



**Bezpečnost a efektivita podpory životních funkcí pomocí
mimotělní membránové oxygenace**

HABILITAČNÍ PRÁCE

Komentovaný soubor prací

MUDr. Filip Burša, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava

Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Zdravotnická záchranná služba MSK

Poděkování

Rád bych poděkoval své rodině a zejména mé manželce Táni za její podporu, bez které by nejen tato práce nemohla vzniknout. Byla a je mi cennou každodenní podporou v mé práci, která je náročná na čas strávený mimo rodinu, ale i energii, která je zapotřebí ke zlepšování péče nejen o pacienty na mimotělní podpoře. Děkuji rovněž svým rodičům, lékařům, kteří mě k tomuto povolání přivedli a mému otci, který je lékařem stejného oboru. Děkuji vedení FNO a KARIM FN Ostrava, že rozvoj ECMO programu v Ostravě vždy podporovali. Zvláštní poděkování patří mému předchůdci ve vedení ECMO Centra a kamarádovi Honzovi Mácovi. Velice děkuji svým kolegům z KARIMu, kteří se podílejí na každodenní péči o ECMO pacienty, kdy by bez jejich entuziazmu, ochoty, zručnosti a znalostí nemohl ECMO program fungovat a zejména se dále tak dynamicky rozvíjet. Stejně tak děkuji všem, kteří se na ECMO programu podílejí, protože se jedná o komplexní a týmovou práci. Na závěr bych chtěl poděkovat představitelům Zdravotnické záchranné služby, kdy bez dokonalé spolupráce by nemohly fungovat transporty komplikovaných pacientů a už vůbec ne program mimonemocniční resuscitace s využitím ECMO.

Obsah

1	Úvod	5
2	Systém mimotělní membránové oxygenace (ECMO) a základní indikace	8
2.1	Základní komponenty ECMO	8
2.2	Základní patofyziologie výměny plynů ve vztahu k nastavení ECMO	12
2.3	Základní konfigurace ECMO	13
2.3.1	VV konfigurace	14
2.3.2	VA konfigurace	15
2.4	Cíle ECMO podpory	16
3	Nejdůležitější rizika ECMO podpory	17
3.1	Rizika plynoucí z implantace ECMO	17
3.2	Rizika interakce s ECMO okruhem a ovlivnění ECMO průtokem	18
3.3	Rizika antikoagulace a krvácivé či trombotické komplikace	19
3.4	Dávky antikoagulace během ECMO a jejich nastavení	21
4	Typy orgánového selhávání řešitelné pomocí ECMO	23
4.1	Srdeční selhání	23
4.2	Srdeční zástava	24
4.3	Selhání plic	24
5	Mimotělní kardiopulmonární resuscitace (ECPR)	26
5.1	Indikace ECPR a efektivita managementu	27
5.2	Mimonemocniční srdeční zástava s transportem za probíhající resuscitace do nemocnice k ECPR	29
5.3	Nemocniční srdeční zástava indikována k ECPR	31
5.4	Mimonemocniční ECPR pacientů se srdeční zástavou	32
5.5	Efektivita ECPR a dlouhodobé výsledky	34
6	Vybrané aspekty managementu pacientů	35
6.1	Antikoagulace a její bezpečnost	35
6.1.1	Heparin, nová antikoagulancia, nové strategie	35
6.1.2	Monitorace antikoagulace	36
6.2	Bezpečnost umělé plicní ventilace podle mechanické energie nejen během VV ECMO	37
6.2.1	Mechanická energie UPV	38
7	Komentované publikace	40
7.1	Komentované publikace týkající se ECPR	40
7.1.1	Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a large tertiary center in the Czech Republic: three years' experience and future directions	40
7.1.2	Další práce týkající se ECPR	51
7.2	Komentované publikace týkající se antikoagulace během ECMO	53

7.2.1	A safety comparison of heparin and argatroban anticoagulation in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation with a focus on bleeding	53
7.2.2	Activated Partial Thromboplastin Time and Anti-IIa Monitoring in Argatroban Anticoagulation in COVID-19 Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation	61
7.2.3	Další práce týkající se antikoagulace během ECMO.....	72
7.3	Komentované publikace týkající se mechanické energie umělé plicní ventilace	73
7.3.1	Protective mechanical ventilation controlled by the real-time mechanical power measurement.....	73
7.3.2	Další práce týkající se mechanické energie umělé plicní ventilace	83
7.4	Dlouhodobé výsledky pacientů po ECMO a další komentované práce	85
7.4.1	Long-Term Outcomes of Extracorporeal Life Support in Respiratory Failure.....	85
7.4.2	Extracorporeal membrane oxygenation survival: External validation of current predictive scoring systems focusing on influenza A etiology	98
7.4.3	ECMO-Assisted In-Situ Normothermic Perfusion for Donation After Circulatory Determination of Death Kidney Transplantation	98
8	Seznam obrázků	100
9	Seznam tabulek.....	100
10	Seznam zkratk	100
11	Literatura.....	103

1 Úvod

Mimotělní membránová oxygenace (ECMO) představuje **pokročilou metodu podpory životních funkcí**. Jde zejména o podporu či náhradu funkce plic se zajištěním výměny krevních plynů anebo oběhovou podporu, zajištěním mimotělního krevního oběhu okysličené krve. Obě metody se mohou vzájemně kombinovat podle stavu pacienta a vstupní indikace.

ECMO se začalo **využívat v 70. letech** minulého století a je spojeno zejména s profesorem chirurgie Robertem Bartlettem, který působil na univerzitě v Michaganu [1]. Poprvé byl mimotělní oběh použit u kardiochirurgického výkonu v roce 1954, nicméně tuto technologii bylo možno pro významnou interakci krve se vzduchem použít jen v řádu několika hodin, a delší použití bylo letální [2]. Technologie ECMO byla nejprve vyvinuta pro neonatologické pacienty s reverzibilním postižením srdce a plic, a prvním pacientem na ECMO se stala Esperanza, která v roce 1976 strávila na ECMO 3 dny pro plicní postižení po aspiraci mekonie. Metoda byla postupně rozvíjena i na dalších pracovištích a v roce 1989 byla založena mezinárodní organizace ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), která dnes spojuje jednotlivá pracoviště, je platformou pro tvorbu doporučených postupů, organizaci kongresů a spolupráci jednotlivých center. Bartlett zemřel v rodném Ann Arboru, 20. 10. 2025 ve věku 86 let.

Indikace k ECMO se časem značně rozšířily, kdy nyní převažují implantace u dospělých pacientů se srdečním selháním z nejrůznějších příčin, perioperační nebo periprocedurální podpora během operačních výkonů nebo kardiologických intervencí, nebo v poslední době stoupající využití ECMO během resuscitace. Další velkou skupinou jsou pacienti s plicním postižením a využitím ECMO k zajištění výměny krevních plynů. Významnou část představují pacienti, u kterých nelze očekávat zotavení, jsou čekatelé na transplantaci orgánů a ECMO poskytuje čas do nalezení vhodného dárce. Jedná se nejen o pacienty se srdečním selháním čekající na transplantaci srdce či dlouhodobou mechanickou srdeční podporu, ale i pacienty čekající na transplantaci plic. V poslední době stoupá počet ECMO využitých jako bridge během resuscitace (CPR, Kardiopulmonární resuscitace/Cardiopulmonary resuscitation). Jedná se o tzv. extrakorporální resuscitaci (ECPR), kdy postupy konvenční CPR nevedou k návratu spontánního oběhu (ROSC, Return of spontaneous circulation) a ECMO je jedinou metodou, jak zajistit dostatečnou orgánovou perfuzi. Jedná se o velmi komplikovaný management náročný jak na diagnostiku a indikaci, tak na samotnou implantaci ECMO. ECPR je efektivní pouze pro specifickou, velmi pečlivě selektovanou populaci pacientů s potenciálně reverzibilní příčinou zástavy oběhu, kvalitně prováděnou CPR, krátkým prodlením mezi zástavou oběhu a zahájením CPR či implantací ECMO.

Bezpečnost ECMO podpory je významným imperativem již od počátku, protože metoda byla spojena s řadou technických komplikací a problémy s biokompatibilitou, kdy většina představuje, i přes značné pokroky, komplikace a limity metody i dnes. Vyplývá to zejména z intenzity podpory, protože mimotělní průtok může dosahovat až k 6 l krve/minutu a jedná se proto o významný kontakt krve s cizorodým materiálem okruhu. Kontakt krve vracející se z mimotělního okruhu s organismem pacienta je mnohem větší, než u jiných orgánových podpor jako je tomu například u náhrady funkce ledvin, u které se jedná o několik set mililitrů za minutu. Komplikace může přinést i samotná implantace ECMO, protože se jedná o zavedení velkých cévních kanyl pro mimotělní oběh. Kanylace může být komplikována krvácením, nemožností zavést tuhé vodiče, nebo malpozicí kanyly. Implantace ECMO během resuscitace může probíhat pod značným časovým stresem a rovněž v prostředí, které je samo o sobě nestandardní. Jedná se tedy stále o velmi invazivní výkon.

ECMO podporu může komplikovat koagulopatie vznikající v důsledku aktivace koagulace, krevních destiček a zánětlivé odpovědi. Zásadní roli hraje biokompatibilita mimotělního okruhu, hadic, pumpy a oxygenátoru. Obvykle jsou proto pacienti cíleně farmakologicky antikoagulováni, aby tolerance ECMO umožnila zotavení orgánů. Jedním z velkých témat je proto **nastavení antikoagulace**, protože nalezení vhodného poměru mezi riziky krvácení a trombotickými komplikacemi je velmi obtížné [3]. Kromě farmakologického ovlivnění plazmatické koagulace mají pacienti na ECMO obvykle určitou míru poruchy funkce krevních destiček, a dále poruchu koagulace v rámci základního onemocnění (septičtí pacienti, diseminovaná intravaskulární koagulopatie atd.). Krvácení může proto nastat nejen v souvislosti s intervencemi (implantace ECMO), ale může docházet k rozvoji spontánního difuzního krvácení do plic či jinde. Na druhé straně stojí trombotické příhody, přičemž nejčastější trombózy v mimotělním okruhu vznikají v oxygenátoru, kde krev protéká velkou plochou, a tedy relativně pomalu. Výsledkem je tak porucha funkce oxygenátoru, která může mít i akutní charakter s nutností výměny okruhu. Neméně významné jsou také žilní trombózy v okolí kanyl například s rizikem plicní embolizace při explantacích ECMO. Život ohrožující a technicky neřešitelné jsou pak nitrosrdeční trombózy u pacientů s minimálním srdečním výdejem, kde stagnuje v srdci krev. Další významnou komplikací může být u pacientů po koronární intervenci trombóza ve stentu s další destabilizací pacienta. Heparin je nejčastěji používanou antikoagulací, ale s řadou známých komplikací (rezistence, trombocytopenie atd.) [4]. Najít jiná vhodná farmaka s bezpečným profilem, predikovatelným efektem a klinicky jednoduchým monitoringem je proto velmi důležitým tématem v klinickém výzkumu.

Stejně jako je kladen důraz na samotný běh ECMO, je velmi důležitý i management základního onemocnění. U pacientů se selháním plic je stěžejní **management umělé plicní ventilace**. Jakkoli se bezpečnost UPV za poslední dekády zlepšila, zejména po zavedení tzv. protektivního nastavení UPV do praxe [5,6], představuje UPV mechanickou energii (ME), kterou přístroj působí na plicní parenchym s

rizikem dalšího plicního poškození [7]. Ventilace nízkými dechovými objemy (V_t) a tlaky, otevírací manévry, nastavení vhodného pozitivního přetlaku na konci expirace (PEEP) nebo pronační poloha jsou doporučenými a zavedenými intervencemi vedoucí ke snížení plicního poškození způsobeného ventilátorem (VILI) [8]. V případě, že jsou parametry UPV agresivní, je ECMO metodou, jak zajistit výměnu plynů mimo pacienta a UPV nastavit do bezpečného pásma. Významným problémem z pohledu kontroly agresivity ventilace může být spontánní dýchání pacienta, protože monitorování ventilačních tlaků a objemů je u těchto pacientů značně komplikované. K napojení na ECMO jsou indikováni nejen pacienti na UPV v hlubokém spánku, ale i pacienti bez mechanické ventilační podpory, plně při vědomí (tzv. „awake“ ECMO), kdy náročnost ošetřování a celkový management je velkou výzvou pro celý tým.

Tématem habilitační práce je management pacientů na ECMO se zaměřením na **bezpečnost a efektivitu ECMO podpory**, což je v současné době stěžejní téma při rozšiřujících se indikacích a nárůstu počtu ECMO. Habilitační práce je souborem komentovaných prací podle § 72 odst. 3 písmene b) zákona o vysokých školách. První část práce je věnována rozvoji a efektivitě managementu **ECPR**. Zavedení ECPR v dané lokalitě a nastavení jednotlivých systémů ECPR musí respektovat řadu individuálních parametrů, aby systém dosahoval dobrých neurologických výsledků pacientů po ECPR. Jedná se jak o samotný výběr vhodných pacientů, management transportů pacientů s mimonemocniční srdeční zástavou do nemocnice za probíhající resuscitace, transportu týmu ke kanylaci ECMO na místo srdeční zástavy, či samotnou organizaci indikujících a kanylujících týmů a jednotlivých procedur. Práce se rovněž věnuje kvalitě života po ECPR a definuje největší problémy těchto pacientů v dlouhodobém horizontu po ECPR. Další část habilitační práce se týká antikoagulační léčby u pacientů na ECMO a použití nových antikoagulancií. Věnuje se nejen **antikoagulaci argatrobanem** jako možné bezpečnější alternativě k heparinu vzhledem k riziku krvácivých komplikací, ale i monitorováním účinnosti argatrobanu. Naší snahou bylo nalezení bezpečného a zároveň efektivního rozmezí antikoagulace argatrobanem k minimalizaci krvácivých a trombotických komplikací. Poslední část práce představuje koncept **měření mechanické energie** ventilace pacientů na UPV jako dalšího parametru pro zajištění protektivní plicní ventilace. Věnuje se implementaci ME jako parametru dostupného v reálném čase u lůžka během nastavování jednotlivých parametrů UPV, a nalezení limitu ME spojené s vyššími riziky komplikací UPV, kdy ME může sloužit jako jeden z parametrů signalizující neprotektivní ventilaci a podpořit indikaci k ECMO.

2 Systém mimotělní membránové oxygenace (ECMO) a základní indikace

2.1 Základní komponenty ECMO

Systém ECMO se skládá z několika základních komponent [9]:

- ECMO konzole
- Okruhu - systému hadic, napojeného prostřednictvím kanyl do cév pacienta
- systému čidel a měřících prvků
- oxygenátoru (náhrada plic, výměna krevních plynů)
- krevní pumpy (náhrada srdce, resp. pohonu krve v okruhu)
- přívodu čerstvé směsi plynů se směšovačem do oxygenátoru

Konzole ECMO je centrální elektronická řídicí jednotka systému. Jedná se o rozhraní s displejem a ovládacími prvky přístroje. Základní nastavení představuje volič otáček pumpy nebo průtoku (podle toho, jak je systém nastaven, a který parametr je v řízení upřednostněn), volič výběru zobrazení (rozvržení jednotlivých parametrů na displeji), management alarmů a limitů, případně některé speciální funkce dle konkrétního výrobce konzole. Moderní přístroje mají i rozhraní pro vzdálenou správu dat a zapojení do nemocničních systémů na jednotkách intenzivní péče (JIP).



Obrázek 2-1 ECMO konzole

Krevní pumpa je zařízení umožňující pohyb krve mimotělním okruhem. V ECMO systémech dnes převažují centrifugální pumpy, u kterých není přímý kontakt krevních elementů s okluzním systémem

či jiným mechanismem, a krev je poháněna na základě odstředivé síly, která je generována otáčkami hlavy pumpy. Krev vstupuje do středu rotoru (impelleru) a rotující lopatky (nebo magneticky levitovaný disk) krev urychlí. Odstředivá síla ji tlačí ven, čímž vzniká tlakový gradient a průtok krve. Průtok je funkcí gradientů tlaků (afterload + odpor okruhu), otáček pumpy a celkového odporu (kanyly, viskozita krve, odpor oxygenátoru, apod.) [10]. Centrifugální pumpy negenerují průtok, ale tlakový gradient. Průtok krve proto není stacionární, ale závisí na žilním návratu (preloadu) a odporech, proti kterým pumpa krev vypuzuje. Klinicky při hypovolemii či vysokém afterloadu může dojít ke změně průtoku, aniž by se změnila otáčky pumpy.

Obecně dnes převažují systémy jednopumpové s kontinuálním tokem krve. Na trhu jsou i výrobci, kteří dodávají systémy ECMO se dvěma pumpami s možností pulzatilního toku krve řízeného buď časem (fixní pulz bez ovlivnění činností nativním srdečním výdejem) [11], nebo řízeného podle EKG s možností přesné úpravy načasování a intenzity pulzu [12,13]. Potenciální výhody těchto systémů (celkově vyšší průtoky, unloading levé komory, vyšší energie krevního toku s vlivem na mikrocirkulaci) jsou stále předmětem mnoha diskuzí, a nadále převažují systémy s kontinuálním tokem [14].

Oxygenátor je místem, kde dochází k výměně krevních plynů mezi krví a čerstvou směsí plynů. Krevní kompartment je od plynného oddělen speciální membránou, kterou plyny prostupují podle koncentračních gradientů. Nejčastěji jsou membrány tvořeny dutými vlákny z polymethylpentenu (PMP, poly-4-methyl-1-penten) [15]. Oproti starším membránám z polypropylenu (PP) mají moderní konstrukce vyšší biokompatibilitu, významně nižší „plasma leak“ a mají delší trvanlivost. Zatímco PP membrány fungovaly na principu přímého kontaktu plyn–krev přes póry v membráně, PMP jsou neporézní, difuzní membrány a jsou tvořeny plynovými výměnnými vlákny (gas fibres). Uvnitř vláken proudí plyn (sweep gas nastavený na směšovači plynů) a vně vláken krev. Krevní plyny tak neprocházejí přes póry, ale difundují rozpuštěním v polymeru a následnou difuzí skrz stěnu se dostávají do krve. Vlastní difuze je určena podle Fickova zákona:

$$J = D \cdot A \cdot \Delta p / T$$

J = průtok plynu (např. O₂ nebo CO₂), D = difuzní koeficient (závisí na plynu a materiálu), A = plocha membrány, Δp = rozdíl parciálních tlaků, T = tloušťka membrány.

Zatímco parametry membrány měnit nelze, je hlavní hnací silou gradient parciálních tlaků plynů, které lze nastavením ovlivnit.

Oxygenátory různých výrobců se liší zejména konstrukcí, povrchovou úpravou (antitrombogenní povrchy) či rezistencí krevnímu toku. Oxygenátory mají díky své konstrukci velký povrch pro výměnu plynů, který se obvykle pohybuje okolo 1,8 m²[9]. Oxygenátor je proto místem, kde krev proudí relativně nejpomaleji a může zde docházet ke tvorbě krevních sraženin. Sražením krve v oxygenátoru

se jednak snižuje jeho účinnost a jednak dochází ke zvyšování odporu krevnímu toku, což v mezním případě může vést i k náhlé zástavě průtoku krve mimotělním systémem s ohrožením života pacienta.

Příkon čerstvé směsi plynů do oxygenátoru je regulován **směšovačem plynů**. Jedná se obvykle o mechanický směšovač určující celkový průtok směsi a její složení, tedy frakci kyslíku. Některé moderní přístroje mají již elektronický směšovač, případně některé dokonce mohou definovanou frakci kyslíku vytvořit ze směsi ze vzduchu a nepotřebují tlakovou lahev s kyslíkem a vzduchem [11].



Obrázek 2-2 Hadice ECMO okruhu se senzory a průtokoměrem.

Systém je propojen **plastovými hadicemi**, kterými proudí krev. Pro systémy ECMO se obvykle používají hadice z polyvinylchloridu (PVC) o rozměru 3/8 palce (cca 9,5 mm), což je standardní rozměr pro dospělé pacienty. Hadice jsou obvykle pro zvýšení biokompatibility potažené tzv. coatingem, který napodobuje endotel kapiláry a který zásadně prodlužuje trvanlivost okruhu. Coating je obvykle přítomen i na povrchu oxygenátoru a systému krevní pumpy. Díky coatingu dochází ke snížení aktivace koagulace, snížení aktivace komplementu, omezení adheze trombocytů a snížení prozánětlivé odpovědi [16]. Nejčastěji jde o heparinový coating, kdy je heparin kovalentně vázán na povrch okruhu (například Bioline, Getinge) [17]. Nevýhodou systému je, že heparinový coating v čase ztrácí svou účinnost a může se stát více trombogenní. Omezením mohou být pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií, protože heparin v coatingu může tuto patologii dále zhoršovat. Dále se může jednat o polymerní biokompatibilní coating (Biosurface, Fresenius) bez heparinu, obsahující negativně nabitě sulfonované polymery [18]. Phosphorylcholin (PC) je další variantou úpravy okruhu s nízkou aktivací zánětu a snížením aktivace trombocytů, oproti coatingu s heparinem. Jedná se o vrstvu napodobující buněčné membrány v podobě pasivního, hydrofilního antitrombogenního povrchu (Eurosets) [15].

Do okruhu ECMO jsou vřazena **čidla a senzory**, které monitorují chod systému. Jedná se o průtokoměr, umožňující měřit tok v okruhu a dále tlakové senzory na různých místech okruhu. Nejdůležitějšími sledovanými tlaky jsou nasávací tlak, kterým je krev nasávána do mimotělního okruhu. Dále tlak za krevní pumpou a tlak za oxygenátorem. Podle těchto tlaků lze nastavovat průtok systémem tak, aby byl efektivní, a dále tyto tlaky umožňují terapeuticky reagovat při jejich významných odchylkách (doplňování intravaskulárního objemu, vývoj transmembránového tlaku na oxygenátoru, apod.).

Systém ECMO se zapojuje do krevního oběhu pacienta pomocí **kanyl**, určených pro nasávání krve z žilní strany krevního řečiště a pro vrácení krve zpět do krevního oběhu pacienta. Velikost kanyl se udává ve French (F, 1 F = 0,33 mm). Jedná se o zevní průměr kanyly, který musí být zohledněn při výběru vhodného materiálu podle rozměru cév pacienta. Pro nasávací kanyly se obvykle volí velikost 21-29 F a pro vypuzovací kanyly 15-19 F u dospělých pacientů. Nasávací kanyly jsou obvykle delší (dosahují z oblasti třísla do dolní duté žíly, přibližně 55 cm) a nejčastěji se používají tzv. multistage kanyly s více otvory pro nasávání krve na distálním konci kanyly (otvory jsou rozmístěny přibližně na posledních 15 cm kanyly). Multistage konstrukce umožňuje lepší distribuci sání, navíc jsou obvykle kanyly vybaveny kovovou spirálovou výztuhou zabráňující kolapsu kanyly při významném sání. Návratové kanyly mají obvykle jeden otvor na konci kanyly (single stage) a jsou kratší (přibližně 15 cm). Zásadně důležitá je velikost kanyl, tedy vnitřní průměr, který je kritickou determinantou průtoku. Pro laminární proudění platí Poiseuilleova rovnice:

$$Q = \pi * r^4 * \Delta P / 8\eta L$$

Q = průtok, r = poloměr kanyly, ΔP = tlakový gradient, η = viskozita krve, L = délka kanyly.

Průtok je přímo úměrný čtvrté mocnině průměru kanyly, a proto má velikost kanyly exponenciální vliv na průtok. Pokud například uvažujeme stejnou délku kanyl ve velikosti 21 F a 25 F, je průtok krve o stejné viskozitě, teplotě a stejném tlakovém gradientu čistě teoreticky v 25 F kanyle 2x větší. Průtok menší nasávací kanylou může být limitován nízkým negativním nasávacím tlakem a klinicky „přísáváním“ s poklesem průtoku ECMO systémem. Menší návratová kanyla pak bude potřebovat vyšší tlak generovaný pumpou k dosažení stejného průtoku. Klinicky je průtok ovlivněn i viskozitou krve, hematokritem a nelaminárním prouděním okolo otvorů či spojek.

Kromě těchto základních kanyl existují kanyly biluminální. Jedná se o kanylu, která má nasávací otvor v hrotu a proximálně a vyvrhovací otvor mezi nimi. Pokud je kanyla vhodně zavedena přes jugulární žílu, dokáže nasávat krev z dolní a horní duté žíly a vypuzovat krev do pravé síně. Představuje tak podporu plicních funkcí (VV ECMO). Výhodou je snazší rehabilitace, pokud pacient nemá nasávací kanylu v třísle [19]. Průtok je ale limitován nižší kapacitou kanyly a je proto vhodná pro odpojování od VV ECMO. Další speciální kanylou může být kanyla pro pravostrannou srdeční podporu. Jedná se rovněž o biluminální kanylu s proximálním sáním a distálním vypuzovacím otvorem. Kanyla má

speciální tvar vhodný pro zavedení do pravostranných srdečních oddílů, kdy hrot kanyly je umístěn za pulmonální chlopu [20]. Jedná se o pravostrannou srdeční podporu, kdy do okruhu může a nemusí být vřazen oxygenátor, podle stavu nativních plic.

