

PRO-CON

Let's cultivate our 'V.O.C. mentality'* in the renaissance of ECMO!

D.W. Donker

Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, the Netherlands

Correspondence

D.W. Donker – email: d.w.donker@umcutrecht.nl

Keywords - ECMO, regionalisation, acute respiratory failure, university hospital, indications, costs

In the 1970s, a handful of medical pioneers brought extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) into clinical practice for acute, severe and otherwise refractory respiratory failure.^{1,2} Their achievements constitute the classical antiquity of extracorporeal support and saved the lives of numerous neonates and young children around the world.³ The momentum deduced from these early years inspired adult ECMO trials in relatively inexperienced centres, which revealed medieval complications and ultimately yielded catastrophic results.⁴⁻⁶ For many decades, it seemed clear that despite the breakthrough of neonatal and paediatric ECMO, adult applications would share a common destiny with the Roman empire. In this context, the acronym of the first rather positive ECMO trial using modern extracorporeal techniques, CESAR, is more than suitable.⁷ Notably, CESAR did not conclusively show that ECMO is superior to protocolised state-of-the-art mechanical ventilation and ICU management. So far, experts have solely agreed upon the benefits that CESAR demonstrated by transferring potential ECMO candidates to an ECMO capable university hospital.⁸ Since 2009, many intensivists might think that the use of ECMO should rather be limited to influenza-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) or a future pandemic. Certainly, a few reports have suggested that H1N1-associated ARDS carries a favourable outcome when managed by ECMO as a rescue therapy.⁹⁻¹² Yet, there is only limited evidence that supports this notion. Strikingly, a propensity score-matched analysis showed that patients with influenza H1N1-associated ARDS had similar mortality rates when supported by ECMO versus mechanical ventilation.¹³ Nevertheless, the H1N1 pandemic has clearly created a great momentum for modern extracorporeal support techniques in general, while CESAR has announced the renaissance of ECMO.^{7,14} As a consequence, many low-volume centres around

the world, including a few in the Netherlands, are currently applying extracorporeal respiratory support as an extension of their clinical armamentarium.¹⁵ It is evident that these centres will never be able to treat sufficient cases in order to reach internationally recognised quality standards.^{3,15} Moreover, there is incomplete evidence to support a widespread use of intermediate- and low-flow 'off the shelf' extracorporeal devices for respiratory support. Therefore, we should continue to critically analyse current knowledge and strive for optimal care considering the technical and medical complexity, as well as the inherent high risks and costs. Innovative concepts await thorough evaluation,^{14,16} and novel insights will likely be distilled from ongoing trials, i.e., EOLIA (NCT01470703)¹⁷ and SUPERNOVA.¹⁸ Hitherto, significant ECMO successes have only been booked in centres with renowned expertise, not in inexperienced hospitals that run the risk of medieval ECMO complications.^{4,6} Thus, we have to centralise and restrict all ECMO activities to a few dedicated university hospitals, in which ECMO is performed by an experienced senior team as daily clinical practice and embedded in a heart and lung transplant program.¹⁵ Meanwhile, we should cherish the sentiments of classical medical pioneering in this renaissance of ECMO and cultivate our 'VOC mentality', i.e., comply to international standards, continue to organise 'hub-spoke' ECMO networks which allow mutual reflection on individualised patient selection, up-to-date daily management and training, off-centre initiation as well as transport to the designated referral centres.^{3,15,19,20} If we succeed in agreeing on the key elements of a national ECMO program as recently outlined,¹⁵ we can all be confident that our patients will maximally benefit from a durable modernism of extracorporeal support, yet to come: SurVive l'ECMO!

* Jan Peter Balkenende, Prime Minister of the Netherlands (2002-2010), 2006. VOC stands for 'Vereenigde Oostindische Compagnie', the Dutch East India Company, a successful Dutch trading organisation in the Golden Age.

References

- 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.
- Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1976;22:80-93.
- ELSO Extracorporeal Life Support Registry Report (International Summary). Available at <http://www.else.med.umich.edu>. [Accessed 2014 Oct 22]
- 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.
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):295-305.
- Bartlett RH, Combes A, Peek GJ. Extracorporeal life support. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:992.
- 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; 374: 1351-63.
- Dembinski R, Kuhlen R. Extracorporeal gas exchange in acute lung injury: step by step towards expanded indications? *Crit Care.* 2010;14:116.
- Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2009;302:1888-95.
- Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1899-905.

- Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med.* 2011;11:2.
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011;306:1659-68.
- Pham T, Combes A, Rozé H, et al. REVA Research Network. 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;187:276-85.
- MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med.* 2012;38:210-20.
- Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. International ECMO Network (ECMONet). Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:488-96.
- Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprojective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:141-7.
- ClinicalTrials.gov at <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01470703> EOLIA: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. [Accessed 2014 Oct 22]
- ESICM trials group available at <http://www.esicm.org/research/trials-group/supernova>. SUPERNOVA: A Strategy of UltraProtective lung ventilation With Extracorporeal CO2 Removal for New-Onset moderate to severe ARDS. [Accessed 2014 Oct 22]
- Delnoij T, Veldhuijzen G, Strauch U, et al. Mobile respiratory rescue support by off-centre initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion.* 2014 Jun 25.
- Reis Miranda D, van Thiel R, Meeder H, Gommers D. Pushing out the frontiers: single centre experience in 100 patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Neth J Crit Care.* 2014;18:10-5.



Verkorte productinformatie Dificlir® 200 mg
 ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). **Samenstelling:** elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine. **Farmacotherapeutische groep:** Antidiarreamiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectiemiddelen, antibiotica, ATC-code: A07AA12. **Therapeutische indicatie:** Behandeling van Clostridium difficile-infecties (CDI), ook wel C. difficile-geassocieerde diarree (CDAD) bij volwassenen. Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen. **Dosering en wijze van toediening:** Dosering voor volwassenen en ouderen (≥ 65 jaar) is 200 mg (één tablet) tweemaal daags (om de 12 uur), oraal, gedurende 10 dagen. Dificlir kan met of zonder voedsel worden ingenomen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige angio-oedeem zijn gerapporteerd. Indien er een ernstige allergische reactie met Dificlir optreedt dient het gebruik gestaakt te worden en passende maatregelen te worden genomen. Sommige patiënten met overgevoeligheidsreacties hebben een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende macrolidallergie. Dificlir dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, matig tot ernstig verminderde leverfunctie, pseudomembraneuze colitis, inflammatoire darmziekte en fulminante of levensbedreigende CDI. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Dificlir te vermijden tijdens de zwangerschap. Ondanks dat er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht, kan een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Dificlir moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld (zie volledige SPc). **Interacties:** Gelijktijdige toediening van potente P-gp-remmers waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron wordt niet aanbevolen. Dificlir is mogelijk een milde tot matige remmer van intestinaal P-gp. **Bijwerkingen:** Vaak: misselijkheid, braken, obstipatie. Soms: huiduitslag, pruritus, verminderde eetlust, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, opgezette buik, flatulentie, droge mond, verhoogd alanine-aminotransferase. Frequentie niet bekend: Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu). Dificlir is uitsluitend verkrijgbaar op recept. Volledige productinformatie op www.astellas.nl Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Tel: 071-5455854 SPc 26 juni 2014 14-DIF-010

Referentie:1. DIFICLIR samenvatting van de Productkenmerken, juni 2014. **2.** www.swab.nl



