överdistension så att luft tränger ut och ansamlas i utrymmen som annars inte är luftinnehållande (7, 8, 9). Kända riskfaktorer för barotrauma är astma, KOL, interstitiell lungsjukdom, rökning, aspirationspneumoni och infektion med *Pneumocystis carinii* (13).

Sedan en tongivande studie kring ventilatorbehandling vid ARDS publicerades år 2000 har frekvensen av barotrauma minskat inom intensivvården (10, 11). Med modern ventilatorbehandling med tidalvolym under 6 ml/kg och platåtryck under 30 cm H₂O har makroskopiskt barotrauma vid ARDS minskat från så höga siffror som 87 procent (12) till 7-11 procent (13, 14). Barotrauma har i tidigare studier visats vara en oberoende riskfaktor för mortalitet och morbiditet (13).

Tidigare studier på tryckskador hos patienter med Covid-19 inom intensivvården har noterat en ökad frekvens jämfört med patienter med ARDS av annan anledning. Frekvensen har varierat mellan 2 procent (6) och 40 procent (3). Majoriteten av studierna har inte kunnat påvisa något samband med högre respiratortryck hos patienter med barotrauma, trots att respiratorbehandling har hanterats enligt rådande lungprotektiva strategier har frekvensen av barotrauma varit högre än vid ARDS av annan orsak. Huruvida barotrauma vid Covid-19 är associerat med ökad mortalitet har tidigare studier visat olika resultat där man både kunnat se ökad (2, 5) och oförändrad (3, 4) mortalitet.

Hög frekvens av barotrauma har setts inte bara vid Covid-19 utan också tidigare vid SARS-epidemin med en frekvens på 25 procent (14) vilket kan tyda på att coronavirus i sig ger en ökad risk för barotrauma.

Tidigare studier i ämnet har främst inkluderat patienter med invasiv ventilatorbehandling, i vissa fall också på ECMO-enheter där populationen får antas vara sjukare än på en intensivvårdsavdelning utan ECMO. Barotrauma hos patienter i NIV, non-invasiv ventilation, med pneumoni av annan orsak än Covid-19 är ovanligt. Brambilla et al. fann inget fall av barotrauma hos 40 patienter behandlade med NIV för pneumoni (16). Eftersom pneumothorax, subkutant emfysem och pneumomediastinum påträffats hos patienter som vårdats för Covid-19 i NIV och HFNC, high flow nasal cannula, på intensivvårdsavdelningar i Sverige uppstod ett behov att beskriva hur vanligt tillstånden är hos patienter intensivvårdade för Covid-19, beroende på typen av andningsstöd.

Eftersom Covid-19 är en ny sjukdom, är forskningen fortfarande otillräcklig och bristen på kunskap om sjukdomen är stor. Det är därför viktigt att studera olika infallsvinklar av hur sjukdomen påverkar patienter. Coronavirus är inte sedan tidigare en känd riskfaktor för utvecklingen av barotrauma varför denna studie syftade till att studera frekvens och uppkomst av barotrauma hos patienter med Covid-19 inom intensivvård.

Syfte

Syftet med denna studie var att beskriva frekvensen av barotrauma hos patienter som vårdats på intensivvårdsavdelning för Covid-19 beroende på typen av andningsstöd samt att analysera vilka riskfaktorer som var avgörande för utvecklandet av pneumothorax, pneumomediastinum och subkutant emfysem.

Material och metod

Studiepopulation/urval

Studiepopulationen bestod utav alla patienter som vårdades på IVA Växjö på grund av Covid-19 från 8 april 2020 till 27 maj 2021 och krävde högflödesgrimm, NIV eller invasiv ventilation (n=112). Genom att söka i svenskt intensivvårdsregister, SIR, på patienter med huvuddiagnosen "U.071 Covid-19, virus identifierat" under tidsramen för studien kunde patienter inkluderas. Patienter som skrevs ut men återinlades på IVA efter 24 h inkluderades igen, som ett nytt vårdtillfälle.

Exklusionskriterier var patienter med barotrauma innan ankomst till IVA.