2.2 Základní patofyziologie výměny plynů ve vztahu k nastavení ECMO

Systémy ECMO jsou konfigurovány tak, aby zajistily adekvátní výměnu plynů u dospělého pacienta. 80 kg člověk spotřebuje zhruba 240-320 ml O₂/min a vyprodukuje asi 160-240 ml CO₂/min. Kyslík je relativně málo rozpustný, a proto je jeho hlavní část přenášena ve vazbě na hemoglobin, jak vyplývá z rovnice pro obsah kyslíku v krvi:

$$CaO_2 = (1.34 \cdot Hb \cdot SaO_2) + (0.003 \cdot PaO_2)$$

CaO₂ = obsah kyslíku v arteriální krvi, Hb = koncentrace hemoglobinu v krvi, SaO₂ = saturace krve kyslíkem, PaO₂ = parciální tlak kyslíku.

Z rovnice vyplývá, že při 100 g hemoglobinu/litr krve a 97 % saturaci je možné v jednom litru krve přenést asi 130 ml O₂. K pokrytí základní spotřeby O₂ je proto potřeba okysličit alespoň 2 litry krve/min a více (při výše uvedených hodnotách hemoglobinu a saturace). Naproti tomu je CO₂ velmi dobře rozpustný plyn, a kromě rozpuštěné formy je transportován v plazmě přeměněný přes bikarbonát a karbamino sloučeniny. Jeden litr krve obsahuje celkově asi 500 ml CO₂ a proto k eliminaci CO₂ vyprodukovaného metabolismem za minutu je potřeba očistit jen asi 0,5 l krve.

Z těchto patofyziologických předpokladů vyplývá podstata nastavení systému ECMO. Pokud uvažujeme VV podpory, je pro oxygenaci pacienta, respektive dosažení určité dodávky O₂ zásadně důležitý průtok krve systémem. Oxygenační porucha proto vyžaduje vyšší průtok krve, kdy je nutno dále kalkulovat s určitou mírou recirkulace oxygenované krve zpět do systému ECMO a dále mísení okysličené krve z ECMO s krví přitékající z žilního systému pacienta. Průtok systémem ECMO by měl být vyšší než 60 % srdečního výdeje, pokud chceme dosáhnout normálních hodnot saturace hemoglobinu kyslíkem při minimálním či nulovém vlivu nativních plic na oxygenaci. V praxi tak u pacienta se srdečním výdejem okolo 6 l/min a spotřebou okolo 250 ml O₂/min často potřebujeme dosahovat ECMO průtoků více než 4 l/min. Sweep gas je pak nastaven podle kontrolních hodnot krevních plynů v arteriální krvi. Při nízkém průtoku systémem ECMO však nelze zajistit oxygenaci jen pouhým navýšením sweep gas, protože krev v oxygenátoru bude dosahovat plné saturace kyslíkem a pro jeho celkově vyšší dodávku je zapotřebí vyšších průtoků (oxygenovat plně více litrů krve). U izolovaného hyperkapnického respiračního selhání je situace jiná. Obsah CO₂ v krvi je vzhledem k jeho produkci relativně vysoký, a proto k eliminaci minutové produkce CO₂ dostačuje očistit jen asi 0,5 l krve za minutu. Systém ECMO tak může být nastaven na nižší průtoky okolo 1 l/min a sweep gas (nastavený opět podle hodnot krevních plynů) je pak dostatečný k eliminaci CO₂. Pokud předpokládáme

jen potřebu dekarbonizace krve může být ECMO zajištěno menšími kanylami s celkově nízkými průtoky (ECCO₂R, extracorporeal CO₂ removal).

Dosahování zcela normálních hodnot krevních plynů nemusí být nutně cílem ECMO podpory. Určitá tolerance hypoxemie či hyperkapnie (koncept permissivní hyperkapnie/hypoxemie) může být kompromisem mezi agresivitou ECMO podpory (vysoké průtoky, kapacitní kanyly či přidávání další nasávací kanyly apod.) a konsekvencemi, které odchylky krevních plynů v organismu způsobují. Korelátům tkáňové dysoxie může být dysfunkce dalších orgánů, kdy jejich pečlivá kontrola umožňuje nalézt hranici tolerance hypoxemie a hyperkapnie. Například hodnoty PaO₂ okolo 6-7 kPa mohou být velmi dobře tolerovány, a dosažení hodnot nad 10 kPa by znamenalo například další invaze v podobě zajištění kapacitnější drenáže pro ECMO systém nebo někdy nesnadné řešení recirkulace systému.

V případě VA podpor je stěžejní zajištění systémové perfuze organismu. Obvykle je snahou dosahovat celkového CI nad 1,5 až 2 l/m²/min a středního arteriálního tlaku nad 60 mmHg [9]. Nastavení ECMO průtoku je nutné konfrontovat s levokomorovým výdejem a vasopresorickou potřebou. Pokud je kromě nízkého srdečního výdeje navíc přítomen i distribuční šok, je potřeba výrazně vyššího ECMO průtoku, než u izolovaného šoku kardiogenního. Krevní tlak je funkcí průtoku a systémové cévní rezistence. Vysoký ECMO průtok má tak přímý hemodynamický vliv na udržení krevního tlaku a snížení spotřeby vasopresorů. Kombinace kardiogenního šoku a distribučního je typická pro pacienty po srdeční zástavě, kdy celotělová ischemie a ischemicko-reperfuční poškození vede k poklesu systémové rezistence s vysokou potřebou vasopresorů. Příkon čerstvé směsi plynů je nastavován podle hodnot krevních plynů a u VA podpor často není potřeba vysokých průtoků plynů či průtoku čisté směsi kyslíku (není zde recirkulace a krev z levé komory je oxygenována z nativních plic). Naopak může být problémem hyperoxie [21], a proto je zapotřebí i během transportů pacientů či časné po napojení na ECMO nastavit příkon čerstvé směsi plynů na nižší frakci O₂.

2.3 Základní konfigurace ECMO

Existuje řada možností zapojení ECMO okruhu do cévního systému pacienta, ale v zásadě rozdělujeme zapojení podle typu podpory, respektive podle selhávajících orgánů. Zapojení okruhu s nasáváním i výdejem do žilního systému pacienta označujeme jako tzv. VV (veno-venózní) ECMO a představuje plicní podporu, kdy se krev drénuje obvykle z dolní duté žíly pacienta cestou femorální žíly, a vrací se zpět do žilního systému obvykle cestou jugulární a horní duté žíly. Pokud je ECMO indikováno jako oběhová podpora, je mimotělní okruh zapojen do cévního systému pacienta zpravidla přes drenáž z dolní duté žíly femorální žílou a následně je okysličená krev navracena do tepenného systému obvykle femorální tepnou, tedy VA (veno-arteriální) ECMO. Existuje mnoho různých, tzv. hybridních kombinací tohoto zapojení, kdy výběr vhodné konfigurace musí respektovat aktuální situaci a potřeby pacienta. Při nedostatečné drenáži do systému ECMO může být přidána další žilní nasávací kanyla (VV-V

konfigurace), nebo může být krev z ECMO do oběhu pacienta přiváděna jak do žilního systému před pravé srdce, tak do řečiště tepenného cestou femorální tepny (V-AV, obrázek 2-4).



Obrázek 2-3. V-AV konfigurace
ECMO

2.3.1 VV konfigurace

Při selhání výměny krevních plynů je obvykle indikováno **VV ECMO**. Tato konfigurace nemá přímý hemodynamický účinek, protože do systémového oběhu pacienta dodává veškerou krev levá komora [9]. Okysličená krev zbavená CO_2 je vrácena ze systému ECMO před pravostranné srdeční oddíly, kdy do plicnicové tepny se dostává „nefyziologicky“ oxygenovaná krev. Tímto způsobem je oslabena či přímo eliminována hypoxická plicní vasokonstrikce (HPV), která patofyziologicky omezuje plicní zkrat v případě alveolární hypoventilace a hypoxie. Snížení HPV pomocí VV ECMO může významně snížit afterload pro pravou komoru a tím klinicky významně zlepšit pravostranný srdeční výdej, preload pro levostranné srdeční oddíly a tím pádem i systémový srdeční výdej. Klinickým korelátem může pak být značný pokles vasopresorické podpory po spuštění VV ECMO. Pacienti na VV ECMO jsou obvykle připojeni několik týdnů. Je snahou, aby i v průběhu ECMO podpory pacienti rehabilitovali a spolupracovali při vědomí [22]. Ne vždy však toho lze dosáhnout a někdy jsou pacienti analgosedováni řadu týdnů. Proto se obvykle volí větší průměr ECMO kanyl, aby drenáž, ale i návrat krve byl zajištěn

nízkými tlaky, mohly se nastavit nižší otáčky pumpy ve snaze o nižší traumatizaci krevních elementů a snížení výskytu dalších komplikací. Pro dosažení normoxemie a normokapnie je nutné, aby byl zajištěn určitý ECMO průtok vůči systémovému srdečnímu výdeji. Toto je obvykle zajištěno, pokud ECMO průtok dosahuje alespoň 60 % systémového výdeje. Problémem to může být zejména, pokud srdeční výdej pacienta je vysoký, například při hyperkinetické cirkulaci, a někdy je zapotřebí farmakologicky nativní srdeční výdej snižovat, abychom dosáhli uvedeného poměru k průtoku ECMO systémem, který lze zřídka dlouhodobě udržet nad 5 a více litrů za minutu.

2.3.2 VA konfigurace

Při oběhovém selhání a nízkém srdečním výdeji je indikováno **VA ECMO**. Tato konfigurace dodává ECMO výdej do systémového oběhu pacienta a celkový výdej okysličené krve do tepenného systému pacienta je tak součtem nativního srdečního výdeje a mimotělního výdeje [9]. VA ECMO má přímý



Obrázek 2-4. Typická kanylace VA ECMO v tříse se zavedenou prográdní odbočkou

hemodynamický efekt. Proud krve ze systému ECMO je v této konfiguraci nejčastěji dodáván do femorální tepny proti fyziologickému proudu krve vypuzené do aorty z levé komory. ECMO může vést ke zvýšení afterloadu, proti kterému levá komora pracuje a může tímto způsobem dokonce nativní srdeční výdej snížit a zhoršit efektivitu činnosti levé komory [23]. Jedná se ale o situace velmi nízkého levokomorového výkonu, který by nebyl schopen zajistit potřebný systémový výdej. Trvání VA podpory je obvykle kratší než VV ECMO podpory, ale i tak může být pacient na VA ECMO řadu týdnů. Obvykle volíme kanyly o menším průměru než v případě VV ECMO. Tepenná femorální kanyla může způsobit omezení perfuze končetiny distálně. Z tohoto důvodu se používají menší kanyly, které tak významně neobturují průměr tepny, nebo musí být zajištěna další prográdní kanyla napojená do systému ECMO, zajišťující perfuzi distálně od hlavní návratové kanyly (tzv. odbočka, obvykle velikosti 6-8 F, obrázek 2-3). Díky nefyziologickému obrácenému toku z ECMO „proti“ levé komoře může docházet k její distenzi a ke zhoršení její funkce, resp. nejsou zajištěny optimální podmínky pro obnovu levokomorové funkce. Levá komora může být dilatována zvýšenými tlaky, může dojít ke zhoršení regurgitačních chlopenních vad. Komora může mít tak malý výkon a srdeční výdej, že může dojít ke ztrátě pulzatilního

toku se stázou krve v srdečních oddílech s trombogenním potenciálem. Jedná se o závažnou situaci, kdy je vhodné komoru odlehčit (unloadovat), abychom zvýšili potenciál na návrat srdečních funkcí (recovery) či snížili riziko maligních arytmií (dilatovaná komora má větší potenciál k fibrilaci, respektive pokud fibriluje, obtížně lze maligní elektrickou aktivitu zvrátit) [24]. Unloading lze do určité míry provést farmakologicky pomocí inotropik. Dalšími možnostmi jsou mechanické metody unloadingu jako například odsávání krve z levé síně (venting), přidání levokomorové mechanické podpory (dnes často systémem Impella), nebo pulzatilními ECMO systémy, případně intraaortální balónkovou kontrapulzací (IABP) [23]. Záleží na individuálním stavu pacienta a zkušenostech a možnostech ECMO centra.

2.4 Cíle ECMO podpory

Cíle ECMO můžeme fundamentálně rozdělit do několika základních skupin. Nejčastěji se jedná o indikaci při patologii, kterou se snažíme odstranit či vyléčit. Jedná se o tzv. „**bridge to recovery**“ [25]. Příkladem mohou být implantace VV podpor u syndromu dechové tísně dospělých (acute respiratory distress syndrome, ARDS) či zápalu plic, kdy předpokládáme, že ECMO umožní překlenout období, kdy plíce nedokážou při zachování protektivní ventilace zajistit adekvátní výměnu plynů a že specifická léčba či jiné intervence můžou plíce zreparovat. V případě VA podpor je typickou indikací akutní koronární syndrom, kdy ECMO překlene období kardiogenního šoku před návratem nebo zlepšením srdečního výdeje po reperfuční intervenci. V případě, kdy během nebo někdy dokonce už před samotnou implantací ECMO máme informace o možném zařazení do transplantačního programu, ať už se jedná o plíce či srdce, je indikací k ECMO podpoře tzv. „**bridge to transplantation**“ [26]. Pacienti zůstávají na podpoře a čekají na darovaný orgán. V případě urgentního orgánového selhání či kardiopulmonální resuscitace (konvenční kardiopulmonální resuscitace, CCPR), kdy není možné v časové tísní provést paraklinická vyšetření, pátrat po anamnéze a dalších okolnostech, je možné implantovat ECMO jako tzv. „**bridge to decision**“ s vědomím, že se v dalším průběhu mohou zjistit skutečnosti, které na prognózu a další management pacienta mohou mít zásadní vliv [27]. V této limitované situaci buď pacient bez ECMO podpory zemře nebo bude implantován a okolnosti budou zjišťovány následně.

3 Nejdůležitější rizika ECMO podpory

Jak již bylo zmíněno v úvodu, ECMO je podpora spojená i dnes s řadou rizik. Metoda je nejen invazivní intervencí, ale i její běh je spojen s významnými interakcemi s jednotlivými orgány, imunitním systémem, systémem zánětu či koagulace. Při rozšiřujících se indikacích, a tím pádem i počtu implantovaných ECMO je imperativem bezpečnost, prevence komplikací a efektivita jednotlivých podpor.

3.1 Rizika plynoucí z implantace ECMO

Vzhledem k tomu, že již samotná kanylace ECMO přináší nemalá rizika, je nutné pečlivé zhodnocení indikace. Rozhodnutí o implantaci ECMO musí být provedeno **erudovaným týmem** vedeným lékařem s velkou klinickou zkušeností. Paraklinické vyšetřovací metody indikaci ozřejmí, pokud je na ně čas, nicméně minimálně echokardiografie, plicní sonografie, resp. ultrazvukové vyšetření břicha (u rizikových pacientů za probíhající CCPR) je obvykle základem i v přednemocniční péči nebo v jiných limitujících situacích.

V současné době je standardem implantace ECMO, resp. kanylace cév **pod sonografickou** (ultrazvukovou, UZ) kontrolou, případně **pod skiaskopickou** kontrolou například na angioline, Seldingerovou technikou (zavedení vodiče přes punkční jehlu a poté dalšího instrumentária již po tomto vodiči). Pod UZ lze jednak zhodnotit cévní systém před samotnou punkcí, tak pod přímou kontrolou provést punkci a zavedení vodičů, kontrolu případného krvácení v okolí či ověřit pozici kanyly v dolní duté žíle. Bezprostředně po kanylaci je vhodné opět zkontrolovat riziková místa pro vznik periprocedurálního krvácení jako kontrola perikardu, nová separace pleury apod. Dalšími možnostmi jsou **chirurgická implantace** pod přímou kontrolou zraku, či **hybridní techniky** kombinující postupy Seldingerovy techniky a chirurgického přístupu. Tyto postupy obvykle vyžadují delší čas k implantaci a mohou být komplikovány protrahovaným hojením operační rány.

Mezi nejčastější komplikace během implantace ECMO patří **periprocedurální krvácení** v místě implantace, nebo krvácení při poranění cév či orgánů vodiči nebo dalším instrumentáři. Může dojít k perforaci a disekci cévy. Další komplikací může být krvácení do dutiny břišní, do hrudníku či perikardu, kdy se může jednat o komplikaci s fatálními následky. Obtížná identifikace cévních struktur s případnou **malpozicí kanyly** do jiné, než původně zamyšlené cévy, musí být rychle identifikována a rekanylována. Může se jednat o dvojitou punkci žil či tepen, případně se zavedením kanyly mimo cévy s neefektivním mimotělním oběhem. **Pneumothorax** s deteriorací ventilace i oběhu může rovněž vzniknout během komplikované implantace ECMO.

Úspěšnost kanylaci je obvykle vysoká a měla by se pohybovat nad 90 % či 95 % ve vysokoobjemových centrech s velkou zkušeností personálu [28].

3.2 Rizika interakce s ECMO okruhem a ovlivnění ECMO průtokem

Vysoký průtok krve mimotělním okruhem představuje významný kontakt krve s cizorodým materiálem, a organismus na toto zpravidla více či méně negativně reaguje. Dochází k poruše primární hemostázy, k dysfunkci a aktivaci krevních destiček. Někdy dochází v rámci **koagulopatie** i k těžkým trombocytopeniím (vyšší spotřeba a diluce). Typickým mechanickým důsledkem mimotělního oběhu je získaná forma von Willebrandova syndromu. Centrifugální pumpa vytváří dle výše otáček střížné napětí na krevních elementech (shear stress), rozvinutí multimerů von Willebrandova faktoru (vWF), jeho štěpení proteázou ADAMTS13 a proteolýzou vysokomolekulárních multimerů. Ztráta těchto multimerů vede k poruše vazby krevních destiček na subendotel. Projevem je porucha trombocytární adheze, prodloužení testu PFA a snížení poměru aktivity/antigen vWF (vWF:Ag je normální / lehce snížený) [29].

Dále dochází k aktivaci plazmatické koagulace, tvorbě aktivního trombinu a ke spotřebování koagulačních faktorů. Dochází k zánětlivé odpovědi a v neposlední řadě k mechanické hemolýze. Klinicky pak může dojít k celé škále situací od těžkých krvácení až po trombotizaci, jak v okruhu/oxygenátoru, tak v krevním oběhu pacienta.

ECMO průtok není fyziologický a může sám o sobě vést k negativnímu ovlivnění orgánů. Typicky se jedná o interakce průtoku z periferního VA ECMO s fyziologickým tokem z levé komory. ECMO průtok obvykle zvyšuje **afterload levé komory (LK)** a zhoršuje tak efektivitu její funkce, často v době její těžké dysfunkce dané primární příčinou selhání, resp. indikací k VA ECMO. Může tak dojít k levokomorové distenzi, snížení fibrilačního prahu s možností protražované a obtížně ovlivnitelné komorové fibrilace. Výkon LK může být tak malý, že dojde ke snížení až ke ztrátě tepového objemu a vymizení pulzatilního toku v systémové cirkulaci. Důsledkem je velmi nebezpečná stáza krve v srdečních oddílech s riziky trombotizace s fatálními důsledky a požadavky na vyšší antikoagulaci. VA ECMO na druhé straně nasává krev z pravostranných srdečních oddílů či velkých cév bezprostředně před nimi a snižuje tak náplň srdečních oddílů a preload. Vliv na plicí tlaky levé komory je proto velmi komplexní a bez přímého měření je obtížné ho odhadnout. Původní dogma, že VA ECMO významně zvyšuje levokomorové plicí tlaky nemusí platit a tyto tlaky jsou významně zvýšené jen u některých pacientů [30,31]. Pokud ale vznikne distenze LK s vysokými plicími tlaky, se stázou krve a nízkou pulzilitou je tento stav vážnou komplikací, a vyžaduje nejen rychlou diagnostiku, ale především časný unloading LK [32]. Dalším hemodynamickým problémem u VA ECMO může být **obstrukce tepny distálně** od návratové kanyly s nutností zavedení perfuzní spojky zmíněné výše.

3.3 Rizika antikoagulace a krvácivé či trombotické komplikace

Antikoagulace je integrální součástí ECMO podpory, jejím cílem je zamezit nadměrnému srážení krve a udržet systém ECMO v běhu. Umělý povrch mimotělního okruhu je ve své podstatě trombogenní jakkoli se moderní úprava povrchů okruhů snaží tuto trombogenicitu snížit. **Heparin** (nefrakcionovaný heparin, unfractionated heparin, UFH) je dosud nejčastěji používaný antikoagulační preparát. Je levný, pracoviště s ním obvykle mají bohaté zkušenosti, má antidotum, a je možné ho podávat jak kontinuálně, tak v bolusech intravenózně při implantaci ECMO [3]. Vedlejším a snad i prospěšným účinkem u některých pacientů může být jeho protizánětlivý či antivirotický efekt [33]. Jeho antikoagulační efekt je zprostředkován antitrombinem (AT), který pak inaktivuje trombin a faktor X. Proto je zcela zásadní nejen kontrolovat hladinu AT, ale udržovat ji ve fyziologickém rozmezí. AT ale mění svou hladinu v průběhu prozánětlivých stavů, kdy jeho nízká hladina vede k rezistenci na UFH s rizikem trombózy a nutností navyšování dávek UFH k danému terapeutickému cíli. Suplementace AT pak znamená výkyv v antikoagulačním efektu UFH s rizikem krvácení. UFH nepůsobí na trombin již navázaný v krevním koagulu a působí jen na volný trombin. UFH se významně váže na reaktanty akutní fáze, ale účinkuje jen jeho volná frakce. Změna hladiny reaktantů akutní fáze během rezoluce sepse nebo naopak jejího nástupu může rovněž ovlivnit volnou frakci UFH a dále znesnadňuje predikci jeho efektu. Významnou komplikací je pak heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), kdy dochází k aktivaci trombocytů s tvorbou trombů [34]. HIT vzniká vazbou UFH na PF4 (platelet factor 4) na povrchu destiček, a pokud následně vzniknou protilátky proti tomuto komplexu, dojde jimi k aktivaci destiček. Trombocyty se spotřebovávají a zbylé jsou hyperaktivní. Dochází tak k trombocytopenii s vysokým rizikem trombóz. Efekt antikoagulace UFH může být proto špatně predikovatelný s riziky krvácení i trombózy. K monitorování účinku UFH se používají nespecifické testy, především aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a úroveň inhibice faktoru Xa. Dříve používaný aktivovaný koagulační čas (activated clotting time, ACT) se dnes používá již méně často [4]. Tyto testy odrážejí širší koagulační poruchy než jen působení UFH. K posouzení koagulace je rovněž možné využít viskoelastické metody [35–37].

Dalšími látkami, které je možné použít během ECMO jsou **nízkomolekulární heparin** (LMWH) a zejména skupina **přímých inhibitorů trombinu** (direct thrombin inhibitors, DTI). Jejich efekt se zdá lépe predikovatelný se srovnatelnou a možná i lepší účinností a bezpečností. Podrobněji jsou probrány v kapitole 6.

Krvácivé komplikace jsou bohužel během ECMO časté a mohou být i život ohrožující [38,39]. Může se jednat o krvácení v souvislosti s vlastní implantací ECMO, dále krvácení okolo cévních vstupů či drénů. Výjimkou nejsou ani krvácení do dýchacích cest a plic s obtížnou bronchoskopickou toaletou. U pacientů po traumatu nebo po chirurgických výkonech se může jednat o krvácení do operované oblasti. Zvláštní skupinou jsou pacienti po kardiopulmonální resuscitaci (CPR, cardiopulmonary resuscitation),

u kterých jednak dochází ke koagulopatii v rámci ischemicko-reperfúzního postižení, a jednak ke krvácení z poresuscitačních poranění způsobených nepřímou srdeční masáží. Není výjimkou lacerace orgánů dutiny břišní, zejména sleziny a jater či krvácení do hrudníku po zlomeninách žebor. Ke kvantifikaci krvácení se obvykle používá BARC skóre (Bleeding Academic Research Consortium, BARC), zobrazené v tabulce 3-1 [40].

Typ BARC	Popis a kritéria
Typ 0	Žádné známky krvácení.
Typ 1	Malé krvácení, které nevyžaduje lékařské ošetření ani hospitalizaci (např. modřina).
Typ 2	Klinicky zřejmé krvácení, které vyžaduje vyšetření, ale nesplňuje kritéria pro Typ 3, 4 nebo 5.
Typ 3a	Závažné: Pokles hemoglobinu o 3 až <5 g/dl nebo vyžaduje transfuzi krve.
Typ 3b	Velmi závažné: Pokles hemoglobinu o ≥5 g/dl , krvácení vyžadující chirurgický zákrok nebo nitrožilní vazoaktivní látky.
Typ 3c	Kritické: Nitrolební krvácení (včetně míchy) nebo nitrooční krvácení ohrožující zrak.
Typ 4	Krvácení související s operací srdečního bypassu (CABG) – definováno specifickými objemy krve nebo reoperací.
Typ 5a	Pravděpodobné fatální krvácení (smrtný následek).
Typ 5b	Definitivní fatální krvácení (smrt přímo potvrzená jako následek krvácení).

