

## ECMO in adults: what is its role?

Jeffrey Wassermann MD FRCPC

C. David Mazer MD FRCPC

**I**N this issue of the Journal, Voelckel *et al.*<sup>1</sup> report on two cases of blunt thoracic trauma with severe acute respiratory failure (ARF) in which extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was successfully employed.

In the first case, a 29 yr old man involved in a motor vehicle accident sustained a haemopneumothorax and severe bilateral pulmonary contusions. Within seven hours post injury, his oxygenation had deteriorated ( $\text{PaO}_2=21$  mm Hg;  $\text{FiO}_2$  1.0) and ECMO was subsequently used for support of oxygenation. In the second case, a 12 yr old boy was hit by a falling tree and sustained a pneumothorax and bilateral pulmonary contusions. His oxygenation subsequently deteriorated and a tracheobronchial disruption was ultimately diagnosed. The patient was immediately placed on ECMO for respiratory support as well as to facilitate repair of the tracheobronchial injury. Both patients made full recoveries and left hospital.

The first report of the use of ECMO for ARF was by Hill in 1972.<sup>2</sup> Since that time, numerous studies and case reports<sup>3-8</sup> have been published on its use in patients with severe ARF of various aetiologies including those with trauma related respiratory failure. In these reports, ECMO is variably described using the synonyms Extracorporeal Lung Assist (ECLA or ELA) and/or Extracorporeal Life Support (ECLS), all of which refer to the same process.

The results for ECMO in neonates with ARF have been positive with survival rates as high as 90% in patients with meconium aspiration syndrome. Overall, survival rates in neonates have been approximately 80%.<sup>9</sup> The UK collaborative randomized trial of neonatal ECMO<sup>10</sup> revealed an overall survival of 59%, but when patients with congenital diaphragmatic hernia (a group with a notoriously poor outcome) were excluded, the overall rate increased to 80% also. Therefore, ECMO has become a standard therapy in neonates with severe ARF.

In adults however, results have been variable and much less encouraging. ECMO has been employed

primarily for ARF in patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Several published reports<sup>3-8</sup> including the NIH-sponsored randomized controlled trial of ECMO in adults with ARF<sup>11</sup> have failed to demonstrate a benefit in adults. The NIH study demonstrated survival rates of only 10% in both the ECMO and control groups. Of the 90 patients studied, there were six posttraumatic patients, none of whom survived.

Although there were various case reports of the successful use of ECMO in adult patients over the ensuing years after the NIH trial, a report in 1986 of the use of ECMO solely for  $\text{CO}_2$  removal (extracorporeal  $\text{CO}_2$  removal or ECCO<sub>2</sub>R) revealed promising results (48.8% survival in 43 adults with ARDS) and renewed interest in the use of ECMO for ARF.<sup>12</sup> However, a subsequent randomized trial of ECCO<sub>2</sub>R demonstrated no survival benefit of this therapy.<sup>13</sup>

The therapeutic principle of ECMO is to ensure adequate oxygenation by partially or totally replacing the lungs' function in gas exchange thus allowing minimization of mechanical ventilation and its attendant risks of  $\text{O}_2$  toxicity as well as baro- and volutrauma. This may provide a window to support the lungs' healing process. Generally, it should be remembered that ECMO is an adjunct to oxygenation and ventilation and not a therapy in itself.

The ECMO circuit consists of three main components: pumps, oxygenators, and heat exchangers, but also requires cannulae for vascular access, filters, pressure gauges and in-line oxygen saturation monitors as well as personnel for constant monitoring of the patient and system, a detailed protocol, and an experienced team.

Blood flow can generally be directed in one of two directions: veno-venous or veno-arterial. Venous blood is withdrawn,  $\text{O}_2$  is added and/or  $\text{CO}_2$  is removed, and then reinfused into the patient. ECMO usually provides approximately 30-50% of the cardiac output but in situations of cardiac failure, veno-arterial access can be employed to bypass a larger percent-

From the Department of Anaesthesia, University of Toronto, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario M5B 1W8

Address correspondence to: Dr. Jeffrey Wassermann MD, FRCPC, Department of Anaesthesia, University of Toronto, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario M5B 1W8

age of cardiac output. Mechanical ventilation is usually continued during ECMO but usually at a rate of 4-6 breaths per minute with peak inspiratory pressures of 30-35, FiO<sub>2</sub> 0.5 and PEEP of 10 - 15 to prevent atelectasis and to keep arterial oxygen saturation >80-90%. Dialysis can be added in-line when necessary.

