



Extracorporeal membrane oxygenation for blastomycosis-related severe ARDS: a new indication as a rescue therapy?

Benjamin E. Steinberg, MD, PhD · Neil M. Goldenberg, MD, PhD ·
John G. Laffey, MD

Received: 25 February 2015 / Accepted: 1 April 2015 / Published online: 16 April 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

The use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adults with severe acute respiratory failure has received increasing attention. In respiratory failure, ECMO offers the theoretical advantages of reducing ventilator-induced lung injury and allowing for lung “rest” as clinicians decrease tidal volumes, ventilation pressures, and the fraction of inspired oxygen. Yet, the critical care community remains in a state of clinical equipoise as to the role of ECMO in the management of these patients. In this issue of the *Journal*, Bednarczyk *et al.* present a case series of four immunocompetent patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) related to blastomycosis infection.¹ This intriguing report calls attention to the potential utility of ECMO as rescue therapy for blastomycosis-associated ARDS. In the greater context, however, it also underscores the paucity of definitive evidence for the use of ECMO in severe ARDS.

In many ways, blastomycosis-induced ARDS is a prototypical disease for the application of ECMO. This rare condition results in mortality as high as 90%, and both

diagnosis and response to antimycotic therapy evolve slowly. As such, patients with this disease could potentially benefit from improved supportive care while awaiting a clinical response to definitive therapy. The case series in this issue of the *Journal* selected four patients with severe ARDS, as defined by the Berlin criteria, whose lungs were mechanically ventilated for hypoxic and/or hypercapnic respiratory failure. Other attempts at optimization had failed in all four patients, including lung protective ventilation, neuromuscular blockade, inhaled nitric oxide (two patients), and prone positioning (one patient). In spite of these interventions, all four patients had profound metabolic acidosis, hypercapnia, and poor hemodynamics requiring vasopressor support. All patients were transferred to the primary site for veno-venous ECMO therapy, with two patients requiring initiation of ECMO at peripheral centres prior to transfer.

The response of the care team in each of these four cases was highly commendable. In spite of the rarity of this disease entity, a diagnosis was made and amphotericin B was started within as little as 12 hr of presentation (and no more than 78 hr). Additionally, ECMO was initiated very early in the disease course in all cases, with mechanical ventilation for only 24–90 hr prior to ECMO initiation. The promptness of management of these patients is likely a significant factor in the remarkable response achieved. All four subjects recovered rapidly from ARDS, and ECMO was discontinued within 28 days (and in as little as seven days).

This impressive case series is sure to provide a useful basis going forward for patients suffering from this rare entity. Indeed, the low incidence of blastomycosis-induced ARDS would likely preclude formal efficacy testing in a randomized trial in this population. One key message from this report is the importance of prompt diagnosis and

B. E. Steinberg, MD, PhD · N. M. Goldenberg, MD, PhD ·
J. G. Laffey, MD (✉)
Department of Anesthesia, Keenan Research Centre for
Biomedical Science, St. Michael's Hospital, University of
Toronto, Toronto, ON, Canada
e-mail: laffeyj@smh.ca

J. G. Laffey, MD
Critical Illness and Injury Research Centre, Keenan Research
Centre for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, Toronto,
ON, Canada

J. G. Laffey, MD
Department of Physiology, and Interdepartmental Division of
Critical Care, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

stratification of patients with this disease. These patients rapidly progressed through evidence-based treatment modalities and then were promptly referred for ECMO at a time when such therapy was most likely to provide an optimal chance for benefit. Of course, the rapidity of assessment and management of these patients raises questions as to the generalizability of the results presented, but certainly such a care pathway represents a goal toward which other centres can strive.