Tabulka 3-1 - BARC skóre

Trombotické komplikace jsou obvykle méně závažné než krvácení, i když i ty mohou být život ohrožující s fatálními následky [41,42]. Nejčastěji se trombózy vyskytují v oxygenátoru mimotělního okruhu. Jedná se o místo nejpomalejšího krevního toku, kdy plocha běžných oxygenátorů bývá okolo 1,8 m², a proto zde má krev ke srážení větší tendenci. Mikrotrombotizace oxygenátoru znamená pokles jeho funkce (výměna krevních plynů) a nárůst odporu proudící krve. Obvykle se jedná o poruchu, kterou je možné včas zachytit při vzestupu transmembránových tlaků nebo poklesu tenze kyslíku z krve odebrané za oxygenátorem z okruhu ECMO. Podle toho je vhodné okruh včas vyměnit. Může se ale (méně často) jednat o urgentní pokles funkce oxygenátoru a v extrémních případech i zastavení ECMO při vysokých transmembránových tlacích s ohrožením života pacienta a nutností urgentní výměny okruhu. K trombózám může docházet i u pacientů. Život ohrožující a často obtížně řešitelné jsou trombózy v implantovaných stentech u pacientů po koronární intervenci v rámci managementu akutního koronárního syndromu, může se jednat o plicní embolie či nitrosrdeční trombózy. Okolo žilních kanyl, které mohou naléhat na stěnu cév se často tvoří tromby, které při manipulaci s kanylou nejčastěji během explantace ECMO mohou vést k plicní embolizaci. Jedná se o kritickou situaci, která v extrémním případě musí být řešena další urgentní kanylací a napojením na další VA ECMO. Stáza krve v nitrosrdečních oddílech během VA ECMO s minimální funkcí levé komory je velmi riziková z pohledu vzniku trombu. Pokud by k takové trombóze došlo, je zpravidla pro pacienta fatální, kdy chirurgické řešení je extrémně komplikované a farmakologická trombolýza riziková.

3.4 Dávky antikoagulace během ECMO a jejich nastavení

Podle doporučených postupů organizace ELSO je dávkování UFH při kanylaci 50–100 IU/kg i.v. bolus, a dále podávání kontinuální infuze přibližně 20–50 IU/kg/h [4]. Toto standardní neboli terapeutické dávkování UFH je stále častěji nahrazeno nízkou dávkovanou antikoagulací [43,44]. Nízkou dávkovaný UFH může být bezpečnější a vést k méně závažným krvácivým komplikacím [45], pokud se dávkuje k nižším nežli standardním cílům (pozn.: v citované práci aPTT 50-70 s jako standardní dávkování). Pro aPTT je dle ELSO doporučena cílová hodnota 1,5-2,5násobek výchozí hodnoty, ale toto je možné vypočítat jen pokud známe hodnoty aPTT před onemocněním a před napojením na ECMO, což je v praxi značně komplikované a často nemožné. Jako standardní aPTT je v doporučení ELSO uvedena hodnota 60-90 s [4]. Pro bezpečnější nastavení UFH je vhodnější test anti-Xa [46]. Dle ELSO doporučení je cílové antiXa 0,3–0,7 IU/ml pro plnou antikoagulaci. Data ze studie EOLIA, která zahrnovala dospělé na VV ECMO, však ukazují, že cílení na aPTT 40-55 s nebo hladinu anti-Xa 0,2-0,3 IU/ml vedlo k nižšímu počtu krvácivých příhod při zachování přijatelné frekvence výměny okruhu [47]. Efektivitu nižšího cílového anti-Xa potvrzují i další studie [48].

aPTT je antikoagulační test, který se nejčastěji používá pro nastavení dávky UFH, LMWH ale i DTI [49]. Ačkoli je aPTT velmi dobře v praxi zavedeno, nejedná se o specifický test a odráží kombinovanou koagulační aktivitu na několika úrovních. aPTT má některé laboratorní interference [50,51] a jeho reálná hodnota je zkreslená u prozánětlivých stavů [52]. Testy hodnotící

přímo sílu blokády daného koagulačního faktoru mohou být přesnější a nejsou ovlivněny jinými koagulačními poruchami. Metoda pro UFH je hodnocení blokády faktoru Xa a pro DTI faktoru anti-IIa, kdy se ukazuje, že je tento přístup pro DTI vhodnější než aPTT [53]. Rovněž u DTI může být antikoagulace k nižším cílům (aPTT 40-60 s) bezpečnější [54]. Cílové hodnoty pro anti-IIa jsou často odvozeny od prací na pacientech s HIT (heparinem indukovanou trombocytopenií). Alberio a kol. doporučili argatroban jako jednu z možných náhrad UFH u pacientů s HIT, s cílovým testem anti-IIa 0,4-1,5 µg/ml [55]. Stejně cílové rozmezí bylo již dříve doporučeno v práci Kleinschmidt a kol. [56] jako hodnota pro terapeutickou antikoagulaci. Pro DTI je možné použít i další specifické testy jako dilutovaný trombinový čas (dTT, diluted trombin time) nebo ECT (Ecarin Clotting Time), ale robustní data pro jednoznačné nastavení antikoagulace během ECMO zatím chybějí [57–60]. Nastavení antikoagulace LMWH u pacientů bez ECMO podle anti-Xa je zavedeným standardem, ale antikoagulace pomocí LMWH u ECMO je využívána celkově velmi málo [61–63].

Další strategií může být koncept ECMO bez antikoagulace (heparin free koncept), kdy během ECMO podpory není podávána žádná systémová antikoagulace [64]. Jedná se o postup, který je možné použít u pacientů s aktivním krvácením nebo s vysokým rizikem takového krvácení (například po traumatech či operacích). Udržení vysokých průtoků v systému ECMO může trombotizaci mírnit stejně jako nový okruh s dostatečným coatingem. Zde je ještě více důležité pečlivé sledování tlaků v systému ECMO a zvažovat neustále rizika krvácení s riziky trombózy a individuálně přehodnocovat antikoagulační strategii u daného pacienta.

4 Typy orgánového selhávání řešitelné pomocí ECMO

4.1 Srdeční selhání

VA ECMO podpora zajistí dodatečný systémový výdej okysličené krve v řádu několika litrů za minutu. Tímto může být řešeno srdeční selhání, jehož důsledkem je nízký nativní srdeční výdej. ECMO průtok při femoro-femorální konfiguraci obvykle zvyšuje afterload LV a může nativní srdeční výdej (cardiac output, CO) ještě snížit. Celkový CO je proto vždy součtem aktuálního CO levé komory a ECMO. Kardiogenní šok na podkladě srdečního selhání s nízkou ejekční frakcí levé komory (ejection fraction left ventricle, EFLV) a s **nízkým CO** je proto typickou indikací k VA ECMO. Příkladem takového srdečního selhání je akutní infarkt myokardu. Dále to mohou být posttachykardické selhání nebo kardiomyopatie či myokarditidy. Může se jednat i o intoxikaci kardiotoxickými léky či arytmogenní bouře nereagující na konzervativní terapii. V klinickém obraze srdečního selhání se zachovalou EFLV dominuje městnání v malém oběhu s případnou poruchou výměny plynů v plicích, hypervolemie a zhoršení chlopenních vad. V tomto případě není ECMO obvykle indikováno.

U **srdeční tamponády**, ať již vznikne z jakéhokoli důvodu, je nutné velmi expertní posouzení situace zaměřené na její kauzální řešení. Perikardiální drenáž je v kritických situacích hemodynamického selhání plně indikována, ale pokud tento výkon nevede k uspokojivému CO, je pacient ohrožen na životě. Nízký systémový srdeční výdej je zde kvůli špatnému plnění a nízkému preloadu komor. V určitých specifických situacích může být VA ECMO indikováno, kdy drenáž žilní krve před srdcem do mimotělního okruhu vede ke snížení množství krve, která se pak dostává do perikardiálního prostoru. Vrácení krve z ECMO do aorty pak zajistí perfuzi orgánů a ECMO systém může umožnit další management, organizaci operačního výkonu, zajištění krevních transfuzí apod.

Další typickou indikací je **obstrukční šok** nejčastěji při plicní trombembolii. Drenáž žilní krve a perfuze systémového tepenného řečiště pomocí ECMO obejde obturovanou plicnici a umožní intervenční léčbu tromboaspirací, lokální trombolýzou (catheter-directed thrombolysis, CDT) či dalšími postupy.

U **šoku septického** může dojít k septické kardiomyopatii s nízkým CO a zde je ECMO plně indikováno. Častěji se ale u septického šoku setkáváme s hyperkinetickou kompenzatorní cirkulací (kompenzuje hypotenzi v důsledku nízké vaskulární rezistence) s CO v řádu mnoha litrů, někdy až 15 l/minutu. Zde obvykle není možné pomocí ECMO navýšit celkový CO tak, aby zlepšil systémovou perfuzi, zvýšit krevní tlak a umožnit zásadně redukovat vasopresorickou podporu, kdy podstatou je nízká systémová vaskulární rezistence při sepsi.

Indikací k VA ECMO mohou být i pacienti po kardiochirurgických výkonech nebo zajištění pacientů během intervenčních kardiologických výkonů.

4.2 Srdeční zástava

Určitým specifickým srdečním selháním je srdeční zástava a napojení **ECMO za probíhající CPR** či u pacientů bezprostředně po návratu spontánní cirkulace (return of spontaneous circulation, ROSC) a nízkým CO. Celotělová ischemie, kdy byla cirkulace zastavena, vede ke značnému ischemicko-reperfuznímu poškození po ROSC nebo po napojení na ECMO. Systémová zánětlivá odpověď, porucha koagulace s krvácivým stavem a další patologie související s CPR jsou značně odlišné od pacientů s prostým kardiogenním šokem a „jen“ nízkým srdečním výdejem. Pacienti jsou mnohem více ohroženi sepsí, orgánovým selháváním při jaterní nedostatečnosti či ledvinném selhání. Častými komplikacemi jsou i poresuscitační poranění, jakkoli je snahou co nejbezpečnější transport s probíhající přístrojovou mechanickou srdeční masáží. Zásadní je pak míra poškození mozku, která je obvykle pro prognózu pacienta stěžejní.

4.3 Selhání plic

Selhání ventilace a oxygenace je typickou indikací pro **VV ECMO**. Může se jednat o širokou škálu patologií, ve které dominují plicní záněty, poškození při fibrotizujících plicních procesech, revmatologických diagnózách, ale může se jednat i o pacienty s astmatickým statem nereagující na konvenční terapii. Často se jedná o pacienty s preexistujícím plicním poškozením, například při chronické bronchopulmonální nemoci. Může se jednat i o pacienty s traumatickou lacerací plíce a neschopností ventilovat. Nejtěžší formou plicního poškození a typickou indikací pro VV ECMO je syndrom dechové tísně dospělých, ARDS (adult respiratory distress syndrome). Pro VV ECMO je typický sezónní či epidemický výskyt, kdy běžná frekvence výskytu je překonána nejčastěji při virových epidemiích a pandemiích. Poslední pandemie virové pneumonie způsobená virem SARS-CoV-2 vedla k dalšímu významnému rozšíření metody a potvrdila její pevné místo, které si ECMO získalo již po epidemiích chřipky z roku 2011 (obrázek 4-1) [65].



Obrázek 4-1 Transport pacienta na VV ECMO pro plicní selhání na podkladě virové pneumonie SARS-CoV-2

5 Mimetelní kardiopulmonární resuscitace (ECPR)

ECPR je speciální podpora či v tomto případě dokonce **náhrada cirkulace**, pokud se nedaří konvenčními resuscitačními postupy obnovit srdeční činnost. Jedná se o periresuscitační napojení na ECMO za probíhající srdeční masáže. Tímto je celý management, indikace a samotné napojení ve zcela výjimečném postavení vůči ostatním indikacím k ECMO. Jedná se o značně stresující situace, práci pod časovým tlakem a omezením plynoucím z prostředí a polohy pacienta při kanylaci. Obvykle tým pracuje s omezenými informacemi pro řádné zvážení indikací, a rozhodnutí by měla probíhat podle předem stanovených protokolů, aby proces usnadnila [66]. Za těchto podmínek je provedena diagnostika (transthorakální echokardiografie, TTE) a samotná implantace ECMO v co nejkratším čase.

Použití kardiopulmonálního bypassu bylo prvním pionýrským pokusem o ECPR. John Gibbon navrhl tento koncept pro léčbu těžké plicní embolie v roce 1937 [67]. Systémy ale musely překonat řadu problémů ve vývoji a až koncem minulého století se postupně prosadily systémy s centrifugálními pumpami a coatingem okruhu. **První ECPR programy** začaly vznikat na konci minulého století zejména v Japonsku, kdy Morimura a kol. zhodnotil tyto práce v systematickém review z roku 2010 zahrnující reporty od 1983 do 2008 [68]. Soubor zahrnoval 1285 OHCA ECPR pacientů s propuštěním z nemocnice ve $26,7 \pm 1,4$ % a dobrým zotavením ve 48,2 %. ECPR se rozvíjelo i ve Francii s dalšími slibnými reporty a studiemi [69,70]. Mezinárodní koordinační výbor pro resuscitaci (International Liaison Committee on Resuscitation) v roce 2005 uvedl, že ECPR může zlepšit výsledky po srdeční zástavě ve srovnání se standardní CPR v případech kardiogenního šoku a spatřené zástavy svědky u potenciálně reversibilních příčin kolapsu [71]. Ve stejnou dobu vydala kladné doporučení i AHA (American Heart Association) v tom smyslu, že ECPR by mělo být zváženo u pacientů s nemocniční zástavou a potenciální reverzibilitou kardiální příčiny [72].

Postupně se rozvíjely systémy ve Spojených státech, Evropě a dalších zemích, ale silnější evidenci přinesly až **randomizované prospektivní kontrolované studie** ARREST, OHCA Prague a Inception a jejich společné zhodnocení [73–76]. ARREST trial Yannopoulou a kol. z univerzity v Minnesotě byla první randomizovaná studie srovnávající implantaci ECMO jako ECPR ve srovnání s konzervativním CPR u pacientů s fibrilací komor (ventricular fibrillation, VF) nebo bezpulzovou elektrickou aktivitou (pulseless electrical activity, PEA), kdy na malém vzorku 30 pacientů byla statisticky prokázána prospěšnost ECPR [75]. V intervenční skupině byli pacienti s OHCA vezeni do centra a pokud splnili indikační kritéria, byli napojeni na VA ECMO. V konzervativním rameni bylo postupováno standardně bez ECMO. Propuštění z nemocnice jako primární výsledek studie byl dosažen v ECMO skupině versus skupině bez ECMO 6/14 (43 %) vs. 1/15 (7 %). 6měsíční přežití bylo 43 % ve skupině ECMO oproti 0 % v konvenční skupině. Studie byla předčasně ukončena pro superioritu intervenčního postupu. Ve

studii OHCA Prague byli pacienti randomizováni na místě události do konvenčního ramene s konvenční CPR anebo do intervenční skupiny, kteří byli za kontinuální resuscitace vezeni do centra k implantaci ECMO, pokud dojeli do 60 minut od zavolání na linku záchranné služby a neměli ROSC nebo měli ROSC a současně těžký kardiogenní šok (systolický tlak <90 mmHg se střední až vysokou potřebou vazopresorů). Primárním cílem bylo přežití s minimálním nebo žádným neurologickým poškozením (CPC 1 nebo 2, Cerebral Performance Category) po 180 dnech. Dobrý neurologický výsledek v invazivním vs. standardním rameni byl 31,5 % vs. 22,0 % (95 % CI -1,3 až 20,1, $p = 0,09$), ale nebylo dosaženo statistické významnosti. Sekundárním cílem byl neurologický výsledek ve 30. dni, kdy přežití s minimálním nebo žádným neurologickým poškozením byl 30,6 % vs. 18,2 % (95 % CI 1,9 – 22,7 %, $p = 0,02$). Souhrnné údaje ze studií ARREST a Prague OHCA prokázaly lepší přežití s příznivými neurologickými výsledky po 180 dnech ve skupině ECPR ve srovnání s kontrolní skupinou (32,4 % vs. 19,7 %; $p = 0,015$; 47,1 % vs. 28,3 % v analýze pouze u pacientů s defibrilovatelným rytmem; $p = 0,01$) [74]. Inception trial byla multicentrická studie, kdy pacienti byli vezeni za kontinuální resuscitace do centra se zaslepenou randomizací pro záchranný tým během transportu a dle randomizace k ECPR v nemocnici nebo konvenčním postupu [76]. Primárním výsledkem byl neurologický stav ve 30. dni od zástavy, kdy nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (ECPR vs konvenční CPR 14/70 (20 %) vs 10/62 (16 %), $p = 0,52$). Ve studii byl delší „low flow“ čas 74 minut, delší čas kanylací a managementu ve srovnání s výše jmenovanými studiemi, a zapojena byla i nízkoobjemová ECPR centra.

Dnes je benefit ECPR potvrzen v mnoha studiích [77,78] jakkoli je velmi komplikované systém v řadě regionů zavést a nemůže být proto použitelný univerzálně. Navíc může být efektivní jen u velmi přesně vybrané kohorty pacientů.

5.1 Indikace ECPR a efektivita managementu

ECPR může být **prospěšná jen pro přesně definovanou skupinu pacientů** [79]. Parametry ECPR programu by měly být nastaveny tak, aby bylo efektivně využito vzácných zdrojů nejen v podobě technického vybavení, ale především expertů v týmu, bez kterých se tyto systémy nedají budovat. V obecné rovině jsou k ECPR indikováni pacienti, u kterých je minimální „no flow“ čas (interval od kolapsu do zahájení základní resuscitace) a tedy kolaps spatřený svědky, adekvátně prováděná základní resuscitace, obvykle asistovaná telefonicky dispečerem záchranné služby, a dále korelát nejen kvalitně prováděné, ale především efektivní CPR s předpokladem řešitelné příčiny srdeční zástavy (například koronární intervence nebo léčba plicní embolie) [66,80]. U nemocničních zástav jsou obvykle intervaly krátké a CPR kvalitní. V indikaci u OHCA se jedná A) o zhodnocení dostupných vstupních dat dispečinkem záchranné služby na jehož základě se provede primární indikace/kontraindikace B) posouzení expertním týmem s přihlédnutím ke vstupnímu elektrickému rytmu, diagnostice pomocí TTE, UZ plic a dalšího monitoringu. Celkově by pak měl být systém vyladěn tak, aby kolaps – ECMO interval nepřesahoval 60 minut ve snaze o co nejlepší neurologický výsledek [81,82].

Indikačními kritérii na základě volání od svědků jsou obvykle[80]:

- Kolaps spatřený svědky, známý čas kolapsu.
- Ihned započata základní resuscitace, telefonicky/video asistovaná resuscitace dispečerem
- předpokládaná reverzibilní/léčitelná příčina zástavy (akutní koronární syndrom, hypotermie, intoxikace kardiotoxickými léky apod.).
- Věk pacienta (maximální obvykle okolo 65-75 let).
- Místo události/doba dojezdu do ECMO centra (v případě systému s nemocniční kanylací) /doba dojezdu ECMO týmu na místo události; obvykle okolo 30 minut.

Kontraindikace na základě volání od svědků jsou obvykle:

- Známý terminální stav maligního nebo chronického onemocnění.
- Věk/váha; někdy jsou systémy nastaveny od 18 let věku nebo od váhové hranice okolo 20 kg, tak aby byla vlastní kanylace proveditelná pomocí setů pro dospělé pacienty. Některá centra kontraindikují při morbidní obezitě.

Doplňující indikační kritéria na základě diagnostiky a monitoringu:

- Vstupní EKG rytmus. VF je významný parametr, který je obvykle přítomen u reverzibilní kardiální příčiny zástavy, kratšímu intervalu od kolapsu a lepšímu neurologickému výsledku. Některá centra indikují i pacienty s PEA při podezření na reverzibilní/léčitelnou příčinu v podobě plicní embolie. Informaci o vstupním rytmu lze obdržet i z automatizovaných externích defibrilátorů (AED) pokud tento doporučí či nedoporučí výboj.
- Echokardiografie – TTE. Posouzení/vyvrácení koordinované srdeční činnosti, diagnostika srdeční tamponády, hodnocení spontánního echoktrastu v srdečních oddílech.
- UZ hrudníku. Vyloučení hemothoraxu jako poresuscitačního poranění (jiný přístup k antikoagulaci v případě krvácení), pneumothoraxu. Případně UZ břicha k vyloučení krvácení v rámci resuscitace.
- Hodnocení efektivity CPR. Stažení zornic během CPR, přetrvávající gasping, intermitentní ROSC, $\text{ETCO}_2 > 15 \text{ mmHg}$, NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) snímáný z hlavy nad 40 %. Tyto jsou koreláty efektivní CPR ve smyslu generování alespoň nějakého srdečního výdeje během CPR. Jedná se o parametry, které jsou obvykle individuálně posouzeny.
- Viditelnost a velikost cév na UZ před zahájením přípravy ke kanylaci.

Doplňující kontraindikační kritéria na základě diagnostiky a monitoringu:

- Vstupní EKG rytmus. Asystolie je ve většině protokolů kontraindikací k ECPR. Je spojena se špatným neurologickým výsledkem, obvykle na podkladě dlouhého no flow intervalu, asfyktické zástavy, či vykrvácení po traumatu.

Nastavení a výběr **vhodného ECPR modelu pro daný region** a ECMO centrum musí respektovat řadu okolností. Základní fundament je zajistit co nejrychleji vysoce kvalitní CPR s co největší pravděpodobností ROSC. Pokud ale k ROSC nedochází, významně se snižuje pravděpodobnost přežití s dobrým neurologickým výsledkem přibližně po 20. minutě od kolapsu [83]. V této době je proto imperativem co nejrychlejší implantace ECMO. Systém tedy musí umožnit pacientovi využít vysokou pravděpodobnost dobrého neurologického výsledku díky CCPR, pokud dojde k ROSC do 20 minut. A dále umožnit pacientovi bez ROSC časnou ECPR.

Ve Švédsku se podle studie Ölandera a kol. odhaduje roční výskyt 46–267 potenciálních kandidátů na 10,5 milionu obyvatel, což odpovídá 1,4 %–7,8 % všech spatřených případů OHCA [84]. ECPR systémy je vhodné implementovat, pokud v přibližně 30minutovém dosahu ECMO centra je přibližně 500 000 – 1 000 000 obyvatel, a aby tím pádem byl počet ECPR přibližně 10-30/rok [85–90]. Musí se tedy jednat o zdravotnické zařízení schopné poskytnout vysoce specializovanou péči v celém spektru kardiovaskulární problematiky s vysoce specializovanou resuscitační péčí v oblasti, kde je možný rychlý transport vozidel s týmem či pacientem, a dostatečně vysokou hustotou obyvatel. Kvalita a robustnost systému je pak ruku v ruce s objemem ECPR/rok, kdy centra s nízkými počty podpor obvykle nedosahují takové rutiny a častěji se mohou vyskytovat komplikace [91]. Analýza ELSO registru potvrzuje, že centra s více než 30 případy ECMO ročně mají signifikantně nižší mortalitu [92].

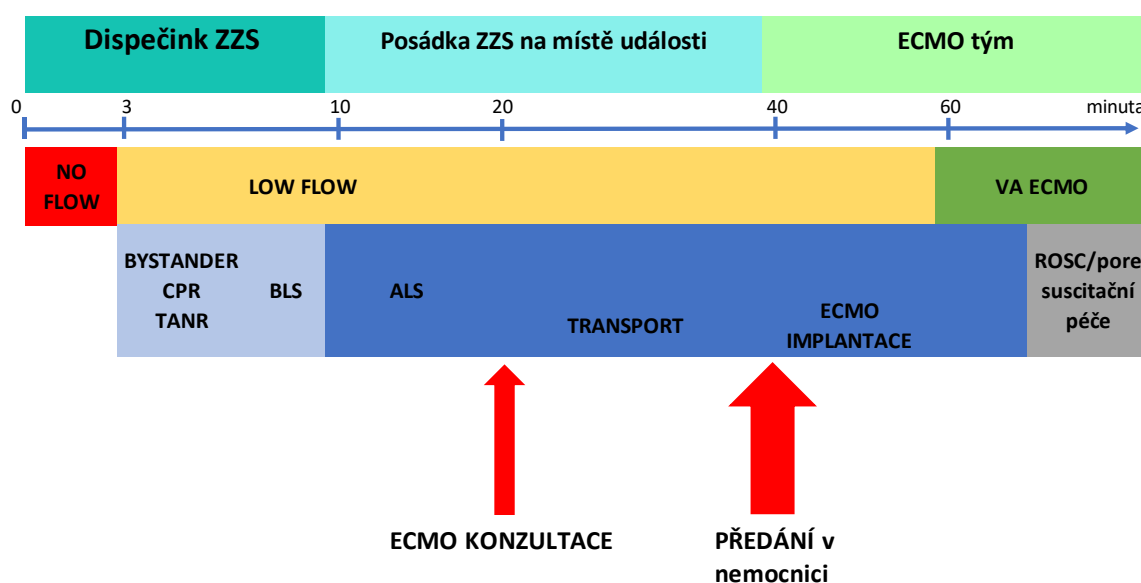
5.2 Mimonemocniční srdeční zástava s transportem za probíhající resuscitace do nemocnice k ECPR

Většina systémů ECPR **pro OHCA** jsou nastaveny jako **nemocniční implantace ECMO** pacientům, kteří jsou **do nemocnice za probíhající resuscitace** vezení záchrannou službou. Systém je možné implementovat v prostředí dobře pokrytém přednemocniční záchrannou službou s krátkými dojezdy sanitek v hustě zalidněné oblasti [93]. V určitých specifických situacích může být využita i letecká záchranná služba (helicopter emergency medical service, HEMS) [94].