Datainsamling

All informationsinhämtning skedde genom journalgranskning i Cambio Cosmic hos studiepopulationen. Demografiska data aktuella att studera bestod av ålder och kön. ARDS är en känd riskfaktor för barotrauma men gruppen som studeras består i princip uteslutande utav patienter med ARDS varför förekomsten av detta inte kommer att studeras specifikt. Förekomst av kända riskfaktorer för barotrauma beskrevs.

Alla patienter som vårdades för Covid-19 under studieperioden delades upp i två kohorter uppdelat på huruvida de utvecklade makroskopiskt barotrauma eller inte. Barotrauma definierades som pneumothorax, pneumomediastinum, pneumoperitoneum och subkutant emfysem. Alla radiologiska utlåtanden studerades i studiepopulationen, berörda journaler granskades också för fall där barotrauma diagnosticerats utan radiologisk undersökning granskad av radiolog, till exempel klinisk undersökning eller ultraljud.

Andra variabler som analyserades var vårdtid, typ av andningsstöd, antal vårddygn innan barotrauma upptäckts samt död.

Statistisk dataanalys

För kategoriska data användes deskriptiv statistik med frekvens och procentandel. För normalfördelade variabler användes student t-test och för icke normalfördelade Mann-Whitney U-test. För kategoriska data användes Fischer's exact test. Ett p-värde under 0,05 betraktades som signifikant (15). Multipel regressionsanalys användes för att undersöka statistiska samband mellan kända riskfaktorer för barotrauma och typen av andningsstöd med förekomsten av barotrauma. Data analyserades med hjälp av IBM SPSS statistics version 27.

Etik

Studentarbeten är undantagna från kravet på etikansökan enligt etikprövningslagen varför någon etikansökan inte gjorts. Tillstånd för att upprätta ett register i enlighet med GDPR har utfärdats av Region Kronobergs säkerhetsenhet. Verksamhetschefen har godkänt journalgranskning utav sekretessbelagd information.

Rådgivande yttrande hos lokalt etikråd har inhämtats (Dnr: 963557). Ett register skapades och personuppgifter anonymiserades med hjälp utav en kodnyckel som förvarats i ett låst skåp på kliniken.

Resultat

Från 8 april 2020 till 27 maj 2021 vårdades 112 patienter på intensivvårdsavdelningen Växjö med Covid som huvuddiagnos varav alla inkluderades. 25 patienter (22,3 %) utvecklade någon form av barotrauma under tiden.

Grupperna var väl matchade vad gäller ålder och könsfördelning där medelåldern var 62,3 respektive 63,5 för gruppen med barotrauma respektive utan. Andelen kvinnor var 39 procent kontra 40 procent. Tidigare kända riskfaktorer för barotrauma var ovanliga och likvärdiga i båda grupperna. Behandling med högflödessyrgas var ungefär lika vanligt i båda grupperna, liksom NIV-behandling. Den enda statistiskt signifikanta skillnaden var att gruppen som utvecklade barotrauma i högre grad behandlats med invasiv ventilation (Tabell I).

Tabell I. Studiepopulationens demografiska data, riskfaktorer, typ av andningsstöd samt utfall

Variabler	Barotrauma n=25	Ej barotrauma n=87	p
Ålder	62,3 (30-82)	63,5 (29-86)	0,4295
Kvinnor	10 (40 %)	34 (39 %)	1
Astma	2 (8 %)	12 (13,7 %)	0,7319
KOL	1 (4 %)	7 (8 %)	0,6814
Interstitiell lungsjukdom	0	1 (1 %)	1
Rökare	1 (4 %)	5 (5,7 %)	1
Aspirationspneumoni	0	1 (1 %)	1
Pneumocystis	0	0	1
Vårdtid IVA	20,8 (3-58)	10,5 (2-43)	0,00008
HFNC	20 (80 %)	74 (85 %)	0,5453
NIV	24 (96 %)	72 (83 %)	0,1156
Invasiv ventilation	19 (76 %)	35 (40 %)	0,0027
Död 30 dgr + ECMO	12 (48 %)	19 (21,8 %)	0,0204

Bland de 25 patienter som utvecklade någon form utav barotrauma var subkutant emfysem den vanligaste komplikationen, 19 st, följt av pneumomediastinum, 17 st och pneumothorax 14 st. Tre fall av pneumoperitoneum diagnosticerades (Tabell II nästa sida).