How does the report by Bednarczyk *et al.* fit within the larger clinical context of ECMO use in patients with severe ARDS? In contrast to the relatively uncommon blastomycosis-associated ARDS, the recent focused attention on ECMO in critically ill adults stems largely from a series of papers published in the wake of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic where there was a high index of suspicion for the inciting pathogen. Nevertheless, while insightful and impactful, these studies did not provide definitive evidence regarding which patients – if any – should be managed with ECMO.

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators published an observational study of 68 patients supported by ECMO for either suspected or confirmed H1N1-associated ARDS.² Those receiving ECMO were young with fewer comorbidities compared with a control cohort and had an overall mortality of 21% in the context of severe illness.² The United Kingdom ECMO cohort study showed an approximate 50% reduction in mortality in those referred for ECMO during the same pandemic.³ These studies are in contrast to the conclusion of the France REVA-SRLF H1N1 Registry.⁴ In that study, 103 patients received ECMO, and 52 patients in the cohort were propensity matched to non-ECMO patients. Of the matched patients, the investigators observed no difference in mortality (odds ratio, 1.48; 95% confidence interval [CI], 0.68 to 3.23; $P = 0.32$) when patients with severe ARDS were matched one-to-one. Notably, the 51 ECMO patients who went unmatched tended to be younger with lower PaO₂/F_iO₂ ratios, higher plateau pressures, and reduced mortality as compared with the matched ECMO patients.⁴ These very attributes likely contributed to the difficulty in establishing appropriately matched controls; nevertheless, it renders interpretation of the results more difficult.

Around this same time, the Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR) study, a multicentre randomized controlled trial, enrolled 180 patients from 18–65 yr of age with severe ARDS to compare conventional mechanical ventilation with referral to a single ECMO centre.⁵ Similar to some of the above reports, these investigators showed a significantly higher survival without disability in ECMO vs conventional

management (63 vs 47%, respectively; relative risk, 0.69; 95% CI, 0.05 to 0.97; $P = 0.03$). These results, however, were not without several caveats. In particular, only 75% of those allocated to ECMO actually received the treatment; the control arm did not have a standardized conventional ventilator management protocol in place, and these patients were managed at their original hospital while those allocated to ECMO were transferred to an ECMO treatment centre. Our ability to establish definitive conclusions may be further limited considering that three patients in the control group were lost to follow-up at six months and five patients died before or during transport for ECMO, even though the analysis was appropriately conducted using an intention-to-treat methodology.

Taken together, these studies, while largely encouraging, failed to provide uniformly definitive evidence for the use of ECMO in ARDS, and as such, it remains a rescue therapy in patients poorly responsive to conventional approaches. As a corollary, there are as yet no specific criteria available to guide clinicians as to when to initiate ECMO in severe ARDS. In the wake of these reports, there has been a call, which we echo here, for more data to address the limitations of the currently available studies and to provide the evidence we require to place ECMO within the ARDS management framework. To this end, the Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (clinicaltrials.gov: NCT01470703) study is currently in the recruitment phase. It is a randomized multicentre open-label trial designed to compare 60-day all-cause mortality in patients with severe ARDS treated with rapid initiation (within three to six hours after optimal medical management) of ECMO and very low volume-pressure settings vs standardized low tidal volume ventilation. The study is designed to address some of the limitations and ensuing uncertainty around early work, and we eagerly await the results.

In the interim, case series such as the one in this issue are necessary and clinically informative, especially for relatively rare conditions. Specifically, the report by Bednarczyk *et al.* presents veno-venous ECMO as a potential therapeutic modality when implemented in a timely fashion in patients with blastomycosis-induced respiratory failure. Extracorporeal membrane oxygenation remains an attractive supportive strategy within both this population of patients and those adults with severe ARDS in general. Its role in Canadian intensive care units continues to evolve, and it behoves the critical care community to consider ECMO a part of its armamentarium against severe ARDS. Should it prove to offer clinical benefit for our sickest patients, we will then have to determine the most effective means to implement this resource-intensive therapeutic modality across the country.