Systémy mohou být nastaveny různě.

- Může se jednat o systém, kde po úvodní CPR, pokud nedochází k ROSC (obvykle po přibližně 10 minutách CPR, 3 defibrilačních výbojích apod.) je konzultováno ECMO centrum nebo dispečink záchranné služby, a pokud splní indikační kritéria je pacient vezen za kontinuální resuscitace do ECMO centra ke zvážení ECPR. Výhodou systému je dostatek času pro nemocniční tým k přípravě, mohou se vyhledat data o pacientovi z případné nemocniční historie, je přichystán systém ECMO a lze upřesnit případné role členů týmu před příjezdem

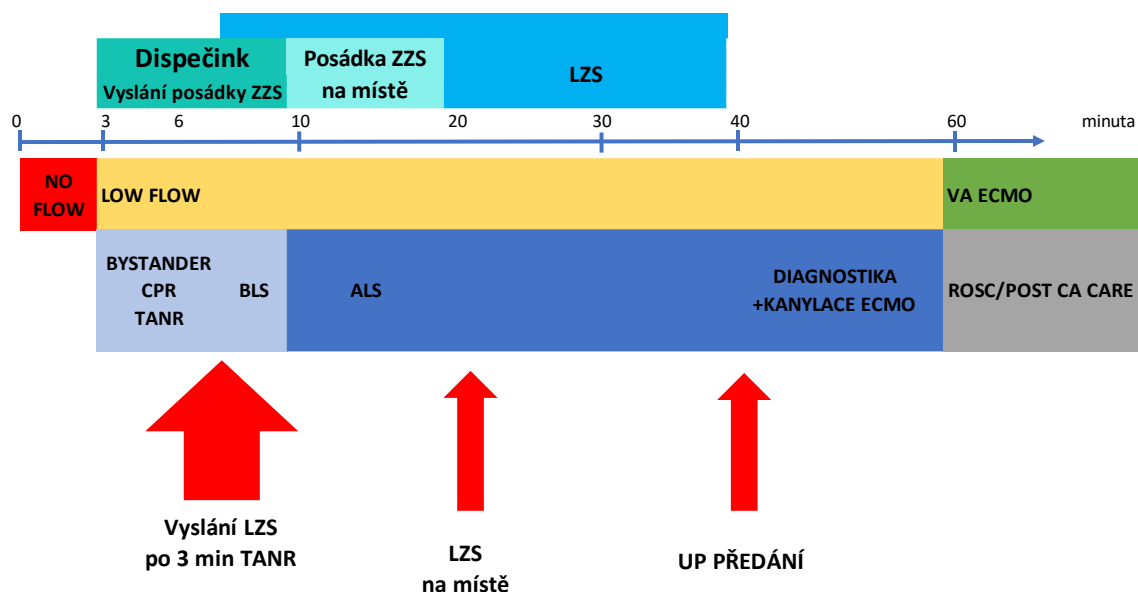
pacienta. Obvyklou nevýhodou systému je dlouhý dojezdový čas a dlouhá přednemocniční péče. Po konzultaci ECMO z místa události a indikaci k transportu za kontinuální resuscitace je tento transport obvykle velmi komplikovaný. Technika vyžaduje přístrojovou mechanickou srdeční masáž, kdy je určité riziko dislokace přístroje během manipulace a transportu s možnými závažnými periresuscitačními poraněními (fisura jater, sleziny, hemothorax atd.) [95,96]. Důležité je dokonalé sladění všech složek přednemocniční péče pro rychlý a efektivní transport, nicméně málokdy tento systém umožní krátký interval kolaps-ECMO okolo 40 minut a častěji se jedná o časy nad 60 minut. Systém je znázorněn na obrázku 5-1.



Obrázek 5-1 Předpokládaná ideální časová osa ECPR pro OHCA s napojením v nemocnici. ZZS-zdravotnická záchranná služba, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, No Flow – interval od kolapsu po zahájení laické resuscitace, Bystander CPR – resuscitace svědky, TANR – telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace, ALS – rozšířená resuscitace, ROSC – návrat spontánní cirkulace

- Může být využit i letecký transport (HEMS) [94,97]. K tomu, aby byl tento transport smysluplný, a tedy rychlý je zapotřebí obvykle simultánní vyslání HEMS spolu s primární pozemní posádkou, případně jen HEMS. V době, kdy jsou známy indikace, vstupní rytmus a efekt CPR může být vrtulník již po přistání blízko místa události schopen zajistit transport do nemocnice. Problémem je, pokud vrtulník není schopen přistát v blízkosti události a musela by být použita sanita k transportu do vrtulníku. Zde obvykle není možné pacienta dopravit do centra včas okolo 40 minut, tak aby ECMO mohlo být spuštěno do 60 minut. Simultánní vyslání s pozemní posádkou do perimetru přibližně 15 minut od základny může být velice efektivní a rychlé, na druhou stranu může vést k nadužívání HEMS, pokud dojde před přistáním k ROSC nebo z nějakých jiných důvodů je ECMO kontraindikováno. Může se s vysláním HEMS vyčkat několik minut CPR a pokud dispečink vyhodnotí, že se skutečně jedná o CPR

(řada hlášených resuscitací se může ukázat jako epileptický záchvat apod.), vyše vrtulník s minimálním prodlením několika minut. Systém je znázorněn na obrázku 5-2.



Obrázek 5-2 Předpokládaná ideální časová osa ECPR pro OHCA s napojením v nemocnici a využitím LZS. ZZS-zdravotnická záchranná služba, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, No Flow – interval od kolapsu po zahájení laické resuscitace, Low flow – interval probíhající srdeční masáže, Bystander CPR – resuscitace svědky, TANR – telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace, ALS – rozšířená resuscitace, ROSC – návrat spontánní cirkulace, LZS – letecká záchranná služba, UP – urgentní příjem nemocnice, Post CA Care – poresuscitační péče

- Dále mohou existovat rendez-vous systémy [75,98]. Indikovaný pacient je vezen do nejbližší nemocnice, kde se sejde s ECMO týmem, který tam dorazí z centra. Po kanylaci v této nemocnici je pak vezen týmem do ECMO centra k dalšímu managementu. Modifikací systému je kanylace ve velkém sanitním voze v systému rendez-vous [75].

5.3 Nemocniční srdeční zástava indikována k ECPR

Systém **ECPR pro nemocniční srdeční zástavu** je obvykle jednodušší zavést [99]. Management může být navázán na již zavedený postup resuscitací v nemocnici, na urgentní příjem nebo resuscitační oddělení. Proto se implementace ECPR nabízí jako nadstavba konvenční resuscitace. Obvykle se jedná o relativně malé resuscitační týmy, kde je implementace ECPR protokolů jednodušší než zavádění programů pro OHCA.

V zásadě jsou využita podobná indikační kritéria jako pro OHCA. Lze předpokládat kvalitní CPR prováděnou zdravotníky, velmi rychlou analýzu vstupního rytmu s případnou defibrilací, znalost okolností zástavy a komorbidit pacienta. Indikace či kontraindikace ECPR by měla být proto přesnější s větší jistotou při znalosti kvalitnějších informací. Indikace pro ECPR mohou být méně striktní, protože

se předpokládá kvalitnější CPR. Může se jednat o vyšší věkový limit resuscitovaných, častěji se jedná o indikaci i při PEA jako vstupním rytmem, kdy lze obvykle lépe odhadnout, zdali se jedná o PE, případně je diagnostika velmi rychle dostupná. Pacienti mají obvykle i lepší prognózu než OHCA ECPR [100].

Místa, kde je možné očekávat CPR je vhodné se na ECPR připravit. Je tedy možné mít technické prostředky trvale připravené například na urgentním příjmu či koronární angioline [101].

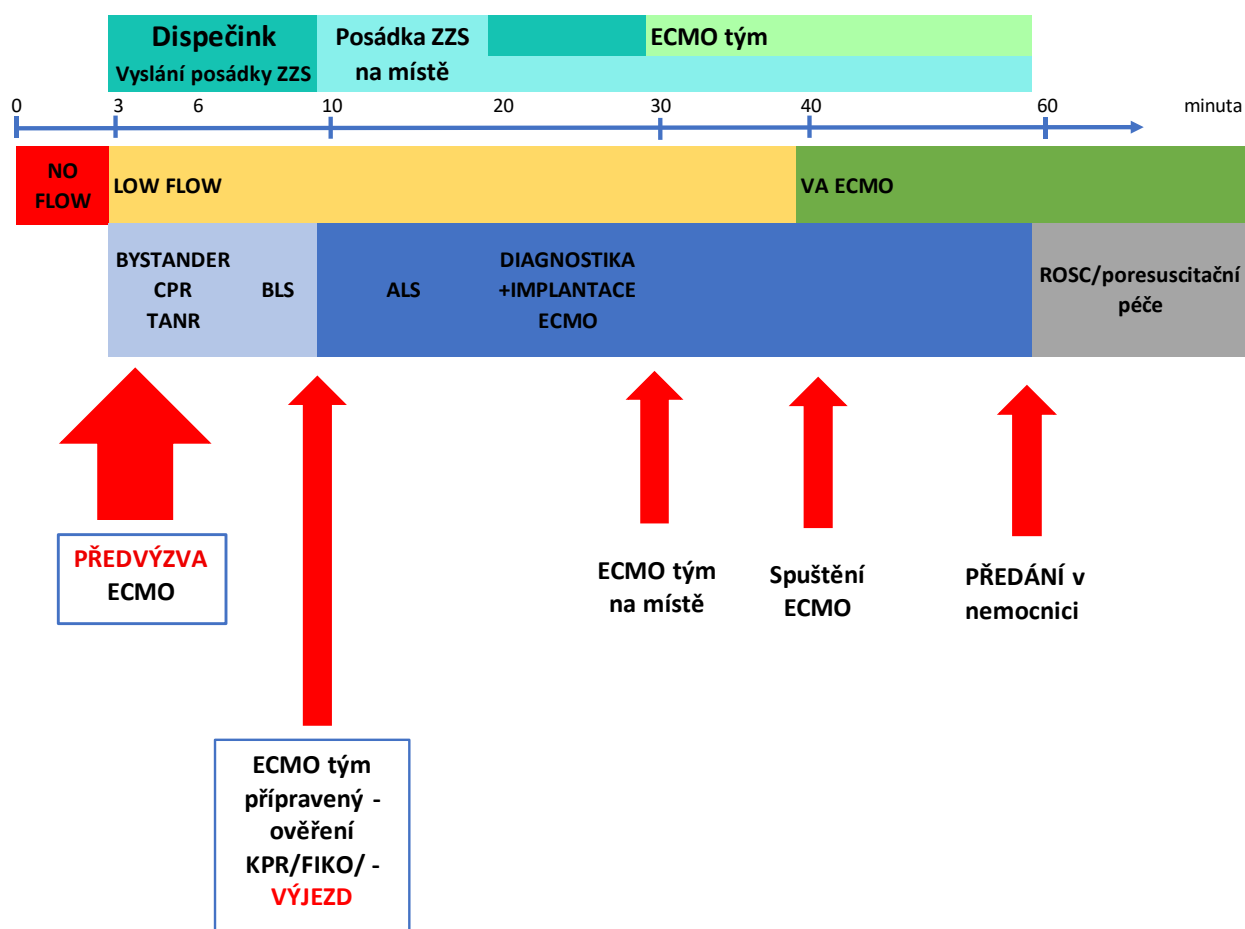
5.4 Mimonemocniční ECPR pacientů se srdeční zástavou

ECPR v terénu představuje velmi komplikovaný systém, extrémně náročný na logistiku indikací, transportu materiálu a personálu i vlastní implantaci ECMO [89,102]. Obvykle je mobilní ECPR evolucí nemocničních ECPR programů, jejichž hlavním problémem jsou dlouhé přednemocniční intervaly. Základem systému musí být velmi zkušený personál, a tým schopen samostatného provedení diagnostiky, indikace a implantace v limitovaných podmínkách.

Systémy jsou obvykle budovány jako **spolupráce nemocničního ECMO centra se záchrannou službou (ZS)**. Je vhodné, aby existovala jasná **protokolizovaná pravidla** kdy, pro koho a v jaké lokalitě je systém využitelný. Musí se jednat o tým dispečerů ZS, který dokáže co nejlépe situaci analyzovat a vyslat výzvu pro ECPR tým. V ECMO centru musí existovat propracovaný systém definující přesně činnosti jednotlivých členů týmu v případě aktivace výzvy k ECPR. Technické vybavení musí být připraveno a každý člen musí znát své úkoly a povinnosti. Týmy pro ECPR mohou být složeny z lékařů nebo ze dvou lékařů, instrumentující sestry (případně její roli přebírá jeden z lékařů), perfuziologa a posádky sanity [90,102].

Základem je vytvoření perimetru, kde má mobilní ECPR význam z pohledu dojezdových časů. Je nutné zohlednit rychlost a kvalitu pozemních komunikací. Na počátku je rozhodující práce dispečerů ZS. Tito jsou v prvním kontaktu s volajícím a mohou získat cenné informace pro posouzení využitelnosti ECPR. Zásadní je informace o spatřeném, přesně známém okamžiku kolapsu, bezprostředním zahájení laické CPR a volání na linku ZS. Důležité jsou okolnosti kolapsu. Nemělo by se jednat o kolaps pro asfyxii, tonutí (výjimkou mohou být tonutí ve velmi chladné vodě), či po traumatu. Je vhodné zjistit, zdali se nejedná o terminální stavy chronických onemocnění, a věk pacienta, ale ne vždy jsou tyto informace k dispozici. Dispečer ZS vysílá nejbližší posádku na místo a koordinuje CPR (telefonicky asistovaná resuscitace, TANR). Pokud určí, že pacient by mohl profitovat z ECPR, aktivuje ECPR tým (textová zpráva na mobilní telefon, pager, přímý hovor atd.). Výjezd se může realizovat již v této fázi, což přináší významné zkrácení dojezdové doby. Může se ale stát, že se objeví skutečnosti kontraindikující výjezd, nebo se primární informace ukáží jako mylné. Je rovněž možné iniciovat ECPR až po několika minutách TANR, případně až po zjištění vstupního elektrického rytmu. ECPR tým by měl být na místě ideálně okolo 30 minuty od kolapsu a po ověření dostupných dat, efektivity CPR a obvykle echokardiografické

diagnostice případně indikovat ECPR tak, aby bylo ECMO implantováno ideálně okolo 40 minuty od kolapsu [103]. Schéma možného mobilního ECPR je znázorněno na obrázku 5-3.



Obrázek 5-3 Příklad předpokládaného časového průběhu mobilního ECPR. ZZS-zdravotnická záchranná služba, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, No Flow – interval od kolapsu po zahájení laické resuscitace, Low flow – interval probíhající srdeční masáže, Bystander CPR – resuscitace svědky, TANR – telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace, ALS – rozšířená resuscitace, ROSC – návrat spontánní cirkulace, UP – urgentní příjem nemocnice, Post CA Care – poresuscitační péče

Po spuštění ECMO je potřeba zajistit stabilní mimotělní průtok nad 2,5 l/min a až poté podat pokyn k ukončení srdeční masáže, protože pacient je již perfundován krví ze systému ECMO [104]. Obvykle je snahou dosáhnout vyšších průtoků 4–6 l/min. Opatrnost je nutná k nastavení příkonu čerstvé směsi plynů do oxygenátoru, aby nedošlo rychle k poklesu CO₂ s hemodynamickými konsekvencemi zejména pro mozek. Obvykle se volí směs 50 % O₂ se vzduchem, abychom se vyvarovali hyperoxie. Dále by mělo pokračovat zajištění pacienta tak, aby měl dostatečný cévní vstup, obvykle monitoring invazivního krevního tlaku, ale může to být i NIRS k hodnocení perfuze a oxygenace CNS, či EEG.

5.5 Efektivita ECPR a dlouhodobé výsledky

ECPR může být efektivní, pokud je dodrženo několik základních předpokladů:

- Systém je budován ve vysokoobjemovém ECMO centru s dostatečně zkušeným týmem a zázemím centrové/univerzitní nemocnice s odpovídajícím technickým vybavením. Mělo by se jednat o centra s vyšším počtem než 30 ECMO/rok [89,104].
- Region umožňuje implementaci ECPR, pokud je hustě pokryt stanicemi ZS, má odpovídající kvalitu silnic (rychlost pozemního transportu) a hustotu obyvatel v blízkosti ECMO centra. Obvykle se jedná o systémy, kdy do 30 minut od centra je přibližně 500 000 až 1 000 000 obyvatel [88,91,103].
- Systém je budován v těsné spolupráci ECMO centra a ZS
- Podmínky aktivace a průběhu ECPR jsou jasně protokolárně definované a dodržované [102]
- Pravidelně se konají aktivity k udržení erudice týmu. Jedná se o nácviky ECPR, simulace, trénink kanylací, výjezdů. Součástí ECPR jsou i zhodnocení po konci výjezdu, definování silných a slabých stránek zásahu [104].

Je vhodné **vedení databáze**, pomocí které je možné analyzovat data nejen o ECPR. Sledování a ověřování indikací, časových intervalů, komplikací a výsledků po ECPR, včetně těch dlouhodobých, by mělo patřit k základním sledovaným parametrům. ECMO centra mohou být součástí mezinárodních databází [105], nebo si mohou svá data analyzovat sami. Je potřeba dodržet veškerá pravidla pro uchovávání patientských dat definovaných legislativou a pravidly organizace.

ECPR program je možné hodnotit jako efektivní, pokud dosahuje výsledků srovnatelných s vyspělými ECPR centry. Základními parametry hodnotícími **kvalitu ECPR programu** mohou pak být **přežití** pacientů, či ještě lépe **neurologické následky po ECPR** a dlouhodobá kvalita života. Jako kvalitní ECPR se považují výsledky CPC skóre 1-2 alespoň u 25-30 % pacientů [73,74,78,106]. Po zavedení mobilního ECPR v Paříži došlo ke zkrácení intervalu kolaps-ECMO o 20 minut, kdy tento parametr je asociován s neurologickým výsledkem po ECPR. Rovněž zpřísnění protokolu indikace přineslo zlepšení outcome, kdy se potvrdil přínos přesně definovaných protokolů a pečlivý výběr vhodných pacientů pro ECPR[78]. Měřítkem úspěšnosti ECPR mohou být i dlouhodobé výsledky a stav pacientů například za 6 měsíců od kolapsu. Ve společné analýze studií Prague OHCA a ARREST trial bylo dosaženo CPC 1-2 ve 180. dni od zástavy u 32,4 % v ECPR skupině a 19,7 % v CCPR ($p = 0,015$) [74]. Přesto pacienti mohou trpět určitými omezeními jako jsou například poruchy spánku, depresivní poruchy, poruchy vitality či fyzické výkonnosti [107].

6 Vybrané aspekty managementu pacientů

6.1 Antikoagulace a její bezpečnost

Mimotělní okruh, jakkoliv se používají moderní materiály, je cizorodý a ke zvýšení biokompatibility se tradičně během ECMO používá antikoagulace. Nalézt **bezpečnou míru antikoagulace** s minimalizací rizik je extrémně obtížné. Jak již bylo uvedeno výše, krvácivé komplikace představují při léčbě pacientů na ECMO zásadní problém a mohou být život ohrožující [4]. Trombóza oxygenátoru, což je nejčastější místo vzniku trombů, obvykle nepředstavuje tak vysoké riziko, protože funkce oxygenátoru se obvykle zhoršuje postupně, což umožňuje jeho včasnou elektivní výměnu, jakkoli případná systémová trombembolie může být rovněž život ohrožující [38]. Krvácivé komplikace jsou proto závažnějším problémem než trombotické komplikace a trendem je snižování antikoagulace [39].

Důvodem k antikoagulaci je interakce krve s mimotělním okruhem. Kontakt krve s umělými povrchy ECMO systému aktivuje koagulační kaskádu a vyvolává prokoagulační odpověď organismu [108]. Cílem antikoagulace je prevence trombotických komplikací, zejména trombózy oxygenátoru, selhání okruhu nebo systémové embolizace. Současně však antikoagulační léčba významně zvyšuje riziko krvácivých komplikací. Ty patří mezi nejčastější a klinicky nejzávažnější komplikace ECMO podpory, včetně intrakraniálního krvácení, a jsou spojeny s nepříznivými klinickými výsledky [39]. Udržení optimální rovnováhy mezi prevencí trombotických komplikací a minimalizací rizika krvácení proto představuje zásadní terapeutickou výzvu při vedení ECMO podpory.

6.1.1 Heparin, nová antikoagulancia, nové strategie

Historicky je standardní antikoagulační strategií během ECMO podpory použití nefracionovaného **heparinu** (UFH), který je také nejčastěji uváděn v doporučených postupech a lokálních protokolech ECMO center [4]. Použití UFH je však u kriticky nemocných pacientů spojeno s několika významnými limitacemi. Patří mezi ně zejména variabilní farmakokinetika, závislost účinku na hladině antitrombinu a riziko heparinem indukované trombocytopenie [3]. V důsledku těchto limitací roste zájem o alternativní antikoagulační strategie, které by mohly nabídnout stabilnější a lépe predikovatelný antikoagulační účinek. Mezi potenciální alternativy patří zejména přímé inhibitory trombinu, jako je argatroban či bivalirudin. Mají příznivější farmakodynamické vlastnosti a mohou potenciálně umožnit přesnější a stabilnější řízení antikoagulace [33,109,110]. Přestože jsou tyto strategie v některých centrech již používány, dostupná klinická data srovnávající jejich účinnost a bezpečnost v kontextu ECMO podpory jsou stále omezená, a většinou pocházejí z observačních studií nebo menších souborů pacientů s heterogenními výstupy [111–113].

Argatroban je přímý inhibitor trombinu, který blokuje trombin bez vazby na antitrombin. Krvácivé případně trombotické komplikace nejsou častější než s UFH [113,114] a krevní destičky mohou být

dokonce méně postižené ve srovnání s UFH [115]. Argatroban na rozdíl od UFH není ovlivněn reaktanty akutní fáze, což znamená, že změna hladiny reaktantů akutní fáze nerozkolísá antikoagulaci jako je tomu u UFH. Díky svému účinku není argatroban závislý na substituci AT. Argatroban blokuje i trombin vázaný v koagulu a nezpůsobuje HIT. Jeho efekt je tak předvídatelnější než u UFH [116] a některé práce naznačují celkově menší spotřebu krevních transfuzí [117]. Nevýhodou je nutnost kontinuálního podání bez možnosti bolusového podání (respektive pro toto chybějí data a doporučení), a je proto obtížné využít argatroban u akutních implantací ECMO, kdy je zapotřebí rychle navodit antikoagulaci. Argatroban je metabolizován v játrech a je velmi citlivý na hepatální funkci. I při lehké jaterní dysfunkci je nutné snížit dávkování, kdy u kriticky nemocných pacientů se používají 100-1000krát nižší dávky [118]. Renální selhávání antikoagulaci argatrobanem neovlivňuje [119]. Rovněž neexistuje specifické antidotum jako protamin v případě UFH. Argatroban je dražší než UFH, ale pokud se počítají náklady na testování HIT, kontroly a suplementace AT či menší spotřeba transfuzí může být antikoagulační management méně nákladný [117].

Bivalirudin má podobné vlastnosti a jeho použití u ECMO je rovněž bezpečné. Jeho nevýhodou může být velmi krátký poločas, který může zvýšit riziko trombóz v místech stagnace krve (levá komora při její minimální funkci během VA ECMO či oxygenátor) s neřešitelným stavem [120]. Bivalirudin je schválen k použití během koronárních intervencí a je indikován v případě HIT či heparinové rezistence [121]. Rozkládá se především plasmatickou proteolýzou a jeho metabolity jsou eliminovány ledvinami [122]. Při renálním selhávání je proto nutné snížit jeho dávky. V řadě prací byly potvrzeny krvácivé a trombotické komplikace srovnatelné s UFH [123,124] a některé práce dokládají rovněž nižší mortalitu [125].

Důležitou otázkou je optimální intenzita antikoagulace během ECMO podpory. Tradiční přístup vycházel z konceptu plné terapeutické antikoagulace. V posledních letech však přibývá důkazů naznačujících, že **nižší cílové hodnoty antikoagulace** mohou být spojeny s nižším výskytem krvácivých komplikací při zachování přijatelné míry trombotického rizika [44,45,126,127]. Například ve studii EOLIA byly používány nižší cílové hodnoty antikoagulace (aPTT 40–55 s nebo anti-Xa 0,2–0,3 IU/ml), které byly spojeny s nižším výskytem krvácivých komplikací, přičemž frekvence výměny ECMO okruhu dosahovala přibližně 28 % [47]. Objevují se rovněž práce hodnotící ECMO podporu bez antikoagulace, které ukazují akceptovatelnou míru trombotických komplikací a tento postup je vhodný zejména u pacientů po traumatech či s koagulopatií z nejrůznějších příčin [128].

Tyto poznatky podporují koncept individualizovaného přístupu k antikoagulaci během ECMO terapie, jehož cílem je optimalizace rovnováhy mezi bezpečností a účinností léčby.