Tabell II. Typer av barotrauma i studiepopulationen, antal episoder av barotrauma samt frekvens

Subkutant emfysem	19 (76 %)
Pneumomediastinum	17 (68 %)
Pneumothorax	14 (56 %)
Pneumoperitoneum	3 (12 %)
Behandlingskrävande pneumothorax	7 (50 %)

Sju fall av pneumothorax behandlades med thoraxdränage, resten av alla barotrauma hanterades konservativt. Medeltiden från början av intensivvård till att barotrauma diagnosticerades var 11 dagar. Flera patienter hade flera olika typer av barotrauma samtidigt varför summan av de olika typerna av barotrauma är högre än antalet patienter med barotrauma.

Multipel regressionsanalys påvisade inga statistiska samband mellan tidigare kända riskfaktorer för barotrauma och utvecklingen utav barotrauma i den undersökta populationen.

De variabler där ett samband kunde påvisas var begränsat till typen av andningsstöd under vårdtiden på IVA. För HFNC kunde inget statistiskt säkerställt samband påvisas vare sig för förekomsten av barotrauma eller död inom 30 dagar eller ECMO-behandling.

De patienter som drabbades utav barotrauma i någon form hade större odds för att avlida inom 30 dagar eller kräva ECMO-behandling (Tabell III).

Tabell III. Oddskvot för död inom 30 dagar eller ECMO-behandling

	OR	p	95 % CI
Barotrauma	3,3	0,0122	1,3-8,4

För förekomsten av barotrauma gav NIV-behandling en högre oddskvot än invasiv ventilatorbehandling (Tabell IV) medan det omvända var sant vad gällde mortalitet (Tabell V nästa sida).

Tabell IV. Oddskvot för förekomst av barotrauma, beroende på typen av andningsstöd

	OR	p	95 % CI
HFNC	1,413	0,592	0,39-5,00
NIV	10,331	0,032	1,23-86,93
Invasiv ventilation	6,976	0,0004	2,36-20,62

Tabell V. Oddskvot för död inom 30 dagar eller ECMO-behandling beroende på typen av andningsstöd

	OR	p	95 % CI
HFNC	1,641	0,484	41-6,56
NIV	6,139	0,042	1,07-35,3
Invasiv ventilation	9,865	0,0001	2,99-32,57
Ålder	1,13	0,00003	1,07-1,19

Diskussion

Den här studien ämnade undersöka förekomsten av barotrauma hos patienter på intensivvårdsavdelning som skrivits ut med huvuddiagnosen Covid-19. Studien fann att barotrauma är vanligt (22,3 %) och var associerat med ökad dödlighet samt längre intensivvårdsvistelse. Längre vårdtider på IVA är förutom det enskilda lidandet också belastande ur ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Studiens styrkor består i att den innefattar många patienter jämfört med många andra tongivande studier i ämnet (17) vilket möjliggör att statistiskt signifikanta skillnader kan påvisas. Studien är en totalundersökning av alla patienter med Covid-19 på en intensivvårdsavdelning vilket ger en hög validitet. En tydlig metodbeskrivning bidrar till studiens höga reliabilitet.

Studiens retrospektiva design gör att inga orsakssamband kan påvisas. Studien är en singel centerstudie vilket minskar den externa validiteten.

Att behandling med HFNC inte kunde påvisa några statistiskt signifikanta skillnader vad gäller utvecklingen av barotrauma eller mortalitet är inte överraskande eftersom endast två patienter behandlades med HFNC som enda andningsstöd, ingen av dem utvecklade barotrauma.