L'oxygénation par membrane extracorporelle pour le traitement d'un SDRA grave lié à une blastomycose: une nouvelle indication de l'ECMO comme traitement de sauvetage?

Depuis quelques temps, on observe un intérêt croissant pour l'utilisation de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) chez les adultes en état critique souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë grave. En théorie, lorsqu'il y a insuffisance respiratoire, l'ECMO procure l'avantage de réduire les lésions pulmonaires induites par le ventilateur et de laisser le poumon « se reposer » lorsque le clinicien réduit les volumes courants, les pressions de ventilation et la fraction d'oxygène inspiré. Et pourtant la communauté des soins critiques reste indécise, cliniquement parlant, quant au rôle de l'ECMO dans la prise en charge de tels patients. Dans ce numéro du *Journal*, Bednarczyk et coll. présentent une série de cas de quatre patients immunocompétents et atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) grave lié à une infection de blastomycose.¹ Ce compte-rendu intrigant attire l'attention sur le potentiel de l'ECMO comme traitement de sauvetage lors de SDRA associé à la blastomycose. De manière plus générale, cet article souligne également le manque de données probantes irréfutables concernant l'utilité de l'ECMO en cas de SDRA grave.

À bien des égards, le SDRA induit par la blastomycose constitue une maladie prototypique pour appliquer l'ECMO. Cette maladie grave entraîne une mortalité pouvant atteindre 90 %, et l'évolution du diagnostic aussi bien que de la réaction au traitement antimycosique est lente. Par conséquent, les patients atteints de cette maladie pourraient potentiellement bénéficier de meilleurs soins de soutien en attendant une réaction clinique à un traitement définitif. La série de cas présentée dans ce numéro du *Journal* porte sur quatre patients atteints de SDRA grave, tel que défini selon les critères de Berlin, et dont les poumons ont été ventilés mécaniquement en raison d'une insuffisance respiratoire hypoxique et/ou hypercapnique. D'autres tentatives d'optimisation avaient échoué chez les quatre patients, y compris la ventilation protectrice des poumons, les blocs neuromusculaires, l'inhalation de monoxyde d'azote (chez deux patients), et la position ventrale (un patient). Malgré ces interventions, les quatre

patients ont souffert d'acidose métabolique profonde, d'hypercapnie et de mauvaise hémodynamie, entraînant par conséquent le recours à des vasopresseurs. Tous les patients ont été transférés au site primaire afin de recevoir un traitement par ECMO veino-veineuse, et il a fallu amorcer l'ECMO dans les centres de soins périphériques avant le transfert chez deux patients.

La réaction de l'équipe de soins dans chacun de ces cas était remarquable. Malgré la rareté de cette maladie, un diagnostic a été posé et un traitement à l'amphotéricine B initié dans un laps de temps record (entre 12 et 78 h suivant la présentation). En outre, l'ECMO a été amorcée très tôt dans le cours de la maladie dans tous les cas, et la ventilation mécanique n'a duré que 24 à 90 h avant l'amorce de l'ECMO. La rapidité de prise en charge de ces patients a probablement joué un rôle clé dans la réponse remarquable observée. Les quatre patients se sont tous rétablis rapidement de leur SDRA, et l'ECMO a été interrompue dans les 7 à 28 jours suivants.

Cette série de cas impressionnante constituera indubitablement une base utile à l'avenir pour les patients souffrant de cette maladie rare. En effet, la faible incidence de SDRA induit par la blastomycose exclurait probablement des tests d'efficacité formels si l'on réalisait une étude randomisée auprès de cette population. Un message clé à retenir de ce compte-rendu est l'importance d'un diagnostic rapide et d'une stratification des patients atteints de cette maladie. Ces patients sont rapidement passés des modalités de traitement fondées sur des données probantes à une référence pour un traitement à l'ECMO et ce, au moment opportun pour que ce traitement ait le plus de chances de procurer des bienfaits optimaux. Bien entendu, la rapidité de l'évaluation et de la prise en charge de ces patients soulève plusieurs questions quant à l'applicabilité à la population générale des résultats présentés; ceci étant, un tel cheminement de soins représente certainement un objectif auquel d'autres centres peuvent aspirer.