6.1.2 Monitorace antikoagulace

Klíčovou roli v bezpečném řízení antikoagulační terapie hraje **spolehlivá laboratorní monitorace**. V současné klinické praxi je nejčastěji využíván aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) [4]. U

kriticky nemocných pacientů však může být jeho interpretace významně ovlivněna systémovou zánětlivou odpovědí, změnami koncentrací koagulačních faktorů nebo laboratorní variabilitou [33,52]. aPTT nereaguje lineárně na změny dávky DTI a může být falešně prodloužen při hemodiluci, vysokých fibrin degradačních produktech, deficitu vitamínu K, polycytémii či systémovém lupu a jemu podobným jednotkám [54,129].

Alternativní přístup představuje monitorace založená na přímém měření blokády koagulačních faktorů. U DTI se jedná o testy reflektující inhibici trombinu (test anti-IIa, případně ECT pomocí viskoelastických metod), zatímco u LMWH a UFH zůstává standardem anti-Xa [4,53,114]. Anti-Xa vykazuje nižší variabilitu než aPTT, ale může být zkreslen nízkou hladinou AT při heparinové resistenci. Dále může být zkreslen vysokým bilirubinem, volným hemoglobinem při hemolýze či vysokým fibrinogenem. AntiIIa měří aktivitu trombinu v přítomnosti jeho inhibitoru (argatrobanu). Test může být založen na modifikaci trombinového času, který je velmi citlivý na přítomnost DTI. Ředěním vzorků můžeme získat dTT (diluted trombin time), který reflektuje trombinovou blokádu. Dalším způsobem je ECT (ecarin clotting time), kdy ecarin aktivuje protrombin, který je pak inhibován DTI. Testy vykazují lineární závislost na koncentraci DTI a jsou dostupné jako komerční sety pro testování DTI.

Tyto markery mohou poskytovat přesnější informaci o skutečném antikoagulačním účinku léčby a umožnit přesnější titraci dávky antikoagulancia. Dosavadní praxe je však charakterizována značnou heterogenitou cílových laboratorních hodnot napříč jednotlivými centry a omezenou možností převést výsledky observačních studií do jednotných doporučení.

6.2 Bezpečnost umělé plicní ventilace podle mechanické energie nejen během VV ECMO

Umělá plicní ventilace (UPV) u pacientů s akutním respiračním selháním (ARF, acute respiratory failure) je jedním z nejčastějších důvodů hospitalizace na JIP (jednotka intenzivní péče). Důvodem ARF může být jak primární postižení plic, tak nutnost analgesedace a UPV z mimoplicních důvodů, například po velkých chirurgických výkonech, u pacientů s poruchou vědomí nebo po velkých traumatech. ARF může být spojeno s těžkými formami poškození plic, tzv. ARDS (adult respiratory distress syndrome, syndrom dechové tísně dospělých). ARDS je syndrom, jehož příčinou mohou být plicní záněty, ale i jiné formy plicního postižení a je v současnosti definován podle tzv. Berlínské definice [130]. I přes značný pokrok v managementu pacientů s ARDS zůstává mortalita těchto pacientů stále vysoká [131] a dosahuje až 45 %. Tito pacienti jsou proto častými kandidáty na VV ECMO. Pokud je ECMO indikováno, je stěžejní, aby byla **UPV bezpečná a umožnila zotavení plic**.

UPV je přístrojová metoda, která pomocí definovaného přetlaku v dýchacích cestách zajistí výměnu plynů mezi zevním prostředím a plícemi, a převezme tak za pacienta část nebo celou dechovou práci. UPV je metodou invazivní, kdy dochází k působení zevních sil generovaných přístrojem na plicní parenchym. Šetrné nastavení UPV nejen u pacientů s ARDS, tzv. **protektivní ventilace** [132] je dobře známý koncept zlepšující prognózu pacientů [133,134]. Nicméně ani protektivní nastavení UPV nemusí být pro každého pacienta dostatečně bezpečné. Ventilovatelný rozsah plic může být malý a v této souvislosti se hovoří o tzv. „baby lung“ konceptu [135], kdy je zapotřebí dále snížit invazivitu UPV k zamezení plicního poškození. U pacientů s těžkým stupněm ARDS, tak UPV může plicní parenchym dále poškozovat a způsobovat tzv. VILI (ventilator induced lung injury, ventilátorem indukované plicní postižení) [136], které pak dále zhoršuje prognózu pacienta.

6.2.1 Mechanická energie UPV

Výsledkem nastavení jednotlivých parametrů UPV je energie, kterou přístroj působí na plicní parenchym a která zajišťuje rozepnutí plic a změnu jejich objemu související s výměnou plynů během dýchání. Celková energie působící na plicní parenchym souvisí s mírou VILI [137]. **Koncept „mechanické energie“** [138] popisuje vliv jednotlivých proměnných na velikost této energie a experimentálně byly stanoveny limity energie pro rozvoj VILI [139]. Původní rovnice byla vyvinuta pro objemovou ventilaci, ale postupně byly nalezeny výpočty i pro tlakově řízenou UPV [140] a částečně zjednodušené rovnice, které se dají využít ke sledování mechanické energie (ME) u lůžka pacienta [141,142]. ME má vliv na mortalitu a prognózu pacientů, jak bylo zjištěno v observační studii na více než 8 000 pacientech [143].

Pokud zmiňujeme ME, obvykle se jedná o ME_{rs} pro celý respirační systém (tedy pro plíce, dýchací cesty a hrudní stěnu) zohledňující elastické i resistenční komponenty, stejně jako energii, kterou představuje aplikace pozitivního přetlaku na konci expirace (PEEP). VILI je způsobena energií působící na plicní parenchym (ME_{lung} , mechanická energie plic), ale pro extrakci této porce energie (z celkové ME_{rs}) je zapotřebí monitorování transpulmonálního tlaku (P_{tp}). Měření P_{tp} nepředstavuje běžně sledovaný parametr, může být zatížen chybami měření [144] a pro jeho měření je zapotřebí speciální sonda zaváděná do jícnu. Vztah mezi ME_{rs} a ME_{lung} je obvykle lineární a byly odvozeny limity pro vznik VILI jak pro ME_{lung} tak pro ME_{rs} [145]. ME_{rs} vyšší než 17 J/min byla spojena s vyšší hospitalizační mortalitou [146].

6.2.1.1 Výpočty mechanické energie a její využití k indikaci ECMO

ME se dá přesně stanovit z **P-V křivky** tzv. **geometrickou metodou**, kdy ME odpovídá ploše pod křivkou. Tato metoda představuje jakýsi zlatý standard pro hodnocení ME [147]. Pro běžné použití je ale nepraktická, protože vyžaduje přístroj k jejímu stanovení. Existují ale zjednodušené vzorce, umožňující výpočet ME u lůžka pacienta z běžně dostupných parametrů UPV [140]. Musí se zohlednit typ ventilačního režimu a použít adekvátní vzorec. V každém případě je výpočet přesný jen u plně řízené

ventilace, kdy asistované režimy nedovolují do kalkulace vnést dechovou práci konanou pacientem, takže u těchto režimů metoda spolehlivě použít nelze.

Znalost ME u lůžka pacienta může být dalším parametrem, podle kterého je možné sumárně hodnotit vliv UPV. Pokud je určitá mez ME překročena, mohou být provedeny určité postupy ke snížení této ME. Těmito mohou být prohloubení sedace či svalová relaxace, pronační poloha, přenastavení UPV, či postupy tolerující určitou patologickou míru hyperkapnie či hypoxemie, pokud tyto nezpůsobují další orgánové selhávání. Při vyčerpání těchto postupů je na místě zvážení ECMO, protože jinak vystavujeme pacienta vysokému riziku rozvoje VILI a neposkytujeme plicím podmínky na reparaci. ME tak může být jedním z indikačních kritérií pro napojení na VV ECMO a následně umožňuje upravit energii UPV do bezpečného pásma, protože část výměny plynů již zajišťuje ECMO.

7 Komentované publikace

7.1 Komentované publikace týkající se ECPR

7.1.1 Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a large tertiary center in the Czech Republic: three years' experience and future directions

Publikovaný článek shrnuje zkušenosti ECMO Centra FNO s prvními třemi roky ECPR pro OHCA v Moravskoslezském kraji. ECPR program je evolucí více než 15 let zkušeností s mimotělními podporami v Ostravě, kdy od jednotek podpor ročně nyní centrum implantuje bezmála 100 podpor za rok. Tato progresa byla nezbytnou podmínkou spuštění ECPR programu, protože základem musí být zkušený personál přítomný na pracovišti nepřetržitě v režimu 24/7. Rozšíření IHCA ECPR na OHCA ECPR umožnila velmi těsná spolupráce se ZS a společné vybudování robustního systému indikací, managementu transportů a předávání informací tak, aby systém fungoval efektivně. Byly využity nejen doporučené postupy odborných společností, ale i zkušeností jiných ECMO center k tomu, abychom vybudovali vysokoobjemové ECPR centrum.

Naše práce prokázala, že jsme schopni dosahovat srovnatelné kvality a výsledků jako světová centra. Samotný počet ECPR okolo 25/rok dokazuje, že systém indikací je efektivní, a že centrum dosahuje vysokých objemů. Medián intervalu kolaps – ECMO byl 75 minut, kdy zásadní vliv mělo předání v nemocnici až v 55. minutě od kolapsu. Přednemocniční management a transport pacientů s kontinuálně probíhající resuscitací jakkoli je region dobře pokryt ZS je značně komplikovaný a přes veškerou snahu a výcvik protrahovaný. Nemocniční kanylace pacientů s OHCA byla rychlá díky nacvičené souhře jednotlivých členů týmu, obvykle okolo 10-15 minut a úspěšnost kanylace okolo 93 %, což snese srovnání s tradičními ECPR centry. Poresuscitační péče a postupy byly protokolizovány a rovněž dosahují nejvyšších standardů. Prokázali jsme, že ECPR je v našem regionu přínosná i při těchto relativně dlouhých low-flow časech. Propuštění z JIP přežilo 39,1 % pacientů, 27,5 % bylo propuštěno domů a přežití půl roku po ECPR bylo dosaženo v 33,3 % případů.

Naše práce se zaměřila nejen na přežití s dobrým neurologickým výsledkem (CPC skóre 1-2) třicátý den po CPR, který byl dosažen u 29,0 % pacientů. Práce podrobně zkoumala i kvalitu života pacientů půl roku po CPR, na kterou je v souvislosti s rozvojem ECPR kladen mnohem větší důraz. I v tomto parametru bylo dosaženo velmi dobrých výsledků, kdy kvalita života po CPR byla srovnatelná s kvalitou života běžné populace. Ačkoli spolupráci v dlouhodobém sledování odmítla řada pacientů, zbylí vykazovali obvykle jen lehké fyzické a mentální potíže.

Výsledky práce jsou rovněž podkladem k dalšímu zlepšování ECPR programu. Změny jsou zaměřeny zejména na zkrácení intervalů kolaps - ECMO implementací mobilního ECPR v terénu na místě kolapsu, které probíhá od počátku roku 2026.

Práce byla citována v časopise Resuscitation, který je předním periodikem v tomto oboru.

RESEARCH

Open Access



Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a large tertiary center in the Czech Republic: three years' experience and future directions

Filip Burša^{1,2}, Michal Frelich^{1*}, Peter Sklienka^{1,2}, Marek Bebej¹, Juraj Rodina¹, Nela Walachová^{3,4}, Jan Varady¹, Jan Neiser^{1,4}, Radan Swaczyna¹, Zuzana Kučerová^{1,4}, Marcela Káňová^{1,2}, David Holes⁵, Michaela Lišková⁵, Michal Burda⁶, Martin Porzer⁷ and Jan Máca^{1,2}

Abstract

Background Extracorporeal resuscitation (ECPR) has been shown to improve outcomes in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). It is, however, not the standard of care. The establishment of new ECPR centers is challenging, even though valuable lessons can be learned from more experienced centers. The primary objective of this study was to assess survival rates and neurological outcomes after ECPR. The secondary objective is to evaluate peri-ECPR parameters in relation to neurological outcomes, and to describe the long-term quality of life six months after ECPR.

Methods This monocentric study involves patients with refractory OHCA transported to the hospital with ongoing mechanical cardiopulmonary resuscitation (CPR) for ECPR implementation at the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) Center of the University Hospital Ostrava, Czech Republic, from 1 January 2022 until the end of 2024. Outcome was assessed through analysis of data from the Ostrava ECMO Centre registry and long-term outcomes were evaluated using the SF36, EQ-5D-5L, and HADS questionnaires as retrospective study. The indication criteria and care standards were followed according to a local protocol.

Results Over three years, 74 patients met the inclusion criteria for ECPR, with a cannulation success rate exceeding 93%. The median collapse-to-ECMO interval was 75 min. The survival to discharge from the intensive care unit was 39.1%, with 27.5% of patients discharged home and 33.3% survival after 6 months. Good neurologic outcome (cerebral performance category, CPC 1–2) on Day 30 post-arrest was observed in 29%. Overall, patients reported only low levels of pain, anxiety, and depression at 6 months post-arrest. The majority were completely self-sufficient, experiencing only minor problems with mobility or usual activities, with a median Quality-Adjusted Life Year/year of 0.90.

Conclusion The outcomes of the ECPR program in Ostrava are comparable with long-standing ECPR centers. Considering the interval collapse to ECMO was 75 min, the results were favorable, with good overall quality of life.

Keywords Extracorporeal, Resuscitation, ECMO, Out-of-hospital cardiac arrest, Czech Republic, Ostrava

*Correspondence:

Michal Frelich
michal.frelich@fnu.cz

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Background

Patients undergoing conventional cardiopulmonary resuscitation (CCPR) due to out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) have a poor prognosis, with favorable long-term neurologic outcome achieved in only approximately 10% of cases [1–3]. CPR using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR), has been shown to improve these outcomes for selected patients with refractory cardiac arrest (CA) [4, 5], achieving hospital discharge rate of up to 30%, with good neurologic outcomes [6, 7]. ECPR is, however, not yet universally considered the standard of care, and it is available only in a limited number of highly specialized centers. This is largely caused by the challenges associated with implementing the ECPR program in larger regions due to the technological demands, need for highly experienced personnel, substantial costs, and, last but not least, because current evidence from randomized controlled trials (ARREST trial, Prague OHCA and Inception trial) shows slightly conflicting results [8–10].

The ECPR program cannot be implemented universally and the following must be considered: high population density (ensuring sufficient case volume), quality and type of roads (ensuring favorable transport speed), regional coverage by emergency service centers, and the logistics of the actual ECMO cannulation in the hospital or on scene. All this very much depends on the quality of the chain of survival, including the willingness of the bystanders to provide first aid and resuscitate if they see a collapse. Crucially, the coordination of the dispatch and emergency services personnel as well as the experience of the ECPR team must be at a very high level. The clear definition of indication and exclusion criteria is also important [11].

The primary objective of this study is to describe overall survival after ECPR. The secondary objective is to evaluate peri-ECPR parameters (e.g. time interval between pre-hospital and hospital management, initial rhythm) in relation to neurological outcomes, and to describe the long-term quality of life six months after ECPR.

Methods

This observational study was conducted in Ostrava and the Moravian-Silesian Region of the Czech Republic, comprising nearly 300,000 inhabitants in Ostrava and almost 1.2 million in the region. The ECPR program was launched at the ECMO Center of the University Hospital Ostrava (UHO) in collaboration with the Moravian-Silesian Emergency medical service (EMS) on January 1, 2022. An analysis of prospectively collected data from the registry of the Ostrava ECMO

Center was conducted in accordance with the STROBE guidelines, covering the period from the launch of the OHCA ECPR program (January 1, 2022) to December 31, 2024. ICU and 6 months survival, neurologic outcomes on day 30 and quality of life at 6 months post-CA were analyzed. Long-term outcomes were evaluated using a questionnaire (see below) completed by patients who agreed to participate and signed an informed consent form.

The ECPR protocol was made available to all ground ambulance and helicopter emergency medical service (HEMS) staff and staff training was conducted (see Supplement 1). Ten minutes after the initiation of advanced CPR, typically following the third defibrillation attempt, the on-scene physician contacted the 24/7 operating ECMO center in Ostrava.

Inclusion criteria for ECPR in OHCA:

- Presumed cardiac etiology of the cardiac arrest
- Witnessed collapse
- Bystander CPR
- Estimated age ≤ 70 years
- Body weight ≥ 15 kg
- Transport time to UHO ≤ 30 min

Exclusion criteria for ECPR for OHCA:

- Known terminal malignant disease
- Known terminal chronic disease

If both the attending physician and the ECMO center agreed that the particular patient could benefit from ECPR, the patient was promptly transferred to the emergency department (ED) for further evaluation under continuous mechanical chest compression (LUCAS, Lund University Cardiac Arrest System; Physio-Control Inc/Jolife AB, Lund, Sweden). Upon arrival, the resuscitation team (consisting of emergency department personnel, typically comprising three nurses and one physician) and the ECMO team (consisting of an ECMO physician, a nurse, a perfusionist, a cardiologist, or if necessary, cardiac surgeon) were already prepared with the required equipment and all available information about the CCPR was shared.

Immediate diagnostic procedures were conducted, including echocardiography focusing on the presence or absence of the return of spontaneous circulation (ROSC), of coordinated cardiac activity, and potential reversible causes of cardiac arrest, excluding cardiac tamponade. Chest ultrasound was performed to exclude fluid or pneumothorax, and the abdominal cavity was examined to exclude hemoperitoneum. Based on the consultation, the ED team and the ECMO team reached a consensus

on the suitability of the indication for ECMO cannulation, which usually required approximately 3 min.

The cannulation was guided by real-time ultrasound using the Seldinger technique and the GE Vivid S70N with 3Msc probe (General Electric, 1 Neumann Way, Cincinnati, OH 45215, USA). The Cardiohelp device (Getinge AB, Cardiohelp, HLS circuit) was used for ECMO support. Subsequently, a decision was made regarding the need for coronary angiography and, if indicated, the procedure was performed with ongoing ECMO support. The patient's management was guided by the post-resuscitation care protocol, which included the administration of anticoagulation therapy with argatroban, management of sedation, antimicrobials, monitoring, anticoagulation targets, etc. (see Supplement 2A and 2B).

Recorded data included basic demographics (age, sex, height, weight, comorbidities), times of collapse, ED admission, ECMO start, ECMO cannulation success, ECMO support duration, ICU and 6-month survival, Cerebral Performance Category (CPC; values of 1–2 were considered indicative of good neurologic outcome), discharge home, and return to work. Long-term quality of life assessment was evaluated using the Short Form 36 Health Survey (SF36), questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol 5 Dimensions 5 Levels) with Quality-Adjusted Life Year (QALY), and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) at least 6 months after the arrest via patient interview. SF36 is a standardized questionnaire measuring the quality of life in 8 domains, each rated 0 (worst) to 100 (best), with scores < 40 indicating reduced quality of life compared to the general population. EQ-5D-5L is based on self-assessment of health on a visual analog scale (VAS) from 1–5 (1 is best). It is a descriptive system that classifies five domains: mobility, self-care, usual activities, pain and anxiety. The results can be used to calculate overall VAS score (0–100, 100 is best) and Quality-Adjusted Life Years (QALYs), an indicator that combines life expectancy and quality of life into a single value. Values above 70 indicate a maximum of slightly reduced health. The HADS is a screening questionnaire for anxiety and depression. It is based on a scale ranging from 0 to 21 and comprises seven items for anxiety (A) and seven for depression (D). Each item is rated from 0 to 3 (where 0 is best). Values greater than 11 may indicate anxiety or depression. The HADS assessment was performed after being granted the Master User License.

Statistics

The level of statistical significance was set at 0.05. Categorical variables were characterized by the absolute count and the relative frequency (in %). Fisher's exact test was employed to assess the statistical difference between

groups. Numeric variables were described with medians and IQR (25–75%) and statistically tested with a non-parametric two-sample Wilcoxon rank-sum test. Resulting p-values were adjusted for multiple comparisons using the Holm method. All statistical analyses were performed in R version 4.1.3. R Core Team [12]. To calculate long-term outcomes, the average and median scores were determined for each domain.

Besides descriptive statistics, Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) were calculated from SF36 according to the original scoring algorithm described by Ware et al. [13]. Raw domain scores (Physical Functioning, Role Physical, Bodily Pain, General Health, Vitality, Social Functioning, Role Emotional, and Mental Health) were first standardized into z-scores using the U.S. population normative means and standard deviations. Z scores were calculated for each of the eight domains using the formula: $z = (\text{raw score} - \text{US mean}) / \text{US standard deviation}$. Next, conversion using factor coefficients for PCS and MCS according to Ware et al. (this gave us the Z value) [13]. Finally, $T = 50 + (10 \times Z)$ was calculated, which represents PCS and MCS.

The EQ-5D-5L digit code was converted to utility value (range from 1-full health to 0-death) according to the formula: $U = 1 - (C + M + SC + UA + PD + AD)$, where C = constant for deviation from full health ($C = 0.047$); M, SC, UA, PD, AD = price penalties for individual dimensions (M – mobility, SC – Self-Care, UA – Usual Activities, PD – Pain/Discomfort, AD – Anxiety/Depression). German EQ-5D-5L value set was used as the most appropriate for the Czech population [14]. Therefore, the calculated utilities and QALYs reflect the preferences of the German general population (see Limitations). Simply, $\text{utility} = 1 - \text{total sum of penalties}$. QALYs were subsequently calculated as the product of survival time and the corresponding utility value.

The study was registered on the public database ClinicalTrials.gov on 20th June 2025 (NCT07031466) and approved by the Ethics Committee of UHO (reference number 139/2025).

Results

Over the three years, 227 patients were considered for ECPR, and ultimately, 74 OHCA patients received ECPR, with cannulation success rate 93.2% (69/74). On total, 227 patients were consulted, 162 of whom were transported to the ED and 85 (37.4%; 85/227) cannulated after considering all available information and contraindications. Some of these patients had ROSC ($n = 11$) and are therefore not included in the final evaluation (see Fig. 1). Cannulation-related complications included the inability to find or cannulate the vessels (3 cases), inability

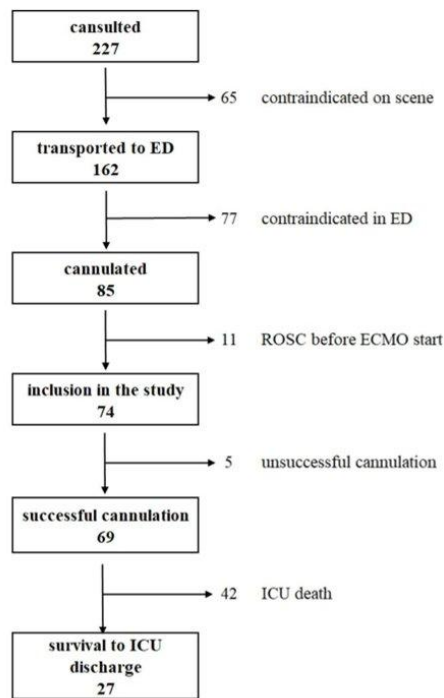


Fig. 1 Flow chart showing the study and patient inclusion process. ICU – intensive care unit, ED—emergency department, ROSC – return of spontaneous circulation, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

to insert the guidewires (1 case), and perforation of the cannula into the free abdominal cavity (1 case). Patients who were initially indicated for transport to the ECMO center but developed ROSC during transport with persisting signs of cardiogenic shock were often connected to ECMO but were not included in this study (only those cannulated under continuous mechanical CPR were included). Basic demographics and patients' comorbidities are shown in Table 1.

Overall survival to intensive care unit (ICU) discharge of successfully cannulated patients was 39.1% (27/69), and 27.5% (19/69) were discharged directly to home care (see Table 2). The 30-day survival rate with good neurological outcomes (CPC 1–2) and full self-sufficiency was recorded as 29.0% (20/69), (see Table 3). At six months, survival decreased to 33.3% (23/69), and 10.1% (7/69) of patients returned to work. Cerebral edema was the most common cause of ICU death (54.8%; 23/42), followed by multiorgan failure (21.4%; 9/42) and withdrawal of therapy for futility (14.3%; 6/42). Refractory

Table 1 Basic demographic data and patients' comorbidities. IQR – interquartile range, APACHE—Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Parameter	N (%)
total number of patients	74 (100.0%)
female	12 (16.2%)
male	62 (83.8%)
diabetes mellitus	5 (6.9%)
hypertension	18 (24.7%)
chronic lung disease	1 (1.4%)
chronic heart failure	5 (6.9%)
history of coronary artery disease	15 (20.6%)
	median (IQR 25–75%)
age	51 (42–58)
weight (kg)	80 (75–98)
body mass index (kg/m ²)	27 (24–30)
APACHE II score	38 (34–42)

cardiac arrest despite ECMO support and intervention to achieve ROSC (such as stellate ganglion blockade, double sequence defibrillation, high esmolol bolus, or invasive left ventricle unloading techniques using Impella CP or intra-aortic balloon pump) was cause of death in 4.8% (2/42). Two of the deceased patients were indicated for organ donation by the transplantation team (donor after brain death), resulting in six successfully transplanted organs, see Table 2.

