

# Bleeding-related conditions and complications in extracorporeal life support

Citation for published version (APA):

Willers, A. (2023). *Bleeding-related conditions and complications in extracorporeal life support*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230525aw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20230525aw](https://doi.org/10.26481/dis.20230525aw)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.





11

Summary | Samenvatting

## **English summary**

In this dissertation, the use of extracorporeal life support (ECLS) is addressed in the context of bleeding complications. Bleeding complications remain the most frequent complications during the use of ECLS. With expanding indications and the growing numbers of patients supported with ECLS, preventing bleeding complications is fundamental. With preventing bleeding complications, mortality, morbidity and health care costs can be minimized as well.

### **Part I            Bleeding complications in extracorporeal life support**

Chapter 2 is a systematic overview of patients with pre-existent hemorrhagic conditions submitted to ECLS. We found 181 patients in total, with 82.3% survival and 26% bleeding complications. Causes of death included mostly multiorgan failure and shock. Only five patients died due to further bleeding. Most complications were found in patients without anticoagulation in the initial period of ECLS. Protocols to control bleeding included damage control surgery, tracheal clamping and stenting. Furthermore, no anticoagulation or anticoagulation free period during ECLS was frequently reported to reduce the risk of further bleeding. With multiple solutions to prevent further bleeding, ECLS could serve as a bridge to hemorrhagic control treatment in pre-existent hemorrhagic conditions in patients.

The overall incidence of bleeding complications varies widely between studies. Also, due to different definitions for bleeding complications, comparing the outcomes and investigating the trends over the years is nearly impossible. In chapter 3 we investigated the trends of bleeding complications in the past twenty years and trends of mortality of patients submitted to ECLS with the use of the ELSO registry. We included 53.664 patients, with almost 20.000 patients submitted to V-V ECLS and 30.000 to V-A ECLS. In the past 20 years, we found a decrease in bleeding complications in both V-V and V-A ECLS, mainly in surgical and cannula-site related bleeding complications. Bleeding complications were associated with a higher mortality, however there was no decreasing trend in mortality found.

### **Part II            Prediction of bleeding complications in extracorporeal life support**

In chapter 4 and 5, the development of prediction models for hemorrhagic complications in patients submitted to V-V and V-A ECLS subsequently is reported. In the prediction model for bleeding complications focused on V-V ECLS patients, the AUC was 0.63. Pre-ECLS arrest, surgical cannulation, lactate, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, ventilation rate, mean airway pressure, pre-ECLS cardiopulmonary bypass or renal

replacement therapy, pre-ECLS surgical interventions, and different types of diagnosis were included in the prediction model. The prediction model for bleeding complications during V-A ECLS yielded 0.66, and included sex, BMI, surgical cannulation, pre-ECLS respiratory and hemodynamic variables, pre-ECLS support and interventions and different type of diagnosis as predictive factors. Further research may improve the model by identifying and adding other important predictors such as anticoagulation management and laboratory values. External validation is needed to implement the model in clinical settings; however, the model might already be used for research purposes and crude estimates in bleeding risk.

### **Part III      Developments in extracorporeal life support and applicability of extracorporeal life support in trauma settings.**

In chapter 6 we investigate the developments and trends of anticoagulation management and coatings of ECLS circuit to reduce bleeding complications. The interaction between the human body, blood and artificial materials can be reduced with anticoagulation agents, biomimetic and biopassive surfaces. The goal is to find the balance between clotting and bleeding risks. In the future, endothelialization of the ECLS circuits and the use of bio-compatible materials could eliminate the need for systemic anticoagulation, but intense efforts are still required to fulfill this purpose.

Chapter 7 assesses the main complications in the high-risk subgroup of trauma patients submitted to ECLS. We found a high rate of complications of 80%. Renal complications were the most frequent complications and were reported in 44%, followed by hemorrhagic complications and ECLS mechanical failure (both 30%). The analysis showed a high survival of ECLS of 70.3% and 60.6% of hospital survival.

