

Blood-contacting biomaterials for critical clinical applications

Citation for published version (APA):

Stevens, K. N. J. (2011). *Blood-contacting biomaterials for critical clinical applications*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20111215ks>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20111215ks](https://doi.org/10.26481/dis.20111215ks)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

A monochromatic, high-contrast photograph of a dense thicket of reeds and grasses. The image is filled with various textures and shapes, including long, thin blades of grass, some curved and some straight, and several small, rounded, light-colored objects that appear to be seed heads or buds. The overall composition is abstract and organic, with a strong sense of depth and texture. The word "Summary" is centered in the middle of the image in a bold, black, sans-serif font.

Summary

Patient management during (cardiovascular) surgery and in the intensive care setting typically involves artificial materials which come into close contact with the patient's blood. Some well-known examples are heart-lung machines, catheters, stents and vascular prostheses. Despite the indispensable treatment opportunities offered by these artificial materials, their use is associated with an increased risk for thrombosis and infection. Blood contact with an artificial surface can activate the blood coagulation system, and penetration of the skin barrier can facilitate entry of bacteria into the bloodstream. This thesis focused on coatings designed to lower the risks of material-induced blood clot formation and bloodstream infection, with particular emphasis on the blood compatibility of these coating materials.

Several coating strategies have been developed to improve blood-material contact with respect to thrombus formation. As a result, a number of so-called 'blood compatible' coatings are nowadays clinically available for medical devices used in contact with flowing blood. Perhaps the most challenging application in which such coatings are used is the heart-lung machine, which can take over a patient's heart and pulmonary function for hours to days, or even weeks. Throughout **Chapter 2**, two different sets of coated tubing circuitry for heart-lung machines were subjected to relatively long (5 hours) blood circulation times *in vitro*, together with uncoated tubing material as a control material. One set of tubing circuitry was coated with the anticoagulant drug heparin, the other set was coated with PMEA. Differences between the tubing materials only appeared after long blood circulation times and were most pronounced for platelet counts. In this respect, whole blood circulated in PMEA-coated tubing displayed a drop in platelet counts after 5 hours of circulation, while in the other tubings platelet counts remained fairly constant. Furthermore, static thrombin generation experiments with blood plasma showed that the blood coagulation system became activated on uncoated control and PMEA-coated surfaces between 30-40 min of contact, while on heparin-coated surfaces coagulation was activated only after 60 min of contact. Another observation was that, throughout the blood circulation experiment, parameters indicative of hemolysis, platelet activation, leukocyte activation and complement activation all showed increasing trends. This suggests that none of the materials tested could completely prevent the procoagulant and inflammatory effects of blood-material interaction. In a clinical setting, failure to completely prevent procoagulant and inflammatory blood-material interactions could eventually lead to thrombotic and inflammatory complications. Thus there still seems to be room for improvement of blood compatible coatings.

Another potential field for the application of blood compatible coatings is central venous catheterization. Next to thrombotic complications, the presence of clot material on a surface also facilitates bacterial colonization and, as a consequence, bloodstream infection. On a global scale, CVC-related

bloodstream infections cause a huge medical and economical burden each year, despite numerous efforts for prevention. Silver nanoparticles are a new type of silver, particularly of interest because of their strong antimicrobial properties. When used in a surface coating, they can function as a source for long-term elution of antimicrobial silver ions, and, as such, make a surface more resistant to bacterial colonization. However, during use of such coatings on a blood-contacting surface, potential formation of a blood clot could impede antimicrobial properties by creating a favourable environment for bacteria. So far, the blood compatibility of silver nanoparticle coatings has not been investigated. The potential application of antimicrobial silver nanoparticle coatings on CVCs, thus prompted us to investigate their blood compatibility (**Chapter 3 & 4**). According to our data presented in **Chapter 3**, silver nanoparticle coatings can activate the blood coagulation system and blood platelets. Additional titration experiments, with silver ion concentrations in the range eluted by the silver nanoparticle coatings, could not completely explain the abovementioned effects, suggesting that the procoagulant and platelet activating effects were mediated, at least partly, by a contact-dependent mechanism. Interestingly, experiments with a silver-bromide nanoparticle coating in **Chapter 4** showed platelet activating effects, but not procoagulatory effects of the silver-bromide nanoparticle coating. This is in contrast with **Chapter 3**, in which we found a seemingly dose-dependent procoagulatory effect of silver nanoparticles in the coatings. Possibly, the biological properties of silver nanoparticles are related to their source, in which mode of synthesis, surface charge, physical structure, and probably also other factors might play a role.