Verkorte productinformatie Mycamine® 50 mg/100 mg (gebaseerd op SmPC van 18 december 2013) **Samenstelling:** Mycamine® 50 mg/100 mg poeder voor oplossing voor infusie (in natriumvorm). De toe te dienen hoeveelheid na reconstitutie is 10 mg/ml en 20 mg/ml, resp. (in natriumvorm). **Farmacotherapeutische groep:** Overige antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX05. **Therapeutische indicaties: Volwassenen, adolescenten ≥ 16 jaar en ouderen:** Behandeling van invasieve candidiasis. Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is. Prophylaxe van Candida-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/µl) lijden gedurende 10 dagen of langer. **Kinden (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:** Behandeling van invasieve candidiasis; Prophylaxe van Candida-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/µl) gedurende 10 dagen of langer. Bij de beslissing Mycamine te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van leverfunctiestoornissen. Mycamine dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van invasieve candidiasis: 100 mg/dag bij lichaamsgewicht > 40 kg, 2 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht > 40 kg. Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kweken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht < 40 kg. Behandeling van oesofageale candidiasis: 150 mg/dag lichaamsgewicht > 40 kg, 3 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. Prophylaxe van Candida-infectie: 50 mg/dag bij lichaamsgewicht > 40 kg, 1 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van micalungine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere echinocandinen of voor één van de hulpstoffen. Zie de volledige SmPC. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Hepatische effecten:** De ontwikkeling van foci van veranderende hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren werd bij ratten waargenomen na een behandelperiode van 3 maanden of langer. De veronderstelde drempelwaarde voor tumortontwikkeling bij ratten ligt ongeveer in het bereik van de klinische blootstelling. De relevantie van deze bevindingen voor het therapeutisch gebruik bij patiënten kan niet worden uitgesloten. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met micalungine. Om het risico op adaptieve regeneratie en mogelijk daaropvolgende leverfunctiestoornissen te minimaliseren, wordt vroegtijdig staken aanbevolen indien significante en persisterende verhoging van ALT/AST optreedt. De micalungine behandeling dient uitgevoerd te worden na een zorgvuldige bepaling van risico's en voordelen met name bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of chronische leverziekten die preneoplasische aandoeningen vertegenwoordigen, zoals gevorderde levercirrose, cirrose, niet-ontsteking hepatitis, neonatale leverziekte of congenitale enzymdefecten, of bij het tegelijkertijd ondergaan van een behandeling met hepatotoxische en/of genotoxische eigenschappen. Er kunnen anafylactische/anafylactoïde reacties optreden, met inbegrip van shock. Bij het optreden van dergelijke reacties moet infusie van micalungine worden stopgezet en de juiste behandeling worden ingesteld. Exfoliatieve huidreacties zijn gemeld. Als patiënten huiduitslag ontwikkelen dan dienen zij nauwkeurig geobserveerd te worden en dient de behandeling met micalungine gestopt te worden als de laesies verergeren. In zeldzame gevallen is er hemolyse met inbegrip van acute intravasculaire hemolyse of hemolytische anemie gerapporteerd. In dit geval dient nauwlettend te worden gevolgd of er geen verslechtering optreedt en er dient een risico/baten analyse gedaan te worden van voortzetting van de therapie. Micalungine kan nierproblemen, nierfalen en afwijkende nierfunctietests veroorzaken. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie. **Interacties:** Micalungine bezit een gering vermogen tot interactie met geneesmiddelen die via CYP3A4-gemedieerde routes worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van micalungine met amfetorine B-desoxychoalaat is alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op mogelijke toxiciteit van amfetorine B-desoxychoalaat. Patiënten die Mycamine in combinatie met sirolimus, nilvadipine of itraconazol ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, nilvadipine of itraconazol. Indien noodzakelijk moet de dosering van deze middelen worden verlaagd. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen deden zich vaak voor: leukopenie, neutropenie, anemie, hypokaliëmie, hypomagnesemie, hypocalciëmie, hoofdpijn, flabbijs, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verhoogd bloedalkaline-fosfatase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine, in het bloed (inclusief hyperbilirubinemie), afwijkende leverfunctietests, uitslag, pyrexia, koude rillingen. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tevens vaak thrombocytopenie, tachycardie, hypertensie, hypotensie, hyperbilirubinemie, hepatomegalie, acuut nierfalen en verhoogd bloedureum gemeld. Kinderen < 1 jaar toonden ongeveer 2 keer zo vaak een verhoogde ALT, AST en AP dan oudere kinderen. De volgende bijwerkingen kwamen soms voor: pancytopenie, trombocytopenie, eosinofilie, hypocalciëmie, anafylactische/anafylactoïde reactie, overgevoeligheid, hyperdrosie, hypernatriëmie, hyperkaliëmie, hypofosfatermie, anorexia, slapeloosheid, angst, verwardheid, slaperigheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, tachycardie, palpaties, bradycardie, hypotensie, hypertensie, blozen, dyspneu, dyspepsie, obstipatie, leverinsufficiëntie, verhoogd gamma-glutamyl-aminotransferase, geelzucht, cholestaese, hepatomegalie, hepatitis, urticaria, pruritus, erythem, bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd, vergerende nierinsufficiëntie, trombose op injectieplaats, infusieplaats ontsteking, injectieplaats pijn, perifeer oedeem, verhoogde bloedactaat/hydrogenase. De volgende bijwerkingen kwamen zelden voor: hemolytische anemie en hemolyse. Van de volgende bijwerkingen kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald: gedissimieerde intravasculaire stolling, shock, hepatocellulaire schade inclusief gevallen met dodelijke afloop, toxische huidtherapie, erythema multiforme, het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, nierfunctie-stoornissen, acuut nierfalen. **Alveolair status: LR. Overige productinformatie:** Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Tel: 071-5455854 Fax: 071-5455850.

Referenties: 1. Sinds 2002; aantal patiëntendagen berekend over aantal verkochte kg (Bron: IMS 12/02-09/12/ gemiddelde dagdosering gedurende 14 aanbevolen behandeling (bron: SmPC). Veronderstelde behandelduur is 14 dagen. 2. SmPC Mycamine december 2013 14-MVC-002