Sambandet mellan behandling med NIV respektive IV och förekomsten av barotrauma samt mortalitet är statistiskt signifikanta men med mycket breda konfidensintervall vilket ger en osäkerhet rörande hur stor riskökningen att drabbas av barotrauma eller död är beroende på typen av andningsstöd. En av anledningarna till de breda konfidensintervallen är att det hos en stor del av studiepopulationen finns ett överlapp mellan HFNC, NIV samt IV vilket grumlar bilden.

Riskfaktorer som tidigare visat sig öka risken för barotrauma kunde inte påvisas öka risken i denna studie. Sannolikt beror detta på att antalet patienter med dessa riskfaktorer var för få och att Covid-19 i sig ger en mycket kraftigare riskökning för barotrauma.

Att förekomsten av barotrauma är högre vid ARDS vid Covid-19 än andra sjukdomar är vid det här laget väl känt (5). Flera studier har undersökt sambandet mellan PEEP, topstryck och andra respiratorvariabler utan att finna stöd för att ökade respiratortryck givit en ökad frekvens

barotrauma (4,5). Redan vid SARS (20-22) och MERS (23), som också orsakades utav Coronavirus, rapporterades barotrauma i 12-34 procent samt 30 procent på intensivvårdsavdelningar. Det verkar alltså som att Coronavirus i sig ger en ökad alveolär skörhet och ökar risken för barotrauma.

Förekomsten av barotrauma (22,3 %) var i paritet med en meta-analys på barotrauma hos patienter med Covid-19 (17) där 13-25,3 procent av kritiskt sjuka patienter utvecklade barotrauma. Förekomsten var lägre än vad Udi et. al (3) rapporterar (40 %) vilket sannolikt beror på att den studien utförts på ett ECMO-center där populationen som selekterats är sjukare. 11,3 procent av de patienter som behandlades med NIV men aldrig invasiv ventilation utvecklade barotrauma vilket är i nivå med vad da Rosa Decker et al (19) rapporterat motsvarande 9 procent hos patienter med ARDS på grund av Covid-19 samt behandling med NIV. Rajdev et al (18) uppmätte bara 4,74 procent barotrauma i en grupp med non invasiv ventilation, där har man däremot valt att behandla HFNC samt NIV som en grupp och inte var för sig som i denna studie vilket kan förklara den lägre frekvensen av barotrauma.

Oddskvoten för att drabbas utav barotrauma var högre för NIV än invasiv ventilatorbehandling, vilket kan tyckas överraskande eftersom barotrauma hos patienter med NIV historiskt sett varit mycket ovanligt (16). Dessutom är invasiv ventilatorbehandlingen en aggressivare form av behandling, något som kan användas där NIV inte räcker till. Det skulle kunna leda oss att tro att gruppen som behandlades invasivt var sjukare, hade skörare lungor och skulle haft högre odds att drabbas utav barotrauma vilket inte var fallet i den här studien. Resultatet är däremot helt i linje med vad Hamouri et al (24) funnit i den hittills största studien på området. Precis som i denna studie var oddskvoten att drabbas utav barotrauma högre för de patienter som vårdats i NIV än vid invasiv ventilation. Vid invasiv ventilation styr behandlande läkare över respiratorparametrar och kan förhålla sig till de lungprotektiva metoder som rekommenderas utav ARDS network (10). Vid behandling med NIV beror däremot tidalvolymen och transpulmonella tryck i mycket högre grad på patientens eget andningsarbete vilket kan göra det svårare att hålla sig till de tryck som anses säkra.

En annan förklaring kan vara att behandlande läkare beslutat om vårdbegränsningar och på förhand bestämt att invasiv ventilatorbehandling inte ska bedrivas i de fall NIV anses otillräckligt. Bland gruppen NIV-behandlade kan finnas patienter som paradoxalt nog varit sjukare än de som behandlats invasivt. Förekomsten av behandlingsbegränsningar har inte registrerats i den här studien vilket är en begränsning

När det gäller kompositmättet 30-dagarsmortalitet samt behandling i ECMO ger IV en högre oddskvot än NIV, vilket ju inte kan förklaras av behandlingsbegränsningar. En tolkning kan vara att behandlande läkare i tidigt skede beslutat om vårbegränsningar hos patienter vid eventuell försämring men att de i högre utsträckning än förväntat överlevt sjukdomsförloppet.