In general, ECMO may be indicated for patients with respiratory failure of a reversible aetiology but of such severity to yield an expected mortality rate of ≥80% (based on physiological variables) and who are not responding to standard medical management (Table). The lack of adherence to standard indications for use in adults is probably one of the explanations for the variability in success among different reports. The timing of ECMO use also seems to be important in determining its success, and may also account for some of the variability in results. Patients in whom ECMO is initiated within five days of mechanical ventilation tend to be most likely to respond, whereas those in whom ECMO is begun after 10 days do very poorly.

Complications of ECMO can be attributed to mechanical and patient related factors. Patient related complications include neurological, renal and hepatic dysfunction, sepsis, haemolysis and bleeding. It is recommended that patients on ECMO be heparinized to an activated clotting time (ACT) of between 120 and 200 sec to avoid clot formation in the oxygenators and this, along with the platelet destruction and activation of the clotting and fibrinolytic system by contact of blood with a foreign surface, account for the high rate of bleeding in patients on ECMO (approximately 68-75%).<sup>3,14</sup>

This high rate of bleeding has been a key concern in the use of ECMO in trauma patients and should, of course, be a major consideration in deciding whether to employ it in a trauma patient with severe ARF. However, it should be noted that ECMO has been used in patients with intracerebral contusions without worsening neurologic function. The use of centrifugal pumps, heparin-bonded circuits,<sup>7,8,15</sup> newer bio-artificial coatings and even of nitric oxide in the oxygenator gas may decrease or alleviate the need for heparin altogether.<sup>16</sup>

As mentioned above, ECMO is not a therapy to treat diseased lungs but a life support system that may allow the lungs time to heal. Ultimately, the ability of the lungs to heal or the avoidance of multiorgan failure determines survival<sup>14</sup> which remains at only 40-50% for patients with ARDS regardless of therapy. Although there are no treatment modalities currently available to speed lung healing, there are several other methods of respiratory support that may be useful in improving ventilation and oxygenation in patients

with severe ARF. These include higher PEEP levels, inhaled nitric oxide, prone positioning, pressure-limited ventilation, permissive hypercapnia, selective lung ventilation, high frequency jet or oscillatory ventilation, and liquid ventilation. Many of these have also not shown a reduction in mortality from ARF or ARDS but are generally less invasive and labour-intensive, and can be performed at most centres.

Voeckel *et al.* do not provide us with full details of ventilation strategies immediately before initiation of ECMO. Certainly their patients had severe thoracic trauma and ARF but we do not know if they exhausted all other modes of ventilatory support first. Therefore, we do not know if their patients might have had equally good outcomes without the use of ECMO.

In summary, ECMO has been shown to reduce mortality in neonates with severe ARF and has become standard therapy in this group of patients. Many adult patients with ARF have also survived after ECMO treatment. However, if ECMO were a drug, the data available to date would not justify regulatory approval for its use in adults. Thus, at present ECMO remains an invasive, expensive, and unproven adjunct to the treatment of adults with severe acute respiratory failure.

TABLE

Possible indications for ECMO in adults:	
1. Severe ARF with expected mortality rate 80% based on physiological variables.	
2. Reversible respiratory failure.	
3. Failure of medical management.	
4. Time on mechanical ventilation < 10 days	
<i>Fast entry criteria (5)</i>	<i>Slow entry criteria (5)</i>
PaO <sub>2</sub> < 50 mm Hg × 2 hr (FiO <sub>2</sub> 1.0) (PEEP ≥ 5)	PaO <sub>2</sub> < 50 × 12 hr (FiO <sub>2</sub> ≥ .6) (PEEP ≥ 5)
	Qs/Qt > 30% (FiO <sub>2</sub> 1.0) (PEEP ≥ 5)
	Compl stat < 30 ml·cmH <sub>2</sub> O <sup>-1</sup>
Contraindications:	
age >65 yr	
mechanical ventilation > 10 days	
irreversible pulmonary disease (eg. fibrosis)	
MSOF	
irreversible brain damage	
chronic disease (malignancy)	

## L'OEC chez les adultes : quel est son rôle?

Dans le présent numéro du Journal, Voelckel *et coll.*<sup>1</sup> citent deux cas de contusion thoracique accompagnée d'une sévère insuffisance respiratoire aiguë (IRA) pour laquelle l'oxygénation extracorporelle (OEC) a été utilisée avec succès.