The median total time from collapse to arrival to the ED was 55 min (IQR 45–67 min), and the overall median time collapse-to-ECMO time was 75 min (IQR 65–90 min), (see Table 4 and Fig. 2). The median interval

Table 2 Outcome parameters and causes of death. Numbers and relative frequencies in % are reported. ICU – intensive care unit, CPC – cerebral performance category, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

Parameter	N (%)
Outcome of successfully cannulated patients:	
Survival to ICU discharge	27/69 (39.1%)
Discharge to home	19/69 (27.5%)
Survival at 6 months	23/69 (33.3%)
Return to work at 6 months	7/69 (10.1%)
Total number of ICU death of successfully cannulated	42/69 (60.9%)
Cause of ICU death:	
brain oedema	23/42 (54.8%)
hemorrhagic diathesis	2/42 (4.8%)
multiorgan failure	9/42 (21.4%)
refractory cardiac arrest	2/42 (4.8%)
withdrawal of therapy for futility	6/42 (14.3%)

Table 3 Neurologic outcomes in individual subgroups according to the CPC score on day 30. Numbers and relative frequencies in % are reported. *CPC* – cerebral performance category, *ICU* – intensive care unit, *ECMO* – extracorporeal membrane oxygenation

Neurologic outcomes	CPC 1–2	CPC 3–5
all cannulated patients (N=69)	20 (29.0%)	49 (71.0%)
consider only survivals to ICU discharge (N=27)	20 (74.1%)	7 (25.9%)
with collapse-to-ECMO ≤ 60 min (N=9)	4 (44.4%)	5 (55.6%)
with collapse-to-ECMO > 60 min (N=60)	16 (26.7%)	44 (73.3%)
in patients < 50 years (N=35)	13 (37.1%)	22 (62.9%)
in patients ≥ 50 years (N=34)	7 (20.6%)	27 (79.4%)

Table 4 Time intervals relevant to ECPR. Medians and interquartile range (IQR i.e., 25–75%) are reported. *ECMO* – extracorporeal membrane oxygenation, *IQR* – interquartile range

Parameter	median (IQR)
Intervals: collapse to emergency room (minutes)	55 (45–67)
emergency to ECMO (minutes)	19 (15–24)
collapse to ECMO (minutes)	75 (65–90)

from ambulance arrival at the hospital to starting ECMO was 19 min (IQR 15–24 min). The median of duration of ECMO support was 39.6 h (IQR 12.7–72.8).

Ventricular fibrillation (VF) was the most common initial rhythm (64.7%; 48/74). Of patients with VF, 85.4% (41/48) of patients underwent mechanical CPR with

signs of efficient flow (gasping, miosis or ETCO_2 over 15 mm Hg) before ED arrival, survival to ICU discharge was 41.7% (20/48), and good neurologic outcome (CPC 1–2 on Day 30) was 35.4% (17/48). Pulseless electrical activity (PEA) was present as the initial rhythm in 8.1% (6/74), all with PE (pulmonary embolism). All of them had signs of efficient flow. Their survival to ICU discharge was 66.7% (4/6) and good neurologic outcome was 33.3% (2/6) in this group. Asystole was the initial rhythm in 27.0% (20/74) patients, with 50.0% (10/20) of them showing signs of efficient flow. Survival to ICU discharge was 15.0% (3/20) and good neurologic outcome was 5.0% (1/20) in this subgroup (see Table 5).

Numbers and relative frequencies in % are reported. Signs of efficient flow are gasping, miosis or ETCO_2 over 15 mm Hg. *CPC* – cerebral performance category, *ICU* – intensive care unit, *VF* – ventricular fibrillation, *PEA* – pulseless electrical activity.

Good neurologic outcome was observed in 44.4% (CPC 1–2, 4/9 patients) of patients with collapse-to-ECMO period under 60 min, and 26.7% (CPC 1–2, 16/60 patients, considering only the successfully cannulated) if the pre-ECMO interval was longer (see Table 3 and Fig. 2). At Day 30, CPC 1–2 was achieved in 37.1% of patients younger than 50 years (13/35); in patients ≥ 50 years, this score was achieved only in 20.6% (7/34). In our cohort, we did not observe a statistically significant association between the collapse-to-ECMO interval and outcome ($p=0.47$).

Quality of life after ECPR was assessed only in patients who agreed to participate to the study and provided informed consent (52.2% of survivors; 12/23), see

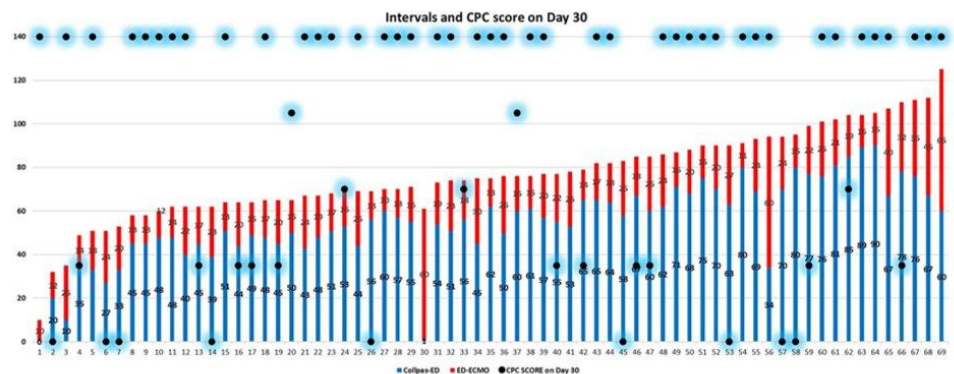


Fig. 2 Intervals of prehospital and in-hospital pre-ECMO care and CPC scores on Day 30 for individual patients. Blue columns indicate the duration of prehospital management in minutes, red columns of in-hospital management in minutes, dots indicate the CPC score (right axis). Overall, each column represents one patient

Table 5 Initial rhythm of patients included in the study, proportion with a sign of efficacy flow, their ICU survival and the proportion of patients with CPC 1–2 on Day 30

	VF	PEA	asystole
N (of all patients included in the study, n = 74)	48/74 (64.7%)	6/74 (8.1%)	20/74 (27.0%)
with a sign of efficacy flow	41/48 (85.4%)	6/6 (100.0%)	10/20 (50.0%)
survival to ICU discharge	20/48 (41.7%)	4/6 (66.7%)	3/20 (15.0%)
CPC 1–2 on Day 30	17/48 (35.4%)	2/6 (33.3%)	1/20 (5.0%)

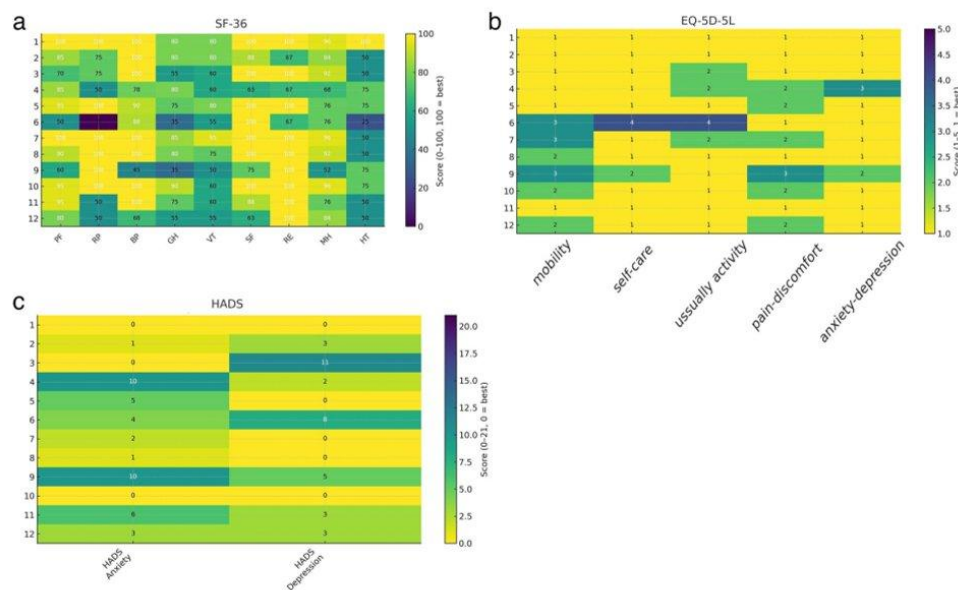
Fig. 3 and Supplement 3. The remaining patients did not contribute information about their condition.

According to SF36 results (see Fig. 3A), the average value in bodily pain was 89.1. Similarly, high scores were reported in the emotional role and mental health domains (means of 91.8 and 82.3, respectively). Vitality showed the lowest average of 67.5. The mean global health score was 68.8, mean PCS and MCS scores were 49.2 ± 7.7 and 54.7 ± 4.9 , respectively (the norm is between 40 and 60).

The EQ-5D-5L questionnaire yielded an average VAS score of 76 (range 25–100, scale 0–100, 100 is best) and

median score of 90 (see Fig. 3B). The average mobility score was 1.8 (scale 1–5, 1 is best), 25% reported more serious limitations. The average self-care score was 1.3 (only one person reported a severe disability). The average score for usual activities was 1.5 (although several participants reported experiencing mild to moderate limitations). The average score for pain/discomfort was 1.6 and the average anxiety/depression score was 1.3. QALY values were calculated based on these results adjusted to a one-year period (in our surveillance, only six months were evaluated). The median QALY per year was 0.90 (ranging 0.25–1.00). The estimate of ≥ 0.58 QALY/year (indicating favorable health status) was reported by three-quarters of the respondents.

Median HADS scores were 2.5 for anxiety and 2.5 for depression (scale 0–21, 0 is best; see Fig. 3C). In all, normal range of anxiety and depression was observed in 83% of participants, while a critical level of depression was reported by 8% of patients. No patient reported a critical level of anxiety.

**Fig. 3** Quality of life assessment using the SF36, EQ-5D-5L and HADS questionnaires. The range of the scale and the best value are explained in the legend on the right. Yellow indicates the best value. PF-Physical Functioning, RP-Role Physical, BP-Bodily Pain, GH-General Health, VT-Vitality, SF-Social Functioning, RE-Role Emotional, MH-Mental Health, HT-Health Transition

Discussion

In 74 patients over three years, we observed the results of our ECPR program in this study. We confirmed the effectiveness and feasibility of ECPR program in our region. Although the median collapse-to-ECMO interval (the most critical period) was 75 min, the ICU survival rate was 39.1% (27/69), with 27.5% (19/69) patients discharged directly home, with 33.3% (23/69) surviving at six months. Good neurologic outcome with full self-sufficiency was 29.0% (20/69) at 30 days (in the surviving group 74.0%; 20/27).

Our data are comparable with centers with long-standing ECPR program. Lamhaut et al. reported data from Paris, where the ECPR program began in 2011 (first period). The best survival rate of 38% was achieved in their study in the second period (after 2015, characterized by prehospital cannulation and a stricter protocol) among 27 ECPR patients. In their study, the duration of no-flow plus low-flow time (i.e., collapse-to-ECMO) was 73.4 min and ECMO implementation time was 19.3 min [15]. Bělohávek et al. reported in their OHCA Prague study a mean collapse-to-hospital arrival time to be 49 min in the invasive strategy group (which is early intra-arrest transport and ECPR) and 60 min in the standard strategy group (which is on-site CCPR). Collapse-to-ECMO time was 61 and 62 min, respectively with ECMO implantation times of 12 and 16 min. Survival with CPC 1–2 on Day 30 was reported for 30.6% in the invasive strategy vs 18.2% in the standard strategy group ($p=0.02$) [9]. Suverein et al. reported in their INCEPTION trial the arrest-to-start of cannulation time of 58 ± 13 min and arrest-to-ECMO interval of 74 min (IQR 63 to 87; $n=70$). The median cannulation time was almost double (20 min). This could have influenced the hospital discharge rate, which was only 20% [8]. In the ARREST trial, the time from EMS call (so not exactly collapse) to ECMO was 59 min, with both survival to hospital discharge and 6-month survival rates of 43% [10]. Secondary analyses of the above-mentioned RCTs showed association of ECPR with improved neurologic outcomes [16, 17] and pooled data from ARREST and Prague OHCA studies showed better survival with favorable neurologic outcomes at 180 days in the ECPR vs control group (32.4% vs 19.7%; $p=0.015$; 47.1% vs 28.3% in the shockable rhythm-only analysis; $p=0.01$) [18]. ECPR is beneficial only for a narrowly defined group. Although late ROSC is possible, the selection of the most suitable candidates for ECPR after 8–24 min of CCPR (with an optimal time of 16 min) should be considered in order to avoid a long interval between collapse and ECMO and thus a worsening of the outcome [19].

The optimal system configuration should aim to start ECMO within 60 min of patient collapse which

maximizes the likelihood of good outcomes [4, 7]. The pre-hospital care time, which was 55 min in our study, is likely one of the critical factors affecting the outcomes. Although we did not confirm a statistically significant association between the collapse-to-ECMO interval and good neurologic outcome, we observed a good neurologic outcome in 4/9 of patients with a collapse-to-ECMO interval under 60 min compared to 16/60 of patients with an interval above 60 min. Where logistically justified, HEMS was used for transport to shorten the pre-hospital interval in our study.

Hospital management and cannulation process should be very fast, as this can also influence the outcome. In the INCEPTION trial, cannulation was delayed compared to ARREST or OHCA Prague trials, and the neurologic outcome was poorer than in the other two studies (CPC 1–2 was only 15%) [16]. Hospital management in Ostrava seems to be highly efficient because the interval between the ambulance arrival and functional ECMO run is 19 min. This interval involves parking in front of the ED, transport of the patient to the emergency bed, information handover, echocardiography, chest and abdominal ultrasound, and ECMO cannulation and initiation itself (which usually takes approx. 10 min). We, therefore, believe that in our system, the efforts for time shortening should be rather focused on optimizing the pre-hospital processes than in-hospital management as in the latter, not much room is left for improvement.

The long collapse-to-ECMO interval, which averaged 75 min in our study, is the primary limitation to the ECPR approach. One strategy to significantly speed up the process is to implement mobile ECPR, i.e., to dispatch ECMO team to the patient on the scene. Based on the data from France, it appears that this system can reduce the collapse-to-ECMO interval by approx. 20 min, which is associated with a survival rate improvement to 38% [15].

The initial rhythm is also related to the neurological outcome. Ventricular fibrillation (VF) is considered the most favorable initial rhythm as it can be a surrogate for treatable ischemic heart disease [20]. In ECPR patients with VF, Rob et al. demonstrated an overall CPC 1–2 at discharge in more than 30% of patients, compared to 3% in patients presenting with asystole [21]. Their study also demonstrated the importance of the rhythm at the time of hospital admission. Of patients with VF both as the initial and on-admission rhythm, 43% had a CPC 1–2 at discharge, compared to 12% of asystolic patients on admission. Our findings are consistent with theirs; 30 days after arrest, 35.4% (17/48) of VF patients had a CPC 1–2. In the same study, only one out of six patients (17%) presenting with asystole followed by VF achieved CPC 1–2. In our data, only 5% (1/20) of patients with a

CPC 1–2 were asystolic. Patients with PEA should be considered for ECPR, especially in cases with high suspicion of the etiology of pulmonary embolism (PE) representing a treatable pathology, unlike patients with trauma-induced bleeding, asphyxia etc. Ultrasound examination can be quite crucial in these cases, capable of confirming the PE etiology or ruling out severe bleeding. In patients with PEA, Rob et al. reported overall outcome of CPC 1–2 in 13%, increasing to 25% in the subgroup with PEA as both the initial and admission rhythm. In our dataset, favourable neurological outcomes on day 30 were reported in 33.3% (2/6) of patients with PEA due to PE.

Long-term outcomes and quality of life were assessed in our patients using standardized tests, namely SF36, EQ-5D-5L and HADS questionnaires. According to SF-36, the PCS was 49.2 ± 7.7 , which is close to the population average and the MCS was 54.7 ± 4.9 even above average. Yonis et al. describe the long-term outcomes of 2,552 cardiac arrest survivors (without ECMO) in Denmark according to SF-12 [22]. The calculation of PCS and MCS scores is the same for both questionnaires (SF-36 and SF-12). Fifty-six per cent of respondents completed the survey in their study, which is similar to our recruitment rate of 52.2% (12/23). PCS was 43.3 ± 12.3 and MCS was 52.9 ± 8.3 , which was slightly less than in our cohort of patients after ECPR (note that in our data, 6-month follow-up is reported, compared to the one year and more in the study by Yonis). Overall, pain was present but, in most cases, it was not severe or influencing the quality of life. Mental health and emotional state outcomes were also favorable, with low incidence of anxiety and depression. In the vitality and fatigue domains, however, poorer outcomes were observed. The average global health score was 68.8, indicating slightly negative subjective perception of health.

According to EQ-5D-5L, the self-assessment of health was in the highest quartile in our study (mean 76; median 90) and most surviving patients were completely self-sufficient, having only minor problems with mobility or usual activities. In a retrospective study by Haskins et al. on OHCA (without ECMO) with initial shockable rhythms, the highest score ≥ 80 was observed in bystander-shocked survivors compared with those shocked by first responders and paramedics [23]. The median QALY/year in our study was 0.90, which is almost normal value. The patients generally reported good results in terms of pain and mental health or anxiety. The domains of vitality (energy), subjective perception of health, and physical functioning showed the greatest need for improvement.

In a 1-year follow up, Yonis et al. reported anxiety in 73.0% and depression in 79.7% of CCPR survivors

according to the HADS score [22]. Our results showed HADS anxiety scores of 83.3 and depression scores of 86.1, suggesting comparable outcomes.

Limitations

The presented study has several limitations. First, it is a monocentric study, inherently leading to a limited number of eligible patients. Outdated U.S. datasets were used to calculate the PCS and MCS, since Czech and other European datasets do not permit the direct calculation of these parameters according to the original methodology. The German EQ-5D-5L value set was used, despite certain socioeconomic differences between the Czech and German populations. The calculated utilities and QALYs therefore reflect the preferences of the German general population. In the context of the ECPR, this bias is towards underestimating an already relatively good result. In many cases (almost half), we were unable to obtain patient consent to complete the six-month quality of life questionnaire, which might have introduced selection bias and limited the generalizability of the long-term outcome analysis.

Conclusion

The results of the ECPR program for OHCA in Ostrava, launched in 2022, seem comparable with those of long-standing ECPR centers, with a survival rate of 39.1%, despite a collapse-ECMO interval of 75 min. A good neurologic outcome (CPC 1–2) was observed in 29.0% of patients at 30 days after CA. In the quality-of-life assessment six months after the arrest, survivors reported low levels of pain, anxiety, and depression. The majority of survivors were completely self-sufficient and experienced only minor problems with mobility or usual activities, with a median QALY/year of 0.90.

Abbreviations

ECPR	Extracorporeal resuscitation
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
CPC	Cerebral performance category
CCPR	Conventional cardiopulmonary resuscitation
CA	Cardiac arrest
UHO	University Hospital Ostrava
EMS	Emergency medical service
HEMS	Helicopter emergency medical service
ED	Emergency department
ROSC	Return of spontaneous circulation
SF36	Short Form 36
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels
QALY	Quality-Adjusted Life Year
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
VAS	Visual analog scale
IQR	Interquartile range
PCS	Physical Component Summary
MCS	Mental Component Summary
M	Mobility
SC	Self-Care

UA	Usual Activities
PD	Pain /Discomfort
AD	Anxiety/Depression
VF	Ventricular fibrillation
PEA	Pulseless electrical activity
PE	Pulmonary embolism
ICU	Intensive care unit

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13049-026-01592-7>.

Supplementary Material 1.
Supplementary Material 2.
Supplementary Material 3.
Supplementary Material 4.

Acknowledgements

A big thank you to everyone involved in the ECMO programme. This concerns mainly the doctors and nurses of the resuscitation department, perfusionists, colleagues from the Cardiology department, members of the emergency medical services, but also many other colleagues from other departments who are involved in the complex center care. Special thanks to Roman Gřegoř, David Koudelka and Petr Jašo from Emergency medical service of Moravia-Silesia region, Výškovická 2995/40, 700 30 Ostrava; Tereza Romanová from Department of Anaesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, 17. Listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic and Radim Brát (Department of Cardiac Surgery, University Hospital Ostrava, 17. Listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic) for cooperation in ECPR programme.

Clinical trial registration

ClinicalTrials, retrospectively registered on 20th June 2025, NCT07031466

Declaration of generative AI in scientific writing

The authors do not use of AI.

Authors' contributions

FB: Overall conceptualization of ECMO programme, ECMO team member, Original draft preparation, Approval of the final text; ***MF***: ECMO team member, data evaluation, Review & Editing, Original draft preparation, Approval of the final text; ***PS***: ECMO team member, Critical revision of the manuscript, Approval of the final text; ***MB***: ECMO team member, record data, Approval of the final text; ***JR***: ECMO team member, record data, Approval of the final text; ***NW***: ED coordinator, Approval of the final text; ***JV***: ECMO team member, record data, Approval of the final text; ***JN***: ECMO team member, record data, Approval of the final text; ***RS***: ECMO team member, record data, Approval of the final text; ***ZK***: ECMO nurse, coordinate ECMO programme, data collection, Approval of the final text; ***MK***: Long term outcome assessment, Approval of the final text; ***DH***: EMS coordinator, Approval of the final text; ***ML***: Long term outcome assessment, Approval of the final text; ***MB***: statistically analysis, Approval of the final text; ***MP***: Conceptualization of ECMO programme in Cardiac department, Approval of the final text; ***JM***: Review & Editing, Approval of the final text

Funding

This work and the contributions were supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOs/2026). MB was supported from the project "Research of Excellence on Digital Technologies and Wellbeing CZ.02.01.01/00/22_008/0004583" which is co-financed by the European Union.

Data availability

Data is available upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The Ethics Committee of UHO approves the study (reference number 139/2025).

FB: Overall conceptualization of ECMO programme, ECMO team member, Original draft preparation, Approval of the final text; MF: ECMO team member, data evaluation, Review & Editing, Original draft preparation, Approval of the final text; PS: ECMO team member, Critical revision of the manuscript, Approval of the final text; MB: ECMO team member, record data, Approval of the final text; JR: ECMO team member, record data, Approval of the final text; NW: ED coordinator, Approval of the final text; JV: ECMO team member, record data, Approval of the final text; JN: ECMO team member, record data, Approval of the final text; RS: ECMO team member, record data, Approval of the final text; ZK: ECMO nurse, coordinate ECMO programme, data collection, Approval of the final text; MK: Long term outcome assessment, Approval of the final text; DH: EMS coordinator, Approval of the final text; ML: Long term outcome assessment, Approval of the final text; MB: statistically analysis, Approval of the final text; MP: Conceptualization of ECMO programme in Cardiac department, Approval of the final text; JM: Review & Editing, Approval of the final text.

Consent for publication

All authors consent with publication.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Author details

¹Department of Anesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, 17. Listopadu 1790, Ostrava 708 00, Czech Republic. ²Institute of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00, Czech Republic. ³Emergency Department, University Hospital Ostrava, 17. Listopadu 1790, Ostrava 708 00, Czech Republic. ⁴Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00, Czech Republic. ⁵Emergency Medical Service of Moravia-Silesia Region, Výškovická 2995/40, Ostrava 700 30, Czech Republic. ⁶Institute for Research and Applications of Fuzzy Modeling, University of Ostrava, CE IT4Innovations, 30. Dubna 22, Ostrava 701 03, Czech Republic. ⁷Department of Cardiology, University Hospital Ostrava, 17. Listopadu 1790, Ostrava 708 00, Czech Republic.

Received: 24 August 2025 Accepted: 7 March 2026

Published online: 12 March 2026

References

- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(11):1479–87.
- Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, Hansen SM, Malta Hansen C, Thorsteinsson K, et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1737–47.
- Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European resuscitation council guidelines 2021: epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2021;161:61–79.
- Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckij A, Kalra R, et al. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation*. 2020;141(11):877.
- Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults. Interim guideline consensus statement from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021;67(3):221–8.
- Richardson A (Sacha) C, Schmidt M, Bailey M, Pellegrino VA, Rycus PT, Pilcher D V. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation*. 2017;112:34–40.