Dans quelle mesure le compte-rendu de Bednarczyk et coll. s'inscrit-il dans le contexte clinique plus large de l'utilisation de l'ECMO chez les patients atteints de SDRA grave? À l'inverse du SDRA associé à la blastomycose, relativement peu fréquent, l'attention soutenue récemment portée à l'ECMO pour le traitement d'adultes en état critique se fonde en grande partie sur une série d'articles publiés à la suite de l'épidémie d'influenza A (H1N1) de 2009, au cours de laquelle un indice élevé de suspicion du pathogène incitant a été observé. Aussi intéressantes et influentes soient-elles, ces études n'offrent toutefois pas de données probantes irrévocables concernant le type de patients à prendre en charge avec l'ECMO.

Les chercheurs sur l'influenza de l'ANZ ECMO (Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane

Oxygenation) ont publié une étude observationnelle portant sur 68 patients soignés par ECMO pour le traitement d'un SDRA associé au H1N1 suspecté ou confirmé.² Les patients recevant une ECMO étaient jeunes et présentaient moins de comorbidités comparativement au groupe témoin, et leur mortalité globale était de 21 % dans le cas de maladie grave.² Dans une autre étude de cohorte d'ECMO réalisée au Royaume-Uni, on a observé une réduction d'environ 50 % de la mortalité chez les patients référés pour un traitement à l'ECMO pendant la même épidémie.³ Ces études vont à l'encontre de la conclusion du registre français REVA-SRLF H1N1.⁴ Dans cette dernière étude, 103 patients ont reçu un traitement à l'ECMO, et 52 patients de la cohorte ont été appariés selon les scores de propension à des patients ne recevant pas d'ECMO. Parmi les patients appariés, les chercheurs n'ont pas observé de différence en matière de mortalité (rapport de cotes, 1,48; intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,68 à 3,23; $P = 0,32$) lorsque les patients atteints de SDRA grave étaient appariés un à un. Fait intéressant, les 51 patients traités avec ECMO non appariés avaient tendance à être plus jeunes et leurs ratios $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ étaient plus bas, leurs pressions plateau plus élevées, et ils affichaient une mortalité réduite par rapport aux patients appariés traités avec ECMO.⁴ Ces mêmes attributs ont probablement contribué à la difficulté d'établir des témoins correctement appariés; toutefois, cela rend l'interprétation des résultats plus difficile.

À plus ou moins la même époque, l'étude CESAR (Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure), une étude multicentrique randomisée contrôlée, recrutait 180 patients entre 18 et 65 ans et souffrant de SDRA grave afin de comparer la ventilation mécanique conventionnelle à une référence pour traitement à l'ECMO dans un seul centre.⁵ Tout comme dans certaines des études citées ci-dessus, les chercheurs de CESAR ont démontré un taux de survie sans handicap significativement plus élevé lors de l'utilisation d'ECMO par rapport à une prise en charge traditionnelle (63 vs 47 %, respectivement; risque relatif, 0,69; IC 95 %, 0,05 à 0,97; $P = 0,03$). Avec ces résultats viennent toutefois plusieurs mises en garde. En particulier, seuls 75 % des patients assignés à recevoir de l'ECMO ont en fait reçu le traitement; il n'y avait pas de protocole normalisé pour la prise en charge traditionnelle avec ventilateur pour les patients du groupe témoin, et ces patients ont été pris en charge dans leur hôpital original, alors que les patients devant recevoir une ECMO ont été transférés dans un centre offrant le traitement par ECMO. Notre capacité à établir des conclusions irréfutables pourrait être encore plus mise à mal si l'on tient compte du fait que trois patients du groupe témoin n'ont pas participé au suivi à six mois et que cinq patients sont décédés avant ou pendant le transport vers le centre d'ECMO et ce, même si l'analyse a été correctement faite

en se fondant sur une méthodologie d'intention de traitement.