Dans le premier cas, un homme de 29 ans, impliqué dans un accident d'automobile, a subi un hémopneumothorax et de sévères contusions pulmonaires bilatérales. Pendant les sept premières heures qui ont suivi le traumatisme, son oxygénation s'est détériorée ( $\text{PaO}_2 = 21$  mm Hg;  $\text{FiO}_2$  1,0) et l'OEC a été utilisée par la suite pour soutenir l'oxygénation. Dans le second cas, un garçon de 12 ans a été blessé par la chute d'un arbre et a souffert d'un pneumothorax et de contusions pulmonaires bilatérales. Plus tard, son oxygénation s'est détériorée et on a finalement diagnostiqué une rupture trachéo-bronchique. Le patient a été immédiatement soumis à une OEC autant pour entretenir la respiration que pour faciliter la réparation de la lésion trachéo-bronchique. Les deux patients se sont complètement rétablis et ont quitté l'hôpital.

La première mention de l'usage de l'OEC pour l'IRA a été faite par Hill en 1972.<sup>2</sup> Depuis, de nombreuses études et observations de cas<sup>3-8</sup> ont été publiées concernant son emploi auprès de patients présentant une sévère IRA d'étiologie diverse, y compris l'insuffisance respiratoire liée à un traumatisme. Dans ces articles, l'OEC reçoit des appellations variées à partir de synonymes comme Assistance pulmonaire extracorporelle (APEC) et/ou Maintien extracorporel des fonctions vitales (MEFV), tous se référant au même procédé.

Les résultats de l'usage de l'OEC chez les nouveau-nés ont été positifs puisque le taux de survie est aussi élevé que 90 % chez les bébés qui souffrent du syndrome d'aspiration méconiale. Globalement, le taux de survie chez les nouveau-nés a été d'environ 80 %.<sup>9</sup> Un essai clinique britannique, multicentrique et randomisé<sup>10</sup>, de l'OEC néonatale révèle un taux de survie global de 59 %, mais lorsqu'on exclue les patients qui présentent une hernie diaphragmatique congénitale (un groupe reconnu comme ayant une faible chance de survie), le taux s'élève à 80 %. En conséquence, l'OEC est devenue une thérapie standard chez les nouveau-nés souffrant d'une sévère IRA.

Chez les adultes toutefois, les résultats ont été variables et beaucoup moins encourageants. L'OEC a été

utilisée principalement pour l'IRA chez les patients qui présentaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Plusieurs rapports publiés<sup>3-8</sup>, incluant l'étude clinique randomisée sur l'OEC dans le traitement de l'IRA<sup>11</sup> chez les adultes, commanditée par les NIH (National Institutes of Health), n'ont pu démontrer de bénéfice chez ces patients. L'étude américaine a démontré des taux de survie de 10 % seulement dans les deux groupes, celui de l'OEC et le groupe témoin. Des 90 patients à l'étude, six ont été traités à la suite d'un traumatisme et aucun d'entre eux n'a survécu.

Quoiqu'il y ait eu diverses observations d'utilisation réussie de l'OEC chez des patients adultes dans les années qui ont suivi l'essai de la NIH, un article de 1986 sur l'usage de l'OEC seulement pour l'extraction de  $\text{CO}_2$  (extraction extracorporelle de  $\text{CO}_2$  ou EECCO<sub>2</sub>) révèle des résultats prometteurs (48,8 % de survie chez 43 adultes atteints de SDRA) et renouvelle l'intérêt pour l'usage de l'OEC comme traitement de l'IRA.<sup>12</sup> Toutefois, un essai randomisé d'EECCO<sub>2</sub>, réalisé plus tard, n'a pu démontrer que cette thérapie offrait quelque bénéfice pour la survie.<sup>13</sup>

Le principe thérapeutique de l'OEC est d'assurer une oxygénation adéquate en remplaçant partiellement ou totalement la fonction des poumons dans l'échange gazeux, permettant ainsi de réduire la ventilation artificielle et les risques concomitants d'intoxication à l' $\text{O}_2$  autant que de baro- et de volutraumatisme. Cela peut contribuer à la guérison des poumons. On doit se rappeler que, généralement, l'OEC sert d'auxiliaire à l'oxygénation et à la ventilation et n'est pas une thérapie en elle-même.

Le circuit de l'OEC comprend trois composantes principales : des pompes, des oxygénateurs et des échangeurs de chaleur, mais il nécessite également des canules d'accès vasculaire, des filtres, des jauges de pression et des moniteurs en ligne pour la saturation en oxygène, de même que du personnel qui assure une surveillance constante du patient et du système, un protocole détaillé et une équipe expérimentée.