7. Supady A, Bělohávek J, Combes A, Hutin A, Lorusso R, MacLaren G, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest. *Lancet Respir Med*. 2025;13(9):843–56.
8. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Otterspoor L, Elzo Kraemer C V, et al. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(4):299–309.
9. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(8):737–47.
10. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1807–16.
11. Tran A, Rochweg B, Fan E, Belohlavek J, Suverein MM, van de Poll MCG, et al. Prognostic factors associated with favourable functional outcome among adult patients requiring extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2023;193:110004.
12. R: The R Project for Statistical Computing. 2025. Available from: <https://www.r-project.org/>
13. Ware JE. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual. 1993.
14. Ludwig K, von der Graf Schulenburg JM, Greiner W. German value set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663–74.
15. Lamhaut L, Hutin A, Puymirat E, Jouan J, Raphalen JH, Jouffroy R, et al. A pre-hospital extracorporeal cardio pulmonary resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Resuscitation*. 2017;117:109–17.
16. Ubben JFH, Suverein MM, Delnoij TSR, Heuts S, Winkens B, Gabrio A, et al. Early extracorporeal CPR for refractory out-of-hospital cardiac arrest – A pre-planned per-protocol analysis of the INCEPTION-trial. *Resuscitation*. 2024;194:110033.
17. Rob D, Smalcova J, Smid O, Kral A, Kovarnik T, Zemanek D, et al. Extracorporeal versus conventional cardiopulmonary resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a secondary analysis of the Prague OHCA trial. *Crit Care*. 2022 Oct 27;26(1):330.
18. Belohlavek J, Yannopoulos D, Smalcova J, Rob D, Bartos J, Huptych M, et al. Intraarrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and early invasive management in refractory out-of-hospital cardiac arrest: an individual patient data pooled analysis of two randomised trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101988.
19. Grunau B, Reynolds J, Scheuermeyer F, Stenstrom R, Stub D, Pennington S, et al. Relationship between time-to-ROSC and survival in out-of-hospital cardiac arrest ECPR candidates: when is the best time to consider transport to hospital? *Prehosp Emerg Care*. 2016;20(5):615–22.
20. Tamis-Holland JE, Menon V, Johnson NJ, Kern KB, Lemor A, Mason PJ, et al. Cardiac catheterization laboratory management of the comatose adult patient with an out-of-hospital cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(5):E274–95.
21. Rob D, Farkasovska K, Kavalkova P, Dusik M, Havranek S, Pudil J, et al. Heart rhythm at hospital admission: A factor for survival and neurological outcome among ECPR recipients? *Resuscitation*. 2024;204:110412.
22. Yonis H, Sørensen KK, Bøggild H, Ringgren KB, Hansen CM, Granger CB, et al. Long-term quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Cardiol*. 2023;8(11):1022–30.
23. Haskins B, Nehme Z, Andrew E, Bernard S, Cameron P, Smith K. One-year quality-of-life outcomes of cardiac arrest survivors by initial defibrillation provider. *Heart*. 2023;109(18):1363–71.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7.1.2 Další práce týkající se ECPR

7.1.2.1 *Successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a refractory out-of-hospital cardiac arrest after ethylene glycol poisoning*

Tato kazuistika představuje **intoxikaci** při suicidiálním pokusu, kdy 49letý muž požil za nejasných okolností letální dávku **etylenglykolu**. ZZS byla volána k pacientovi v bezvědomí s bilaterální mydriázou a hypoventilací. V přítomnosti ZZS došlo při zajišťování pacienta k srdeční zástavě a po 8 minutách CCPR bylo kontaktováno ECMO centrum FNO s indikací k transportu do FNO za probíhající resuscitace. VA ECMO bylo spuštěno v 59. minutě od srdeční zástavy. Byla nalezena extrémní hladina etylenglykolu. Pacient byl i po napojení na **VA ECMO nestabilní s perzistující komorovou fibrilací**, byla provedena blokáda ganglion stellatum a ROSC byl dosažen 149 minut od zástavy. Pacient byl dále na kontinuální hemodialýze pro selhání ledvin, léčen intravenózním ethanolem a fomepizolem. Intoxikaci přežil se zcela minimálním postižením.

Tato práce je významná tím, že rozšiřuje indikace k napojení na VA ECMO v případě intoxikací, a to mimo léky s primárně kardiodepresivním účinkem (beta blokátory, kalciové blokátory apod.). Těžká metabolická acidóza a rozvrat vnitřního prostředí by bez ECMO podpory byly zcela neslučitelné se životem. Jedná se o první publikovaný případ refrakterní VF při otravě ethylenglykolem, kdy díky ECMO bylo překlenuto období těžké intoxikace a srdeční fibrilace s návratem pacienta do normálního života.

Peter Sklienka, Jan Neiser, Juraj Rodina, Filip Burša, Jan Máca, Michal Frelich, Tomáš Jonszta. Successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a refractory out-of-hospital cardiac arrest after ethylene glycol poisoning. Signa Vitae. 2024. 20(12):131-135.

7.1.2.2 *Indikační kritéria pro extrakorporální kardiopulmonální resuscitaci: pro koho je a pro koho není vhodná?*

Přehledový článek se věnuje zejména **indikacím ECPR**, kdy bylo vhodné, aby tato problematika byla diskutována jednoduše v českém jazyce pro širokou odbornou veřejnost. ECPR je metoda vyhrazená pouze pro zkušená centra s odpovídajícím zázemím, ale s vhodnými kandidáty pro ECPR se může v přednemocničním prostředí setkat široká odborná veřejnost. Kritickým bodem je proto identifikace vhodných pacientů již při prvním kontaktu se zdravotníky. Cílem tohoto článku je rozšířit povědomí o indikačních kritériích v širší odborné veřejnosti, která poskytuje neodkladnou přednemocniční, ale i nemocniční péči.

WALACHOVÁ, Nela, Juraj RODINA, Tereza ROMANOVÁ, Peter SKLIENKA, David HOLEŠ, Ondřej JOR, Jan MÁČA, Michal FRELICH a Filip BURŠA. Indikační kritéria pro extrakorporální kardiopulmonální resuscitaci: pro koho je a pro koho není vhodná? Urgentní medicína: časopis pro neodkladnou lékařskou péči. 2024, 27(4), s. 7–14. ISSN 1212-1924.

7.2 Komentované publikace týkající se antikoagulace během ECMO

7.2.1 A safety comparison of heparin and argatroban anticoagulation in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation with a focus on bleeding

V této původní práci jsme se zaměřili na **krvácení u pacientů na VV ECMO** s respiračním selháním na podkladě virové pneumonie způsobené virem SARS-CoV-2. Jednalo se o monocentrickou observační studii, kdy v první etapě byli pacienti antikoagulováni heparinem k aPTT 45-60 s, a ve druhé etapě argatrobanem k témuž cíli. Na 63 pacientech jsme zaznamenali statisticky významný rozdíl mezi skupinami UFH a argatrobanu ve spotřebě krevních transfuzí. Ve skupině UFH byla spotřeba 4,2 krevních transfuzí přepočtená na týden ECMO podpory a ve skupině s argatrobanem 2,7 ($p = 0,011$). Rovněž život ohrožujících krvácení bylo více ve skupině s UFH (35,7 % vs. 10,2 %, $p = 0,035$) stejně jako krvácení, které vedly ke smrti pacienta, bylo více ve skupině s UFH (21,4 % vs. 2,0 %, $p = 0,032$). Pacienti antikoagulováni argatrobanem byli častěji v cíleném terapeutickém rozmezí (61,0 % vs 46,5 %; $p = 0,027$) a rozkolísanost aPTT byla signifikantně nižší ve skupině s argatrobanem ($p = 0,026$).

Naše práce naznačila, že argatroban může být bezpečnější než UFH z pohledu krvácivých komplikací a spotřeby transfuzí. Dále i to, že se snadněji titruje a jednodušeji se s ním pracuje. Tato práce může sloužit jako východisko k multicentrické prospektivní studii, která by bezpečnost argatrobanu jednoznačně potvrdila. Tímto by mohlo dojít k zásadní změně dosavadní praxe v antikoagulaci pacientů na ECMO.

Přínos tohoto článku pro klinickou praxi odráží jedna z citací článku v časopise JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION, který je oficiálním periodikem mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic.

A safety comparison of heparin and argatroban anticoagulation in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation with a focus on bleeding

Filip Burša^{1,2}  | Jan Máca^{1,2} | Jiří Sagan³ | Peter Sklienka^{1,2} |
Simona Němcová¹ | Zuzana Kučerová¹ | Tereza Romanová¹ | Ondřej Jor¹ |
Adéla Kondě^{4,5} | Jaroslav Janošek⁶ | Michal Frelich¹

¹Department of Anaesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

²Institute of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

³Department of Infectious Diseases, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁴Department of Applied Mathematics, Faculty of Electrical Engineering and Computer Science, VSB – Technical University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁵Department of the Deputy Director for Science, Research and Education, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁶Center for Health Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Correspondence

Michal Frelich, MD, Ph.D.; Department of Anaesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, 70800 Ostrava, Czech Republic.
Email: michal.frelich@fno.cz

Funding information

Ministerstvo Zdravotnictví České Republiky, Grant/Award Number: FNOs/2024

Abstract

Background: Anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) might still lead to severe bleeding complications. Heparin is the most frequently used anticoagulant, but novel drugs could be promising. Argatroban is a new alternative to heparin. To date, no robust studies have confirmed the clear superiority of argatroban (AG) over heparin, although it has some advantages and may be safer.

Study Design and Methods: An observational study was conducted in all adult veno-venous ECMO patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome admitted to the University Hospital Ostrava ($n = 63$). They were anticoagulated with heparin in the first period and with AG in the second period, targeting the same activated partial thromboplastin time (aPTT; 45–60 s). Bleeding complications requiring transfusion and life-threatening bleeding events were evaluated. The primary objective was to compare heparin and AG in terms of bleeding, transfusion requirements and mortality-related bleeding.

Results: The total time on ECMO per patient was 16 days with an in-hospital mortality of 55.6%. The red blood cell consumption in the AG group (median 2.7 transfusions/week) was significantly lower than in the heparin group (median 4.2 transfusions/week, $p = 0.011$). Life-threatening bleeding complications were higher in the heparin group compared to the AG group (35.7% vs. 10.2%, $p = 0.035$), and mortality-related bleeding complications were also higher in the heparin group (21.4% vs. 2.0%, $p = 0.032$).

Discussion: Argatroban is an interesting alternative to heparin with less bleeding, less need for red blood cell transfusions and improved safety of ECMO with less mortality-related bleeding.

KEYWORDS

anticoagulation, argatroban, bleeding, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), heparin

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2024 The Author(s). *Transfusion Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Blood Transfusion Society.

1 | INTRODUCTION

Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) is a life-saving support method for patients with respiratory failure.¹ It is, however, still associated with significant risks, and mortality of ECMO patients is high.² While bleeding complications constitute a major challenge in patient management and can be life-threatening, oxygenator thrombosis usually does not pose such a high risk as the oxygenator function typically deteriorates gradually, which allows timely elective oxygenator exchange.^{3,4} Therefore, bleeding complications are a more serious problem than thrombotic complications and the trend is to reduce anticoagulation.⁵ In addition, bleeding complications are a challenge in terms of care and management and increase the cost of treatment. Unfractionated heparin (UFH) is the most commonly used ECMO anticoagulant⁶; many ECMO centers, however, have introduced the use of novel drugs potentially offering improved anticoagulation management. Of these drugs, argatroban (AG), a direct thrombin inhibitor (DTI), is one of the most promising ones, with many possible advantages over UFH.⁷

In this study, we aimed to evaluate the safety of anticoagulation with UFH versus AG from the perspective, of (i) bleeding complications requiring transfusion (ii) life-threatening bleeding events, and (iii) bleeding-related mortality in VV ECMO patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS).

2 | STUDY DESIGN AND METHODS

This observation monocentric study was performed in the Intensive Care Department of the University Hospital Ostrava, Czech Republic. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Ostrava. Informed consent was not needed. The trial has been registered on [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT06038682, registered 15 August 2023-retrospectively registered, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06038682>. Adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), defined according to the Berlin definition,⁸ infected with SARS-CoV-2 and hospitalised in the intensive care unit using VV-ECMO between April 2020 and July 2023 were enrolled. All ECMO support was provided by systems using centrifugal pumps and coated tubing according to the manufacturer. X lung (Xenios, Fresenius Medical Care), PLS (Rotaflow, Getinge) and HLS (Cardiohelp, Getinge) systems were used. Individual systems were used according to their availability at the time of cannulation. The patients were anticoagulated with UFH from April 2020 to February 2021; from February 2021 onwards, anticoagulation was switched to AG. There was no other difference in the general management of CARDS patients between the two groups. ECMO started with a bolus of heparin (50–70 U/kg plus 5000 U in priming volume), which was followed by UFH (5–10 U/kg/hour) or AG (5–10 µg/kg/hour) anticoagulation with targets of aPTT 45–60 s. aPTT was measured four times per day (6, 12, 18 and 24 o'clock). Anticoagulation dosage was adjusted according to aPTT levels and selected clinical situations such as the presence of coagulopathy, thrombocytopenia, post-operative status and so forth. The number of blood transfusions,

plasma and platelets administered was monitored. Life-threatening bleeding was defined as the administration of more than six blood transfusions in 24 h. Mortality-related bleeding was defined as clinically refractory profuse bleeding with hemodynamic failure or bleeding leading directly to death, such as intracranial haemorrhage. Demographic data, aPTT levels, oxygenator changes and life-threatening oxygenator thromboses (critical sudden drop in VV ECMO efficacy leading to hypoxemia and patient instability) were compared between the groups. The first 12 h of treatment were not included in the analysis because of the initial heparin exposure and its potential effects on coagulation test results. Pathromtin® SL (Siemens Healthcare Diagnostics; Sysmex CS-5100 analyser) was used for aPTT measurement. Tests were performed according to the manufacturer's instructions. During the bleeding event, best clinical practice was followed and treatment was administered according to the treating physician and the patient continued to be monitored. Oxygenator function and laboratory coagulation parameters were monitored daily according to protocol. If, during the oxygenation test, the post-oxygenator PO₂ dropped below approximately 25 kPa, or if low fibrinogen levels were repeatedly measured (below 2 g/L) despite initial fibrinogen supplementation, an elective oxygenator exchange was performed.

Numerical variables are presented as medians, minimums and maximums; categorical variables are presented as absolute and relative frequencies (%). Between-group differences were assessed using the Mann-Whitney test, the Chi-square test of independence for contingency tables, or Fisher's exact test as appropriate. Intra-individual variability of patients in aPTT was evaluated using the robust coefficient of variation (RBV). Multiple boxplots or multiple boxplots combined with the kernel density plots were used to visualise the comparison of groups in selected variables. The significance level was set to 0.05 and the statistical analysis was performed in the R software (version 4.3.1).

3 | RESULTS

Description of the study group and outcomes are described in Table 1.

Table 1: Description of the study group and outcomes.

Both groups were similar in terms of the initial severity of the illness (APACHE II score). In the AG group, patients stayed on ECMO longer with higher weaning success and lower in-hospital mortality, but these results did not reach statistical significance. In the UFH group, only the alpha variant of COVID-19 was present. In the AG group, the alpha variant was present in 53%, the delta variant in 43% and the omicron variant in 4%. Life-threatening bleeding complications were significantly higher in the UFH group compared to the AG group (35.7% vs. 10.2%, $p = 0.035$) and also mortality-related bleeding complications were higher in the UFH group (21.4% vs. 2.0%, $p = 0.032$).

Distributions of all aPTT measurements for the AG group and UFH group are compared in Figure 1 (left panel). The AG group showed a significantly lower median aPTT than the UFH group (50.1

TABLE 1 Description of the study group and outcomes.

	Median (Min; Max) or n (%)			
	Total (n = 63)	AG group (n = 49)	UFH group (n = 14)	p
Demographic data				
Sex (male)	38 (60.3)	32 (65.3)	6 (42.9)	0.228
Age (years)	50 (27; 69)	48 (27; 65)	53 (31; 69)	0.267
Weight (kg)	93 (70; 158)	93 (70; 145)	95 (72; 158)	0.813
Body-mass index (kg/m ²)	31.2 (20.9; 58.1)	31.3 (20.9; 50.3)	31.0 (24.3; 58.1)	0.953
COVID-19 variant				0.002
Alpha	40 (64)	26 (53)	14 (100)	
Delta	21 (33)	21 (43)	0 (0)	
Omicron	2 (3)	2 (4)	0 (0)	
APACHE II Score	32 (14; 44)	33 (14; 44)	30 (26; 43)	0.557
Treatment and outcomes				
Circuit type				0.891
Xlung	36 (57)	29 (59)	7 (50)	
PLS	4 (6)	3 (6)	1 (7)	
HLS	23 (37)	17 (35)	6 (43)	
Time on ECMO per patient (days)	16 (1; 124)	18 (1; 124)	12 (5; 28)	0.030
Successful weaning from ECMO	30 (47.6)	26 (53.1)	4 (28.6)	0.189
Life-threatening bleeding complications	10 (15.9)	5 (10.2)	5 (35.7)	0.035
Mortality-related bleeding complications	4 (6.3)	1 (2.0)	3 (21.4)	0.032
Hospital mortality	35 (55.6)	25 (51.0)	10 (71.4)	0.294

Note: The values represent medians, minimums and maximums or absolute and relative frequencies (%). The p-value was obtained using the Mann-Whitney test, the Chi-square test of independence for contingency tables or the Fisher's exact test.

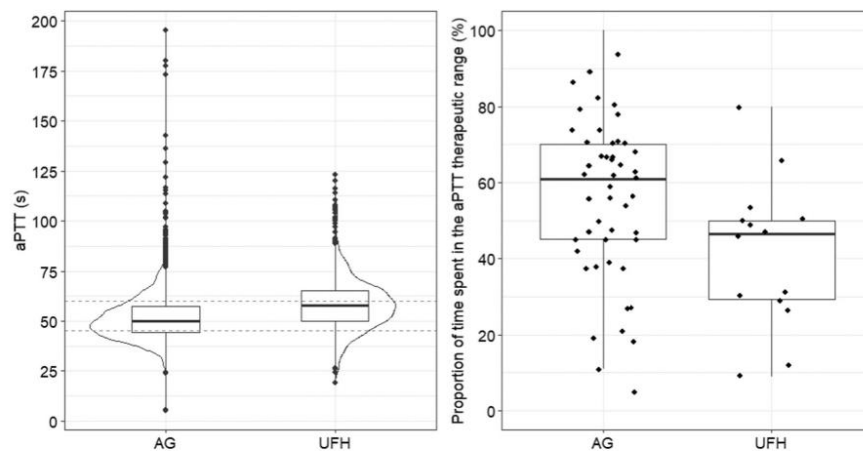


FIGURE 1 Visualisation of the distribution of all aPTT measurements (left; grey dashed lines show the aPTT therapeutic range) and the distributions of the proportion of time spent in the aPTT therapeutic range in individual patients (right) for the AG and UFH groups. AG, argatroban; UFH, unfractionated heparin.

vs. 57.7 s; Mann-Whitney test, $p < 0.001$); nevertheless, both medians were within the therapeutic range. The AG group also appeared to show significantly higher variability of aPTT values than

the UFH group (Levene test, $p < 0.001$). However, when analysing intra-individual variability of aPTT (i.e., the variability of aPTT in individual patients; right panel of Figure 1) using the robust coefficient of

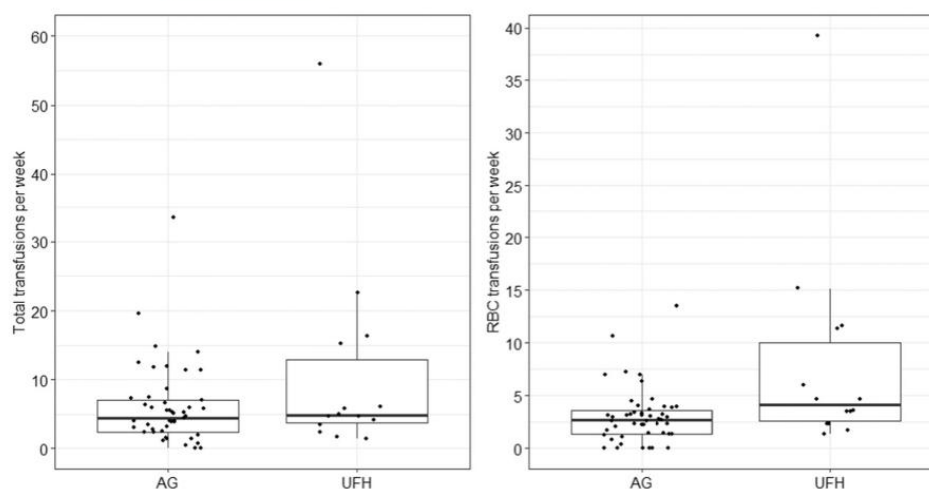


FIGURE 2 Distribution of the number of transfusions administered per week in individual patients in the AG and UFH groups. Left—insignificant difference for total transfusions ($p = 0.275$); right—significant difference in RBC transfusions ($p = 0.011$). AG, argatroban; UFH, unfractionated heparin.

variation (RCV), patients in the AG group showed significantly lower RCVs (Median, Min-Max: 8.1%, 2.4%–20.3%) than patients in the UFH group (10.9%, 5.6%–36.4%; Mann-Whitney test, $p = 0.026$), indicating that the intra-individual variability of aPTT was lower in patients in the AG group. Furthermore, patients in the AG group showed a significantly higher proportion of time spent in the aPTT therapeutic range (61.0%, 5.0%–100.0%) compared to the UFH group (46.5%, 9.0%–80.0%); (Mann-Whitney test, $p = 0.027$).

The transfusions administered per week in each patient were determined, and the groups were compared. At least one transfusion of any type (red blood cell (RBC), platelets, and plasma) was administered to 89.8% (median total transfusions 4.4/week; min-max 0.0–33.5/week) of patients in the AG group and 100% of patients in the UFH group (median 4.8/week; 1.4–56.0/week). This difference was not statistically significant ($p = 0.275$). The RBC consumption in the AG group (median 2.7 RBC/week; 0.0–13.5 RBC/week) was significantly lower than in the UFH group (median 4.2 RBC/week; 1.4–39.2 RBC/week, Mann-Whitney test, $p = 0.011$), see Figure 2. RBCs were administered to 87.8% of the AG group and 100% of the UFH group. No statistically significant difference was detected either in platelets transfusions that were administered to 57.1% (median 0.5 platelets unit/week; 0.0–8.5 platelets unit/week) of patients in the AG group and 50.0% of those in the UFH group (median 0.3 platelets unit/week; 0.0–9.8 platelets unit/week) or in plasma transfusions, which were administered to 46.9% (0.0–14.0 plasma unit/week) of patients in the AG group and 21.4% of those in the UFH group (0.0–7.0 plasma unit/week).

Two life-threatening oxygenator thromboses occurred in the UFH group, while none were observed in the AG group. Over the 31 788 h of ECMO support (26 980 h in the AG group and

4808 h in the UFH group), 35 elective oxygenator changes were performed, of which 34 were in the AG group and one in the UFH group.

4 | DISCUSSION

In our study, there was significantly less bleeding and ERD administered in the AG group compared to the UFH group. Also, life-threatening bleeding occurred less in the AG group and this group also had fewer mortality-related bleedings. Overall mortality was lower in the AG group, but not statistically significant. Overall, the mean time on ECMO was 16 days, which is comparable to data from the ELSO (Extracorporeal Life Support Organisation) registry, where the median time on ECMO for COVID-19 was 14 days⁹ and review by Ramnathan et al. that is, 15 days.¹⁰

Anticoagulation with heparin is by far the most common anticoagulant used in ECMO. Despite some advantages, it can lead to specific complications in many cases. Martucci et al. describe anticoagulation management in a multicentre study of more than 600 patients.⁶ In 77%, UFH was the initial anticoagulant and aPTT was the most common test for monitoring (86%) with a median of 52 s. More than half experienced at least one bleeding event and 1.6% were fatal. UFH could be adjusted to lower anticoagulation targets to minimise the risk of bleeding.⁵ UFH is fundamentally involved in the homeostasis of coagulation by blocking free thrombin through interaction with antithrombin (AT). Besides, it also blocks other factors, such as fXa, fXIa, fXIIa, the tissue factor/factor VIIa complex, induces tissue factor pathway inhibitor and is involved in several regulatory mechanisms in the organism.^{11–13} Heparin resistance (i.e., a situation when standard doses of UFH do not result in the expected

values of the appropriate test) is caused by nonspecific binding of UFH to plasma proteins, high fibrinogen, and factor V levels or most commonly, by low levels of AT.¹⁴ Given the key role of the AT pathway in UFH action,¹⁵ it is obvious that a decrease in AT blood levels can reduce the UFH anticoagulation activity, thus increasing the risk of thrombotic events. On the other hand, supplementation of AT could lead to an unpredictable increase in the UFH effect, causing bleeding complications. Although high AT (>80%) demonstrated a higher platelet count and lower rate of platelets transfusions,¹⁵ in our cohort, the groups did not differ significantly in the number of platelets or plasma transfused. AT activity above 80% had higher survival rates.¹⁵ However, it is not clear whether this is related to the AT level itself or to the overall level of UFH anticoagulation. Therefore, there are no data on whether AT supplementation alone improves prognosis, for example in patients on anticoagulation other than UFH. It is also necessary to point out that heparin-AT complexes are also ineffective when thrombin is already bound to fibrin. These factors, along with a high degree of UFH binding to plasma proteins, endothelial cells, and macrophages result in a lower predictability of UFH. This is particularly important from the perspective of binding to acute phase proteins as the change in their levels (e.g. during sepsis) affects the UFH action.¹⁶ UFH could also cause heparin-induced thrombocytopenia¹⁷ with an up to 17% incidence in ECMO.¹⁸ The main advantage of UFH lies in the existence of its antagonist, protamine, which can completely reverse the anticoagulant effect of heparin. UFH was also reported to have an antiviral effect,¹⁹ including activity against COVID-19.²⁰

Unlike UFH, DTIs bind directly to thrombin and do not need any cofactors (no AT) for their effect. Their binding to plasma proteins is low, which eliminates the risk of HIT. Their effect is, therefore, more easily predicted than that of UFH.^{21,22} Argatroban could be used in patients with a risk of HIT but also as a standard anticoagulant, depending on the particular center protocols.²³ It binds reversibly to the catalytic site of both free thrombin and thrombin in the coagulum, thus inhibiting both soluble and fibrin-bound thrombin. It has an approximately linearly dose-dependent effect and a short circulating half-life of about 40 min, making it relatively easy to control.²⁴ AG is eliminated by the liver, so doses have to be reduced in patients with hepatic dysfunction.²⁵ The advantages of AG over bivalirudin (another promising DTI) lie in its independence from renal dysfunction and prevention of thrombotic events even in circuit parts with low blood flow (cardiac chambers, oxygenator, etc.). aPTT is the most widely used method of anticoagulation monitoring in UFH as well as of AG use.²⁶

In our study, the UFH and AG groups were in different time periods and therefore the groups differed in the COVID-19 variant (see Table 1). Also, the coagulopathy associated with COVID-19 may have changed due to immunity from natural infection and vaccination and the emergence of new COVID-19 variants.²⁷ The COVID-19 variant differs in the degree of hypercoagulation and thrombotic events, but our study mainly concerned with bleeding caused by anticoagulation. The delta variant had a higher risk of thrombotic complications compared to other variants (OR 1.36),²⁸ but in our study, no life-threatening oxygenator thrombosis occurred in the AG group, where

the delta variant was present in 43% of patients. Elective circuit change was performed more frequently in the AG group, which may be related to the longer duration of patients on ECMO (12 vs. 18 days, $p = 0.03$).