In an attempt to exploit the antimicrobial properties of silver nanoparticles, and meanwhile covering the risk for procoagulant action of silver nanoparticles, we constructed a set of coatings that contained both silver nanoparticles and the anticoagulant drug heparin (**Chapter 5**). Presence of both these substances in the coating was confirmed by XPS. The coating formulations with combined presence of silver nanoparticles and heparin displayed strong antimicrobial properties. Surprisingly, adhesion of bacteria seemed also lower on coatings with only heparin, thus without the presence of silver nanoparticles, suggesting that heparin coatings might not only be beneficial with respect to blood compatibility, but also for the prevention of catheter-related infections. Blood compatibility of the coatings was investigated with blood plasma from both healthy volunteer donors and patients with a haematological malignancy. This latter group is an important subset of the patients receiving a CVC. Due to their underlying disease and their medication, their hemostatic system is disturbed which can make them prone to either thrombotic or bleeding complications. Experiments with blood plasma from healthy volunteer donors and with blood plasma from hematologic patients did not show a procoagulant effect of silver nanoparticle coatings without heparin. These findings further

support the suggestion that biological properties of silver nanoparticles might differ related to their source. Furthermore, in the abovementioned experiments blood coagulation was completely prevented for coatings with both silver nanoparticles and heparin. This indicated that the anticoagulant action of heparin was not abolished by presence of silver nanoparticles. In the future, coatings that combine antimicrobial and antithrombotic properties, such as the coatings investigated in **Chapter 5**, might lead to better prevention of catheter-related thrombosis and infection.



Samenvatting

Bij de behandeling van patiënten tijdens (cardiovasculaire) chirurgie en op de intensive care afdeling worden vaak kunststof materialen gebruikt die in nauw contact komen met de bloedstroom van de patiënt. Enkele bekende voorbeelden zijn hart-longmachines, katheters, stents en vasculaire prothesen. Ondanks de onmisbare behandelingsmogelijkheden die deze kunststof materialen bieden gaat hun gebruik gepaard met een verhoogd risico op trombose en infectie. Contact tussen bloed en een kunststof, lichaamsvreemd oppervlak kan immers het stollingssysteem activeren en penetratie van de huidbarrière kan transfer van bacteriën naar de bloedstroom vergemakkelijken. Deze thesis richt zich op coatings die ontworpen zijn om de risico's op materiaalgeïnduceerde bloedstolling en bloedstroominfecties te verminderen, met bijzondere aandacht voor de bloedcompatibiliteit van deze coatings.

Verschillende manieren van coaten zijn ontwikkeld om bloed-materiaal contact te verbeteren. Dit heeft ertoe geleid dat vandaag de dag een aantal zogenoemde 'bloedcompatibele' coatings beschikbaar zijn voor medische materialen die tijdens hun gebruik in nauw contact komen met de bloedbaan. Misschien is de meest uitdagende toepassing waarin zulke coatings gebruikt worden wel de hart-long machine. Dit toestel kan de hart- en longfunctie van een patiënt overnemen gedurende uren tot dagen, of zelfs weken. In **Hoofdstuk 2** werden twee verschillende sets gecoate buizen voor hart-long machines *in vitro* onderworpen aan relatief langdurig (5 uur) contact met stromend bloed, samen met niet-gecoate buizen als controlemateriaal. Eén set buizen was gecoat met het antistollingsmiddel heparine, de andere set met PMEA. Verschillen tussen de buizen verschenen slechts na langdurig contact met stromend bloed en waren het meest uitgesproken wat betreft de plaatjestellingen. Zo trad er in bloed dat stroomde doorheen PMEA-gecoate buizen een daling op in de plaatjestellingen na 5 uur, terwijl in bloed dat stroomde door heparine-gecoate en niet-gecoate buizen de plaatjestellingen constant bleven gedurende het experiment. Verder toonden statische trombine generatie experimenten met bloedplasma aan dat stolling geactiveerd werd op niet-gecoate en PMEA-gecoate oppervlakken na 30-40 min contact, terwijl dit op heparine-gecoate oppervlakken pas na 60 min contact optrad. Een andere observatie was dat, gedurende het bloedcirculatie experiment, parameters voor hemolyse, plaatjesactivatie, leukocytactivatie en complement activatie allemaal stijgende trends vertoonden. Dit suggereert dat geen van de geteste materialen de klontervormende en inflammatoire effecten van bloed-materiaal contact compleet kan voorkomen. In de klinische praktijk zou onvolledige preventie van klontervormende en inflammatoire bloed-materiaal interacties uiteindelijk kunnen leiden tot trombotische en inflammatoire complicaties. Er lijkt dus nog steeds ruimte voor verbetering van bloedcompatibele coatings.