Généralement, on peut diriger le sang soit en direction veino-veineuse, soit veino-artérielle. Le sang veineux est retiré,  $\text{O}_2$  est ajouté et/ou  $\text{CO}_2$  est éliminé, et est ensuite réinjecté au patient. L'OEC fournit habituellement environ 30-50 % du débit cardiaque, mais dans le cas de défaillance cardiaque, l'accès veino-artériel peut être employé pour la dérivation d'un pourcentage plus élevé du débit cardiaque. En général, la ventilation mécanique continue est d'usage pendant l'OEC et présente un rythme de 4-6 respirations à la minute avec des pressions inspiratoires maximales de 30-35,  $\text{FiO}_2$  0,5 et la pression expiratoire positive (PEP) de 10 - 15 afin d'empêcher l'atélectasie et de

conserver la saturation artérielle en oxygène > 80-90 %. La dialyse peut être ajoutée en ligne au besoin.

Généralement, l'OEC est indiquée pour des patients qui présentent une insuffisance respiratoire d'étiologie réversible, mais d'une sévérité telle qu'on rapporte un taux de mortalité attendu de 80 % (basé sur des variables physiologiques), et qui ne répondent pas au traitement médical standard (Table). L'absence d'adhésion à des indications normalisées pour son usage auprès des adultes constitue probablement une des explications de la variabilité de son succès au travers des différents articles. Le moment choisi pour utiliser l'OEC est aussi déterminant et peut influencer la variabilité des résultats. Les patients soumis à une OEC en deçà de cinq jours après le début de la ventilation mécanique ont beaucoup plus tendance à répondre au traitement, alors que chez ceux où l'OEC débute après 10 jours les résultats sont pauvres.

Les complications de l'OEC peuvent être attribuées à des facteurs mécaniques et des facteurs liés au patient. Les complications reliées au patient sont neurologiques, rénales et hépatiques, la septicémie, l'hémolyse et les saignements. On recommande que les patients placés en OEC reçoivent de l'héparine pendant un temps de coagulation activé (TCA) de 120 à 200 s afin d'éviter la formation de caillot dans les oxygénateurs. Ce qui, avec la destruction des plaquettes et l'activation de la coagulation et du système fibrinolytique par le contact du sang avec une surface étrangère, rend compte du haut taux de saignement chez les patients sous OEC (approximativement 68-75 %).<sup>3,14</sup>

Ces saignements ont été une préoccupation clé lors de l'utilisation de l'OEC chez des patients victimes de traumatisme et ils devraient, bien sûr, faire l'objet d'une considération majeure quand on décide si on emploie l'OEC chez un patient souffrant d'une sévère IRA. Cependant, on doit souligner que l'OEC a été utilisée chez des patients présentant des contusions intracérébrales sans amoindrir la fonction neurologique. L'emploi de pompes centrifuges, de tubulures à héparine greffée,<sup>7,8,15</sup> de nouveaux enrobages bio-artificiels et même d'oxyde nitrique dans le gaz de l'oxygénateur peut diminuer ou soulager tout à fait le besoin d'héparine.

Comme on l'a dit déjà, l'OEC n'est pas une thérapie pour traiter les maladies pulmonaires mais un système qui maintient les fonctions vitales et permet ainsi aux poumons de guérir. Finalement, la possibilité que les poumons se rétablissent et l'évitement de défaillance multiorganique déterminent la survie<sup>14</sup> qui demeure à seulement 40-50 % pour les patients atteints du SDRA, quelle que soit la thérapie. Bien qu'il n'y ait pas de modalités thérapeutiques offertes actuellement pour hâter la guérison des poumons, il y a quelques autres

méthodes d'assistance respiratoire qui peuvent être utiles pour améliorer la ventilation et l'oxygénation chez les patients atteints d'une sévère IRA. Ces méthodes comprennent des niveaux plus élevés de PEP, l'inhalation d'oxyde nitrique, l'installation en décubitus ventral, la ventilation à pression limitée, l'hypercapnie permissive, la ventilation pulmonaire sélective, la ventilation à jet ou oscillatoire et la ventilation liquide. Nombre de ces méthodes n'ont pas non plus montré de réduction de mortalité causée par l'IRA ou le SDRA, mais elles sont généralement moins effractives et exigent moins d'effort tout en étant applicables dans la plupart des centres.