Resultaten i studien är till viss del motstridiga där barotrauma ger ökade odds för död men invasiv ventilation ger en ökad oddskvot för död och ECMO jämfört med NIV, trots att NIV tvärtemot har en högre oddskvot för just barotrauma än invasiv ventilation. En förklaring kan vara att det sanna resultatet döljer sig i det breda konfidensintervallet, på grund av det betydande överlappet mellan andningsstöd i studiepopulationen.

Slutsats

Barotrauma är en vanlig komplikation hos patienter med Covid-19 som vårdats på IVA. Patienter som enbart behandlats med NIV har högre odds att drabbas utav barotrauma vilket i sig är associerat med längre sjukhusvistelse samt ökad dödlighet. Mer forskning behövs kring barotrauma vid Covid-19 för att kunna förebygga denna allvarliga komplikation.

Referenser

1. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 on 11 March, 2020**, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Hussein Elsaaran, Shamlan AlQinai, Dana AlTarrah, Mahdi Abdulrasoul, Sarah Al-Youha, Sulaiman Almazeedi, Mohannad Al-Haddad, Mohammad H. Jamal, Salman Al-Sabah, **Prevalence and risk factors of barotrauma in Covid-19 patients admitted to an intensive care unit in Kuwait; a retrospective cohort study**, *Annals of Medicine and Surgery*, Volume 63,2021
3. Udi J, Lang CN, Zotzmann V, Krueger K, Fluegler A, Bamberg F, Bode C, Duerschmied D, Wengenmayer T, Staudacher DL. **Incidence of Barotrauma in Patients With COVID-19 Pneumonia During Prolonged Invasive Mechanical Ventilation - A Case-Control Study.** *J Intensive Care Med.* 2021 Apr;36(4):477-483
4. Lemmers DHL, Abu Hilal M, Bnà C, Prezioso C, Cavallo E, Nencini N, Crisci S, Fusina F, Natalini G. **Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty?** *ERJ Open Res.* 2020 Nov 16;6(4):00385-2020
5. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, Thomas KM, Moore WH. **Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation.** *Radiology.* 2020 Nov;297(2):E252-E262
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. **Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.** *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475-481.
7. Slutsky AS, Ranieri VM. **Ventilator-induced lung injury.** *N Engl J Med* 2013; 369: 2126–2136.
8. Ioannidis G, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Lampaki S, Kioumis I, Pitsiou G, Papaiwannou A, Karavergou A, Katsikogiannis N, Sarika E, Tsakiridis K, Korantzis I, Zarogoulidis K, Zarogoulidis P. **Barotrauma and pneumothorax.** *J Thorac Dis* 2015;7(S1):S38-S43.
9. Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Lampaki S, Kioumis I, Pitsiou G, Papaiwannou A, Karavergou A, Kipourou M, Lada M, Organtzis J,

Katsikogiannis N, Tsakiridis K, Zarogoulidis K, Zarogoulidis P. **Pneumomediastinum.** *J Thorac Dis.* 2015 Feb;7(Suppl 1):S44-9

10. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. **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: 1301–1308.
11. A. de Lassence, J.F. Timsit, M. Tafflet, E. Azoulay, S. Jamali, F. Vincent, Y. Cohen, M. Garrouste-Orgeas, C. Alberti, D. Dreyfuss, OUTCOMEREA® Study Group
Pneumothorax in the intensive care unit: incidence, risk factors, and outcome. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 104 (1) (2006 Jan 1), pp. 5-13
12. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. **Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome.** *JAMA.* 1994 Jun 8;271(22):1772-9. PMID: 8196122.
13. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alía I, Brochard L, Stewart T, Benito S, Tobin MJ, Elizalde J, Palizas F, David CM, Pimentel J, González M, Soto L, D'Empaire G, Pelosi P.