Chapter 8 presents the possibilities of ECLS in thoracic emergency situations. It presents the type of injuries that have been successfully supported by ECLS. This includes tracheobronchial emergencies, blunt and penetrating chest injuries, aortic injuries, cardiac trauma and cardiac arrests, multiple trauma injuries, blast and burn injuries and combat injuries. It elaborates on this wide variety of circumstances where ECLS could be of great value, where previously ECLS was not even considered.

In conclusion, this thesis presents investigations in bleeding complications during ECLS with possible solutions and trends over the years. Thereafter, the development and internal validation of two prediction models for bleeding complications in V-V

and V-A ECLS are presented. Further, we elaborate on the progress of anticoagulation managements and circuit coating development. Lastly, we report the analysis of the trends of complications in a high-risk trauma patient and present a wide variety of different type of high-risk injuries that could benefit from ECLS.

Further studies are warranted to improve in the prediction of bleeding complications and to find the perfect balance between coagulation and bleeding tendencies with further development of anticoagulation management and circuit materials and coatings.

## Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift wordt onderzoek gepresenteerd met de focus op bloedingscomplicaties tijdens het gebruik van een artificiële hart-long-machine; extracorporele life support (ECLS).

Bloedingscomplicaties blijven de meest voorkomende complicaties tijdens het gebruik van ECLS. Met toenemende indicaties en het groeiende aantal patiënten dat wordt ondersteund met ECLS, is het voorkomen van bloedingscomplicaties van fundamenteel belang. Door bloedingscomplicaties te voorkomen, kunnen ook mortaliteit, morbiditeit en gezondheidszorgkosten worden geminimaliseerd.

### Sectie I      **Bloedings complicaties in extracorporele life support**

Hoofdstuk 2 presenteert een systematisch onderzoek van patiënten met pre-existente bloedingen, die werden ondersteund door ECLS. We vonden in totaal 181 patiënten, met 82,3% overleving en 26% bloedingscomplicaties. Doodsoorzaken waren voornamelijk multi-organafalen en shock. Slechts vijf patiënten stierven ten gevolge van verdere bloedingen. De meeste complicaties werden gevonden bij patiënten zonder antistolling in de beginperiode van ECLS. Protocollen om bloedingen onder controle te houden waren onder meer spoedoperaties, tracheale afklemming en stentplaatsing. Daarnaast werd geen antistolling of een antistollingsvrije periode tijdens ECLS gemeld als optie om het risico op verdere bloedingen te verminderen. Met verschillende opties om verdere bloedingen te voorkomen, zou ECLS kunnen dienen als een overbrugging naar de behandeling van hemorragische controle bij reeds bestaande bloedingen bij patiënten.

De totale incidentie van bloedingscomplicaties varieert sterk tussen gepubliceerde studies. Ook vanwege verschillende definities voor bloedingscomplicaties is het bijna onmogelijk om de uitkomsten van studies te vergelijken en de trends door de jaren heen te onderzoeken. In hoofdstuk 3 onderzochten we de trends van bloedingscomplicaties in de afgelopen twintig jaar en trends in sterfte van patiënten die werden ingediend bij ECLS met behulp van de ELSO-registratie. We includeerden 53.664 patiënten, van wie bijna 20.000 patiënten werden ondersteund door veno-veneus (V-V) ECLS en 30.000 door veno-arterieel (V-A) ECLS. In de afgelopen 20 jaar vonden we een afname van bloedingscomplicaties in zowel V-V als V-A ECLS, voornamelijk in chirurgische en canule-gerelateerde bloedingscomplicaties. Bloedingscomplicaties waren geassocieerd met een hogere sterfte, maar er werd geen dalende trend in sterfte gevonden.