Voeckel *et coll.* ne nous donnent pas beaucoup de détails sur les stratégies de ventilation immédiatement avant le début de l'OEC. Il est certain que leurs patients ont eu un traumatisme thoracique sévère et de l'IRA, mais nous ne savons pas si les chercheurs ont d'abord épuisé tous les autres recours à l'assistance ventilatoire. Nous ne savons donc pas si leurs patients auraient pu connaître une aussi bonne évolution sans l'emploi de l'OEC.

En résumé, on a montré que l'OEC réduit la mortalité chez les nouveau-nés qui présentent une sévère IRA et qu'elle est devenue une thérapie standard pour ce groupe de patients. De nombreux patients adultes souffrant d'IRA ont aussi survécu après un traitement d'OEC. Cependant, si l'OEC était un médicament, les données actuellement disponibles ne justifieraient pas l'approbation de son usage régulier chez les adultes. Ainsi, aujourd'hui, l'OEC demeure un complément effractif, cher et non prouvé, du traitement des adultes qui souffrent d'une sévère insuffisance respiratoire aiguë.

TABLE

Indications possibles de l'OEC chez les adultes

1. IRA sévère et taux de mortalité attendu de 80% basé sur des variables physiologiques.
2. Insuffisance respiratoire réversible.
3. Défaillance du traitement médical.
4. Durée de la ventilation mécanique < 10 jours

*Critères d'inclusion urgente (5)*

PaO<sub>2</sub> < 50 mm Hg × 2 h  
(FiO<sub>2</sub> 1,0)  
(PEP ≥ 5)

*Critères d'inclusion élective (5)*

PaO<sub>2</sub> < 50 × 12 h (FiO<sub>2</sub> ≥ 0,6)  
(PEP ≥ 5)

Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> > 30% (FiO<sub>2</sub> 1,0)  
(PEP ≥ 5)

Compl stat < 30 ml·cmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>

Contre-indications:

âge > 65 ans  
ventilation mécanique > 10 jours  
maladie pulmonaire irréversible (par ex. fibrose)  
DOMS (défaillance organique multisystémique)  
lésion cérébrale irréversible  
maladie chronique (malignité)

## References

- 1 Voelckel W, Wenzel V, Rieger M, Antretter H, Padosch S, Schobersberger W. Temporary extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute traumatic lung injury. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1097-1102.
- 2 Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286: 629-34.
- 3 Anderson HL III, Shapiro MB, Delius RE, Steimle CN, Chapman RA, Bartlett RH. Extracorporeal life support for respiratory failure after multiple trauma. *J Trauma* 1994; 37: 266-74.
- 4 Plotkin JS, Shah JB, Lofland GK, DeWolf AM. Extracorporeal membrane oxygenation in the successful treatment of traumatic adult respiratory distress syndrome: case report and review. *J Trauma* 1994; 37: 127-30.
- 5 Germann P, Ullrich R, Donner A, et al. Extracorporeal lung assist (ELA) in adults: indications and application. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 111: 132-5.
- 6 Lisagor P, Cohen D, McDonnell B, Lawlor D, Moore C. Irreversible shock revisited: Mechanical support of the cardiovascular system: a case report and review. *J Trauma* 1997; 42: 1182-6.
- 7 Perchinsky MJ, Long WB, Hill JG, Parsons JA, Bennett JB. Extracorporeal cardiopulmonary life support with heparin-bonded circuitry in the resuscitation of massively injured trauma patients. *Am J Surg* 1995; 169: 488-91.
- 8 Willms DC, Wachtel TL, Daleiden AL, Dembitsky WP, Schibanoff JM, Gibbons JA. Venovenous extracorporeal life support in traumatic bronchial disruption and adult respiratory distress syndrome using surface-heparinized equipment: case report. *J Trauma* 1994; 36: 252-4.
- 9 Soll RF. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation - a bridging technique. *Lancet* 1996; 348: 70-1.
- 10 UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75-82.
- 11 Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242: 2193-6.
- 12 Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe respiratory failure. *JAMA* 1986; 256: 881-6.
- 13 Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 295-305.
- 14 Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schriener RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 1997; 226: 544-66.
- 15 Fjalldal O, Torfason B, Onundarson PT, et al. Prolonged total extracorporeal lung assistance without systemic heparinization. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 115-20.
- 16 Mellgren K, Friberg LG, Mellgren G, Hedner T, Wennmalm A, Wadenvik H. Nitric oxide in the oxygenator sweep gas reduces platelet activation during experimental perfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1194-8.