Een ander potentieel veld waarin bloedcompatibele coatings kunnen toegepast worden is de centraal veneuze katheterisatie. Naast trombose kan de

aanwezigheid van een bloedklonter op een oppervlak ook kolonisatie door bacteriën vergemakkelijken, en bijgevolg bloedstroominfecties. Op wereldschaal veroorzaken centraal veneuze kathetergerelateerde bloedstroominfecties jaarlijks een enorme medische en economische last, ondanks aanzienlijke inspanningen ter preventie. Zilver nanodeeltjes vormen een nieuw type zilver dat in het bijzonder interessant is vanwege zijn sterke antimicrobiële eigenschappen. Bij gebruik in een coating kunnen ze functioneren als een bron voor langdurige afgifte van antimicrobiële zilverionen, en zo een oppervlak meer resistent maken tegen kolonisatie door bacteriën. Echter, bij gebruik van zulke coatings op bloedcontacterende oppervlakken, zou mogelijke vorming van stolsels de antimicrobiële eigenschappen kunnen belemmeren door een gewenste omgeving voor bacteriën te creëren. Tot nog toe is de bloedcompatibiliteit van nanozilver coatings niet onderzocht. Het potentieel van nanozilver coatings voor gebruik op centraal veneuze catheters, stimuleerde ons dus om hun bloedcompatibiliteit te onderzoeken (**Hoofdstuk 3 & 4**). Volgens onze data gepresenteerd in **Hoofdstuk 3**, kunnen nanozilver coatings het stollingssysteem en bloedplaatjes activeren. Bijkomstige titratie-experimenten, met concentraties zilverionen in de range afgegeven door de nanozilver coatings, konden geen volledige verklaring geven voor de eerder genoemde effecten, wat suggereert dat de klontervormende en plaatjesactiverende effecten, tenminste gedeeltelijk, veroorzaakt werden door een contactafhankelijk mechanisme. Een interessante bevinding in **Hoofdstuk 4** was dat experimenten met een zilverbromide nanodeeltjes coating wel plaatjesactiverende effecten aantoonde van zilverbromide nanodeeltjes, maar geen klontervormende effecten. Dit is in tegenstelling met **Hoofdstuk 3**, waarin we een schijnbaar dosisafhankelijk trombopeen effect terugvonden uitgeoefend door nanozilver in de coatings. Mogelijk zijn de biologische eigenschappen van nanozilver gerelateerd aan hun bron van herkomst, waarbij productiemethode, oppervlaktelading, fysieke structuur, en waarschijnlijk ook andere factoren een rol zouden kunnen spelen.

In een poging om de antimicrobiële eigenschappen van nanozilver te gebruiken, en tegelijk het risico op stolling van nanozilver aan te pakken, hebben we een set coatings gemaakt waarin zowel nanozilver als het antistollingsmiddel heparine aanwezig zijn (**Hoofdstuk 5**). Aanwezigheid van beide stoffen in de coating werd bevestigd door XPS. De coatings waarin zowel nanozilver als heparine aanwezig is, bleken sterke antimicrobiële eigenschappen te vertonen. Verrassend genoeg leek aanhechting van bacteriën ook verminderd te zijn op coatings met alleen heparine, dus zonder aanwezigheid van nanozilver. Dit laatste suggereert dat heparine-coatings niet enkel voordelig zijn inzake bloedcompatibiliteit, maar ook voor de preventie van kathetergerelateerde infecties. De bloedcompatibiliteit van de coatings werd onderzocht met bloedplasma van zowel gezonde vrijwillige donors als patiënten met een hematologische maligniteit. Deze laatste groep vormt een belangrijk deel van de

patiënten die een centraal veneuze catheter ontvangen. Vanwege hun onderliggende ziekte en hun medicatie is hun bloedstollingsysteem verstoord, wat hen vatbaar kan maken voor trombotische of bloedingcomplicaties. Experimenten met bloedplasma van gezonde vrijwillige donors en met bloedplasma van hematologische patiënten toonden geen trombogene effect aan van nanozilver coatings zonder heparine. Deze bevindingen ondersteunen verder de suggestie dat biologische eigenschappen van zilver nanodeeltjes zouden kunnen verschillen op basis van hun herkomst. In bovengenoemde experimenten werd stolling volledig voorkomen door coatings waarin zowel nanozilver als heparine aanwezig waren. Dit toont aan dat de antistollende werking van heparine niet teniet gedaan wordt door aanwezigheid van de zilver nanodeeltjes. In de toekomst kunnen coatings die antimicrobiële eigenschappen en antitrombotische eigenschappen combineren, zoals de coatings onderzocht in **Hoofdstuk 5**, leiden tot betere preventie van kathetergerelateerde trombose en infectie.