## **Sectie II Voorspelling van bloedingscomplicaties in extracorporele life support**

In hoofdstuk 4 en 5 wordt de ontwikkeling van voorspellingsmodellen voor bloedingen bij patiënten die worden ondersteund door V-V en V-A ECLS vervolgens beschreven. In het voorspellingsmodel voor bloedingscomplicaties gericht op V-V ECLS-patiënten was de AUC 0,63. Een hartstilstand vóór ECLS, chirurgische canulatie, verhoogd lactaat, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, ventilatiesnelheid, gemiddelde luchtdruk, pre-ECLS cardiopulmonale bypass of niervervangende therapie, chirurgische ingrepen vóór de start van ECLS en verschillende soorten diagnoses werden opgenomen in het voorspellingsmodel. Het voorspellingsmodel voor bloedingscomplicaties tijdens V-A ECLS leverde een AUC van 0,66 op en voorspellingsfactoren waren; geslacht, BMI, chirurgische canulatie, pre-ECLS respiratoire en hemodynamische variabelen, pre-ECLS-ondersteuning en interventies en verschillende soorten diagnoses als voorspellende factoren. Verder onderzoek kan het model verbeteren door andere belangrijke voorspellers te identificeren en toe te voegen, zoals antistollingsbehandeling en laboratoriumwaarden. Externe validatie is nodig om het model in de kliniek te implementeren; het model kan al wel worden gebruikt voor onderzoeksdoeleinden en ruwe schattingen van het bloedingsrisico.

## **Sectie III Ontwikkelingen in extracorporele life support en toepasbaarheid van extracorporele life support in trauma settings**

In hoofdstuk 6 onderzoeken we de ontwikkelingen van antistollingsbehandeling en coatings van het ECLS-circuit om bloedingscomplicaties te verminderen. De interactie tussen het menselijk lichaam, bloed en kunstmatige materialen kan worden verminderd met antistollingsmiddelen, biomimetische en biopassieve oppervlakken. Het doel is om de balans te vinden tussen stollings- en bloedingsrisico's. In de toekomst zou endothelialisatie van de ECLS-circuits en het gebruik van biocompatibele materialen de noodzaak van systemische antistolling kunnen elimineren, maar er zijn nog steeds intense inspanningen nodig om dit doel te bereiken.

Hoofdstuk 7 bestudeert de belangrijkste complicaties in de hoog-risico subgroep van traumapatiënten die aan ECLS werden onderworpen. We vonden een hoog percentage complicaties van 80%. Nierproblemen waren de meest voorkomende complicaties en werden gemeld bij 44%, gevolgd door bloedingscomplicaties en mechanisch falen van de ECLS (beide 30%). De analyse



toonde een hoge overleving van ECLS van 70,3% en een ziekenhuisoverleving van 60,6%.

Hoofdstuk 8 presenteert de mogelijkheden van ECLS in thoracale noodsituaties. In dit hoofdstuk worden de type letsels behandeld waarbij ECLS mogelijk kan ondersteunen indien conventionele behandeling onvoldoende blijkt. Deze letsels zijn onder andere; tracheobronchiale letsels, stompe en doordringende borstletsels, aortaletsels, hartkneuzingen en hartstilstand, meervoudig traumaletsel, ontploffings-, brand- en gevechtsverwondingen. Dit hoofdstuk gaat dieper in op deze verschillende omstandigheden waarin ECLS van grote waarde zou kunnen zijn, waar dit voorheen vaak niet werd overwogen.

Concluderend presenteert dit proefschrift onderzoeken naar bloedingscomplicaties tijdens ECLS met mogelijke oplossingen en trends door de jaren heen. Daarna worden de ontwikkeling en interne validatie van twee voorspellingsmodellen voor bloedingscomplicaties in V-V en V-A ECLS gepresenteerd. Verder gaan we dieper in op de voortgang van antistollingsbehandelingen en de ontwikkeling van circuitcoating. Ten slotte rapporteren we de analyse van de trends van complicaties bij hoog risico trauma patiënten.

Verdere studies zijn nodig om de voorspelling van bloedingscomplicaties te verbeteren en om de perfecte balans te vinden tussen coagulatie en bloedingsneigingen met verdere ontwikkeling van antistollingsbeheer en circuitmaterialen en coatings.