Lorsque prises ensemble, ces études, bien que généralement encourageantes, ne fournissent pas de données suffisamment probantes pour justifier l'utilisation de l'ECMO pour le traitement du SDRA. Ce traitement reste par conséquent un traitement de sauvetage pour les patients ne répondant que mal aux approches traditionnelles. En corollaire, il n'existe à l'heure actuelle aucun critère spécifique sur lequel les cliniciens pourraient s'appuyer pour savoir quand amorcer l'ECMO dans les cas de SDRA grave. Dans le sillage de ces études, nous avons assisté à un appel, auquel nous faisons écho ici, pour récolter davantage de données afin de pallier les limites des études actuellement disponibles et de procurer les données probantes dont nous avons besoin pour ajouter l'ECMO à l'arsenal de prise en charge du SDRA. Afin d'y parvenir, l'étude baptisée Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (No. clinicaltrials.gov : NCT01470703) est en phase de recrutement. Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte et randomisée dont l'objectif est de comparer la mortalité à 60 jours, toutes causes confondues, de patients souffrant de SDRA grave et traités avec l'amorce rapide (dans les trois à six heures après la prise en charge médicale optimale) de l'ECMO et des paramètres de pression volume très bas à une ventilation conventionnelle à volume courant bas. L'étude est conçue de façon à pallier certaines des limites des premiers travaux sur le sujet ainsi que des incertitudes découlant de ces limites, et nous en attendons les résultats avec impatience.

Entretemps, les séries de cas telles que celle présentée dans ce numéro sont nécessaires et utiles d'un point de vue clinique, particulièrement dans les cas de maladies rares. Plus spécifiquement, le rapport de Bednarczyk et coll. présente l'ECMO veino-veineuse comme une modalité de traitement potentielle si elle est amorcée en temps opportun chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire induite par une blastomycose. L'oxygénation par membrane extracorporelle demeure une stratégie de soutien intéressante pour ces patients, mais aussi pour les adultes atteints de SDRA grave en général. Son rôle dans les unités de soins intensifs canadiennes continue d'évoluer, et il incombe à la communauté des soins critiques de considérer l'ECMO comme une partie intégrante de son arsenal thérapeutique pour traiter le SDRA grave. S'il s'avérait que cette modalité offre un avantage clinique à nos patients les plus malades, il nous faudra alors déterminer les façons les plus efficaces de mettre en place cette modalité thérapeutique vorace en ressources partout au pays.

Funding Dr. Laffey is supported by operating grants from the Canadian Institutes of Health Research and Physicians Services

Incorporated and by a Merit award from the Department of Anesthesia at the University of Toronto.

Conflicts of interest None declared.

Financement Les travaux de Dr Laffey sont financés par des subventions de fonctionnement des Instituts de recherche en santé du Canada et de Physicians Services Incorporated ainsi que par un Prix d'excellence du département d'anesthésie de l'Université de Toronto.

Conflit d'intérêt Aucun.

References

1. *Bednarczyk JM, Kethireddy S, White CW, et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for blastomycosis-related acute respiratory distress syndrome: a case series. *Can J Anesth* 2015; 62: this issue; DOI: [10.1007/s12630-015-0378-z](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0378-z).
2. *Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators; Davies A, Jones D, Bailey M, et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; DOI: [10.1001/jama.2009.1535](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535).
3. *Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al.; REVA Research Network.* Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; DOI: [10.1001/jama.2011.1471](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1471).
4. *Pham T, Combes A, Roze H, et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza a(h1n1)-induced acute respiratory distress syndrome a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; DOI: [10.1164/rccm.201205-0815OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0815OC).
5. *Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al.* Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).