According to ELSO 2021 anticoagulation guidelines,²⁹ anticoagulation should be individualised according to a specific center protocol and no general standard exists. Physicians are very familiar with UFH use. So far, no data unanimously demonstrating the superiority of another anticoagulant over UFH in ECMO is available. Still, DTIs appear to be a promising alternative, especially thanks to the fact that their direct effect on thrombin is not influenced by other factors and that they appear to possess no clinically significant undesirable side effects. The aPTT is the most commonly used method of monitoring anticoagulation in both UFH and DTIs, although its value may be biased especially in proinflammatory states. In the study of Rad et al. COVID-19 was associated with hyperinflammatory state in 67%, but only 19% of patients had concurrent coagulopathy.³⁰ Some centers use for example antiXa or ROTEM, but in our protocol we used aPTT. Fisser et al. evaluated the outcomes of AG versus heparin anticoagulation in 117 ECMO patients without heparin-induced thrombocytopenia. The rates of major bleeding and thrombotic complications in their study were comparable, with AG possibly having a smaller impact on the platelet decrease.³¹ Direct drug costs were higher for AG; however, when accounting for HIT testing and transfusions, the costs for UFH and AG were comparable. Cho et al. found similar results in the overall costs of patients treated with AG compared to those treated with UFH.³² In patients on ECMO due to respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection, Sattler et al. found a high prevalence of heparin resistance, making AG anticoagulation in these patients more manageable, without compromising safety.³³ However, Stammers et al. reported that hepatic failure, renal failure and mortality were more common in DTI patients than in UFH patients.³⁴

In our study, AG-coagulated patients were relatively more often in the target aPTT range than UFH patients, which suggests that titrating the AG dose to the aPTT target range was more successful than in the case of UFH. The median aPTT in the UFH group was significantly higher than in the AG group, which might have led to a greater incidence of bleeding in the UFH group. Still, the median value of 57.7 s in the UFH group is within the target range considered safe (below 60 s). The greater incidence of bleeding (Life-threatening bleeding complications and mortality-related bleeding complications) in the UFH group is further confirmed by the overall greater need for transfusions in this group compared to the AG group. The difference between groups in all-cause hospital mortality is not statistically significant. It should be noted that the higher incidence of bleeding complications in the UFH group not only results in a greater risk of potentially life-threatening complications, but also in greater costs, greater consumption of valuable resources such as the ERD, and, last but not least, also in more demanding care for the patient. In the AG group, we have recorded no oxygenator thrombosis requiring an urgent oxygenator exchange, while in the UFH group, two such events were recorded (even though the total time on ECMO was more than six times higher in the AG group than in the UFH group).

5 | LIMITATIONS

The main limitation of our study is the small sample size in both groups and uneven group sizes. Moreover, the UFH group and AG group were recruited in different periods, implying that different predominant SARS-CoV-2 strains in the respective group might influence the severity and course of the disease, as well as the hemostatic status of the patients. Despite this, the two groups were comparable in APACHE II score and there was no difference in treatment management between the two groups. During the bleeding event, no single treatment protocol was used and the patient continued to be monitored. This could theoretically affect any further bleeding.

6 | CONCLUSIONS

Our results suggest that AG has more stable aPTT levels and fewer bleeding complications compared to UFH, including significantly fewer life-threatening and mortality-related bleeds. ECMO support with AG anticoagulation was also feasible and safe concerning oxygenator thrombotic complications.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

F. B.: Conceptualization; original draft preparation; approval of the final text. **J. M.:** Review & editing, approval of the final text; **J. S.:** dataset assembly, starvation of COVID-19 variant. **M. F.:** Conducting the research and investigation process; approval of the final text. **P. S.:** Supervision; critical revision of the manuscript; approval of the final text. **S. N.:** Digitalization of the dataset; approval of the final text. **Z. K.:** Digitalization of the dataset, approval of the final text. **O. J.:** Conducting the research and investigation process; approval of the final text. **T. R.:** Digitalization of the dataset; approval of the final text. **A. K.:** Statistical analysis; approval of the final text. **J. J.:** Statistical analysis; critical review and editing of the original draft; approval of the final text.

FUNDING INFORMATION

This work and the contributions were supported by the Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organization (FNOs/2024).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data are available upon reasonable request.

ORCID

Filip Burša  <https://orcid.org/0000-0001-9770-1433>

REFERENCES

- Martucci G, Słomka A, Lebowitz SE, et al. COVID-19 and extracorporeal membrane oxygenation. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1353:173-195. doi:10.1007/978-3-030-85113-2_10
- Burša F, Frelich M, Sklienka P, Jor O, Máca J. Long-term outcomes of extracorporeal life support in respiratory failure. *J Clin Med*. 2023; 12(16):5196. doi:10.3390/JCM12165196
- Pratt EH, Stokes JW, Fan E. Bleeding and clotting while supported with ECMO: time to move forward. *Intensive Care Med*. 2022;48(8): 1059-1061. doi:10.1007/S00134-022-06805-Y
- Nunez JI, Gosling AF, O'Gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48(2): 213-224. doi:10.1007/S00134-021-06593-X
- Lv X, Deng M, Wang L, Dong Y, Chen L, Dai X. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249854. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0249854
- Martucci G, Giani M, Schmidt M, et al. Anticoagulation and bleeding during Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: insights from the PROTECMO study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(4): 417-426. doi:10.1164/RCCM.202305-0896OC
- Burša F, Sklienka P, Frelich M, Jor O, Ekrťová T, Máca J. Anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation—a mini-review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12):1783. doi:10.3390/MEDICINA58121783
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/JAMA.2012.5669
- Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. *The Lancet*. 2020;396(10257):1071-1078. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0
- Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021;25(1):1-11. doi:10.1186/S13054-021-03634-1/TABLES/3
- Capila I, Linhardt RJ. Heparin-protein interactions. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002;41(3):390-412. doi:10.1002/1521-3773(2002020141:33.0.co;2-b
- Binari RC, Staveley BE, Johnson WA, Godavarti R, Sasisekharan R, Manoukian AS. Genetic evidence that heparin-like glycosaminoglycans are involved in wingless signaling. *Development*. 1997;124(13): 2623-2632. doi:10.1242/DEV.124.13.2623
- Castelli R, Porro F, Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med*. 2004;9(3):205-213. doi:10.1191/1358863X04VM566RA
- Levy JH, Connors JM. Heparin resistance—clinical perspectives and management strategies. *N Engl J Med*. 2021;385(9):826-832. doi:10.1056/NEJMRA2104091/SUPPL_FILE/NEJMRA2104091_DISCLOSURES.PDF
- Hileman BA, Martucci G, Rizzitello N, et al. Antithrombin during venovenous extracorporeal membrane oxygenation with heparin anticoagulation: a single-center cohort study. *Perfusion*. 2024;4: 2676591241258048. doi:10.1177/02676591241258048
- Godier A, Clausse D, Meslin S, et al. Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:18-21. doi:10.1007/s11239-021-02403-9
- Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology*. 2013;2013(1):668-674. doi:10.1182/ASHEDUCATION-2013.1.668
- Choi JH, Luc JGY, Weber MP, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal life support: incidence, management and outcomes. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(1):19-31. doi:10.21037/ACS.2018.12.02
- Ito M, Baba M, Sato A, Pauwels R, de Clercq E, Shigeta S. Inhibitory effect of dextran sulfate and heparin on the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro. *Antiviral Res*. 1987;7(6):361-367. doi:10.1016/0166-3542(87)90018-0

20. Mycroft-West C, Su D, Elli S, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv*. 2020;971093. doi:[10.1101/2020.02.29.971093](https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093)
21. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):581-592. doi:[10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x)
22. Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol*. 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156731/>; 12 Suppl F:27F-232F.
23. Rougé A, Pelen F, Durand M, Schwebel C. Argatroban for an alternative anticoagulant in HIT during ECMO. *J Intensive Care*. 2017;5(1):1-5. doi:[10.1186/s40560-017-0235-y](https://doi.org/10.1186/s40560-017-0235-y)
24. Walenga JM. An overview of the direct thrombin inhibitor Argatroban. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(Suppl. 3):9-14. doi:[10.1159/000069103](https://doi.org/10.1159/000069103)
25. Dolch MEFLHR et al. Extracorporeal membrane oxygenation bridging to lung transplant complicated by heparin-induced thrombocytopenia. *Exp Clin Transplant*. 2010;8(4):329-332.
26. Patel K, Saraf P, Shiu D, et al. Safety profile of Argatroban vs heparin for anticoagulation in patients requiring extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy. *Chest*. 2015;148(4):193A. doi:[10.1378/CHEST.2281355](https://doi.org/10.1378/CHEST.2281355)
27. Iba T, Levy JH, Maier CL, Connors JM, Levi M. Four years into the pandemic, managing COVID-19 patients with acute coagulopathy: what have we learned? *J Thromb Haemost*. 2024;22(6):1541-1549. doi:[10.1016/j.jthha.2024.02.013](https://doi.org/10.1016/j.jthha.2024.02.013)
28. Manzur-Pineda K, O'Neil CF, Bornak A, et al. COVID-19-related thrombotic complications experience before and during delta wave. *J Vasc Surg*. 2022;76(5):1374-1382.e1. doi:[10.1016/j.jvs.2022.04.053](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.04.053)
29. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al. ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO J*. 2021;2022:303-310. doi:[10.1097/MAT.0000000000001652](https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001652)
30. Rad F, Dabbagh A, Dorgalaleh A, Biswas A. The relationship between inflammatory cytokines and coagulopathy in patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2021;10(9):2020. doi:[10.3390/jcm10092020](https://doi.org/10.3390/jcm10092020)
31. Fisser C, Winkler M, Malfertheiner MV, et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study. *Crit Care*. 2021;25(1):160. doi:[10.1186/s13054-021-03581-x](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03581-x)
32. Cho AE, Jerguson K, Peterson J, Patel DV, Saberi AA. Cost-effectiveness of Argatroban versus heparin anticoagulation in adult extracorporeal membrane oxygenation patients. *Hosp Pharm*. 2021;56(4):276-281. doi:[10.1177/0018578719890091](https://doi.org/10.1177/0018578719890091)
33. Sattler LA, Boster JM, Ivins-O'keefe KM, et al. Argatroban for anticoagulation in patients requiring Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2021;3(9):e0530. doi:[10.1097/CCE.0000000000000530](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000530)
34. Stammers AH, Tesdahl EA, Barletti S, et al. Anticoagulant use during extracorporeal membrane oxygenation using heparin and direct thrombin inhibitors in COVID-19 and ARDS patients. *J Extra Corpor Technol*. 2022;54(3):223-234. doi:[10.1182/JECT-223-234](https://doi.org/10.1182/JECT-223-234)

How to cite this article: Burša F, Máca J, Sagan J, et al. A safety comparison of heparin and argatroban anticoagulation in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation with a focus on bleeding. *Transfusion Medicine*. 2025;35(1):75-81. doi:[10.1111/tme.13102](https://doi.org/10.1111/tme.13102)

7.2.2 Activated Partial Thromboplastin Time and Anti-IIa Monitoring in Argatroban Anticoagulation in COVID-19 Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation

V další původní práci jsme se zaměřili na **hodnocení krvácivých komplikací ve vztahu k hodnotě aPTT, respektive anti-IIa** u pacientů na VV ECMO pro virovou pneumonii způsobenou virem SARS-CoV-2. Jednalo se o prospektivní observační studii, jejímž cílem bylo nalezení mezní hodnoty aPTT a anti-IIa pro zvýšení rizika krvácivých komplikací a predikci krvácivých komplikací podle koagulačních parametrů. Pacienti na VV ECMO (n = 44) byli antikoagulováni argatrobanem k cíli aPTT 45-60 s a anti-IIa 0,4-0,6 µg/ml. Jakákoli epizoda krvácení se vyskytla během ECMO podpory u 88,6 % pacientů, kdy život ohrožující krvácení (BARC 3a) bylo zaznamenáno u 9,1 %. Nebyla zaznamenána žádná život ohrožující trombóza okruhu/oxygenátoru. Zvýšené riziko krvácivých komplikací bylo zjištěno pro hodnoty aPTT nad 52,7 s a anti-IIa 0,78 µg/ml. Pokud se oba parametry hodnotily společně, bylo dosaženo 89,8 % negativní prediktivní hodnoty pro krvácivé komplikace (při aPTT nižší než 52,7 s a současně anti-IIa nižší než 0,78 µg/ml).

Studie naznačila dobrou efektivitu ECMO podpory i při nižších cílových hodnotách antikoagulace, než se doposud uvádělo. Rovněž naznačila snížení krvácivých komplikací při nižších hodnotách anti-IIa, přičemž tato data dosud nebyla publikována a pro antikoagulaci argatrobanem platila dříve publikovaná rozmezí 0,5–1,5 µg/ml.

Activated Partial Thromboplastin Time and Anti-IIa Monitoring in Argatroban Anticoagulation in COVID-19 Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
Volume 31: 1-10
© The Author(s) 2025
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/10760296251341315
journals.sagepub.com/home/cat



Filip Burša, MD, PhD^{1,2} , Michal Frelich, MD, PhD², Peter Sklienka, MD, PhD^{1,2}, Simona Němcová, MD², Zuzana Kučerová, PhD², Ondřej Jor, MD, PhD², Tereza Romanová, MD², Adéla Kondé, Mgr, PhD^{3,4}, Jaroslav Janošek, RNDr, PhD⁵, Jiří Sagan, MD⁶, and Jan Máca, Ass Prof MD, PhD^{1,2}

Abstract

Unfractionated heparin has long been considered the standard anticoagulation in ECMO, despite some pitfalls such as heparin resistance, heparin induced thrombocytopenia (HIT), etc. Recently, some centres started to increasingly use argatroban for this purpose, typically using activated partial thromboplastin time (aPTT) for its monitoring. Direct monitoring of the efficacy of argatroban using Anti-IIa is not yet an established method, although it might be more appropriate as it targets the same pathway. An observational study was performed in adult veno-venous ECMO patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection anticoagulated with argatroban to an aPTT target of 40-60 s and Anti-IIa target of 0.4-0.6 µg/mL. Bleeding and thrombotic complications were monitored. Forty-four VV ECMO patients were included, with an overall hospital mortality of approx. 50%. No life-threatening thrombotic events were recorded. The risk of bleeding complications significantly increased with aPTT above 52.7 s and with Anti-IIa values over 0.78 µg/mL. Using the above cut-offs for both the aPTT and Anti-IIa and their combination, the negative predictive value for bleeding was approximately 90%. It seems that the generally recommended limits for Anti-IIa of 1.5 µg/mL may be high. However, further data are needed to confirm lower limits.

Trial Registration: retrospectively registered in ClinicalTrials.gov, NCT06038682.

Keywords

argatroban, activated partial thromboplastin time (aPTT), extracorporeal oxygenation (ECMO), Anti-IIa, monitoring, anticoagulation

Received: 17 March 2025; revised: 14 April 2025; accepted: 24 April 2025

¹Institute of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, Czech Republic

²Department of Anaesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic

³Department of Applied Mathematics, Faculty of Electrical Engineering and Computer Science, VSB – Technical University of Ostrava, 17. listopadu 2172/15, 708 00 Ostrava, Czech Republic

⁴Department of the Deputy Director for Science, Research and Education, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic

⁵Center for Health Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, Czech Republic

⁶Department of Infectious Diseases, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic

Corresponding Author:

Michal Frelich, Department of Anaesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic.
Email: michal.frelich@fno.cz



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access page (<https://us.sagepub.com/en-us/ham/open-access-at-sage>).

Background

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a life-saving method for patients with lung and/or heart failure. Nevertheless, ECMO is associated with significant risks, and the mortality of patients needing this support remains relatively high.¹ Blood in the extracorporeal circuit is in contact with foreign surfaces, which necessitates anticoagulation during the ECMO run. Bleeding greatly complicates patient management and can be life-threatening; however, the same can be said of thrombotic events, of which oxygenator thrombosis is the most serious.² Nevertheless, bleeding events are more strongly associated with in-hospital mortality than thrombotic events.³ Maintaining optimal effective anticoagulation without bleeding complications is a challenging task, and the ideal range of anticoagulation doses can be very narrow. Although unfractionated heparin (UFH) remains the most popular anticoagulant drug, many ECMO centres use novel drugs with potentially better anticoagulation management.⁴ Among these drugs, low molecular weight heparin (LMWH) and argatroban (a representative of direct thrombin inhibitors, DTIs) appear to be among the most promising agents for ECMO anticoagulation.⁵

Monitoring of anticoagulant activity is crucial for adequate drug dosage. The activated partial thromboplastin time (aPTT) test is most widely used for the evaluation of anticoagulation (and, therefore, for adjusting the argatroban dose).⁶ Although physicians are very familiar with its use, aPTT is not specific for DTIs, reflecting a combined coagulation activity at multiple levels. Besides, it suffers from laboratory interference^{7–9} and the results can be distorted in proinflammatory states,¹⁰ outliers of fVIII or fXII or lupus anticoagulant.⁵ The Anti-IIa, on the other hand, directly reflects the strength of thrombin blockade, is not influenced by other coagulation disorders¹¹ and might be more suitable for monitoring DTIs action.¹²

The latest ELSO (extracorporeal life support organization) anticoagulation guidelines were published in 2021.¹³ However, it does not specify exactly how to set up and monitor anticoagulation with DTIs. Therefore, DTI anticoagulation needs to be individualized and controlled by a local, center-specific protocol. According to the ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), argatroban has some advantages over UFH, but UFH is still considered the first-line anticoagulant in ECMO (in particular due to the lack of robust data for argatroban). The guidelines also suggest many problems with aPTT monitoring of argatroban anticoagulation. ISTH suggests that the Anti-IIa could resolve these issues.¹⁴

We hypothesise that the Anti-IIa may be a better indicator of argatroban anticoagulant activity than aPTT. However, to our knowledge, there is no study comparing aPTT and Anti-IIa in ECMO patients anticoagulated with argatroban in terms of bleeding/thrombotic risk.

The presented study aimed to: (a) determine the ranges of aPTT and Anti-IIa values indicating lower/higher risk of bleeding complications and, therefore, cut-off values for each of the tests, (b) evaluate the performance of these cut-off values in predicting the occurrence of bleeding events in VVECMO patients.

Methods

Study Site and Characteristics

A prospective observational monocentric study was performed at the Intensive Care Department of the University Hospital Ostrava, Czech Republic. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Ostrava (reference Number 416/2021), which also waived the need for informed consent. The trial was retrospectively registered in ClinicalTrials.gov, NCT06038682 on September 15, 2023, and complies with The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies.

Inclusion and Exclusion Criteria, Protocol of Anticoagulation

Only adult patients hospitalized in the intensive care unit with SARS-CoV-2 infection on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) from April 2020 to July 2023 were included. The exclusionary criteria encompassed individuals under the age of 18 and patients not indicated to ECMO support. The patients were anticoagulated with argatroban according to the local ECMO protocol (see the Supplement). ECMO was initiated with a heparin bolus (50–70 U/kg intravenous, plus 5000 U in the priming volume) followed by argatroban (0.3 µg/kg/hour) anticoagulation with aPTT target of 40–60 s and Anti-IIa target of 0.4 to 0.6 µg/mL. The primary goal was to adjust the argatroban dose according to the Anti-IIa level if the patient did not experience bleeding events. If bleeding complications occurred, the anticoagulant dose could be adjusted by the treating physician, taking into account the clinical condition, state of the ECMO circuit, flow rate through the ECMO system and aPTT. If the aPTT was too high and the patient was not bleeding, efforts were made to titrate argatroban to Anti-IIa while diagnosing a plasma coagulopathy disorder, with possible administration of haemostatic agents according to the individual patient's risk to target aPTT values.

Sample and Data Collection

aPTT was measured four times per day (6, 12, 18, and 24 o'clock), and Anti-IIa was measured twice per day (6 AM and 6 PM). In heavily bleeding patients, coagulation tests

were performed more frequently than every 12 h. Considering each such measurement separately would incorrectly inflate the number of measurements associated with bleeding events. For this reason, we used only the highest test value within each 12-h period.

To determine argatroban dose, Anti-IIa was used as primary guidance; however, aPTT values and the clinical situation (coagulopathy, thrombocytopenia, postoperative status, etc) were taken into account. Demographic data, Anti-IIa and aPTT results, and the presence of bleeding complications and life-threatening oxygenator thromboses were registered. Bleeding complications were evaluated according to the BARC score (Bleeding Academic Research Consortium).¹⁵ The first 12 h of treatment were not included in the study because of the initial heparin exposure. ECMO parameters and circuit blood gases were monitored regularly according to best clinical practice and local ECMO protocol. If, during the oxygenation test, the post-oxygenator PO₂ dropped below approximately 25 kPa, or if low fibrinogen levels were repeatedly measured (below 2 g/L) despite initial fibrinogen supplementation, elective oxygenator exchange was performed. During the bleeding event, best clinical practice was followed by the treating physician and the patient continued to be monitored.

Laboratory Assays

A chromogenic test INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthcare Diagnostics; Sysmex CS-5100 analyser) was used for Anti-IIa determination. For aPTT measurement, Pathromtin® SL (Siemens Healthcare Diagnostics; Sysmex CS-5100 analyser) was used.

Data Analysis

R software (version 4.2.3) was used for all statistical analyses. Data are presented as medians and interquartile ranges, and demographic variables are presented as absolute and relative frequencies (%). Multiple box plots combined with kernel density plots were used to analyse the associations between aPTT/Anti-IIa and bleeding complications. Further, to identify safety thresholds of both methods, aPTT/Anti-IIa decile categories were constructed and bleeding events assigned to each decile category. The absolute risk (%) and risk ratios of bleeding were calculated. The risk ratios were calculated relative to the category with the lowest absolute risk of bleeding complications. Finally, a combined criterion considering both aPTT and Anti-IIa was created and its diagnostic accuracy in predicting bleeding complications was evaluated.

Results

Forty-four patients were enrolled in the study. Table 1 describes the basic demographic and outcome parameters of

Table 1. Basic and Outcome Parameters of the Study Group.

	Median (IQR) or n (%)
Total number of patients	44
APACHE II Score	33 (14, 44)
Total time on ECMO (h)	24,528
Total number of aPTT measurements	5104
Total number of Anti-IIa Assay measurements	2012
Total number of bleeding events	731
Total number of non-bleeding periods	4415
Age (years)	48 (43, 54)
Sex (male)	29 (65.9)
BMI (kg/m ²)	31.1 (26.8, 35.9)
Time on ECMO (days)	19 (14, 28)
Hospital mortality (yes)	21 (47.7)
Bleeding-associated mortality (BARC 5b)	1 (2.3)
Any occurrence of bleeding complications	39 (88.6)
Life-threatening bleeding (BARC 3a)	4 (9.1)
Total elective circuit exchanges	35
Hours of ECMO run per elective circuit exchange	700.8
Life-threatening oxygenator thromboses (total)	0

The values represent the median and the interquartile range (lower and upper quartile) or absolute and relative frequencies (%).

the study group. Despite the relatively low age of these patients (median 48 years) and ECMO support, 47.7% of them died. The majority of the patients were overweight or obese.

In all, 39 (88.6%) patients developed at least one bleeding event. Life-threatening bleeding occurred in 4 (9.1%) patients (BARC 3b), of which one patient (2.3% of all patients) died in direct relation to bleeding complications (BARC 5b). The remaining bleedings were classified as BARC 2 and BARC 3a (external bleeding around the inlets, into the lungs, into the soft tissues around the inlets, etc). In total, there were 4415 bleeding-free periods (ie, 12-h intervals) and 731 bleeding events (Table 2, bleeding event totals), ie, approximately 19 events per patient who experienced bleeding. The first and simplest view on the differences between the occurrence of bleeding complications and Anti-IIa/aPTT results is provided in Figure 1.

The next analysis showed the percentage (absolute risk) of bleeding complications in each aPTT/Anti-IIa category (Figure 2), which gives a clearer picture and allows the calculation of risk ratios to be calculated. Here, we can observe a slow but steady increase in the occurrence of bleeding complications in the higher aPTT deciles, while a U-shaped distribution is observed in the case of the Anti-IIa.

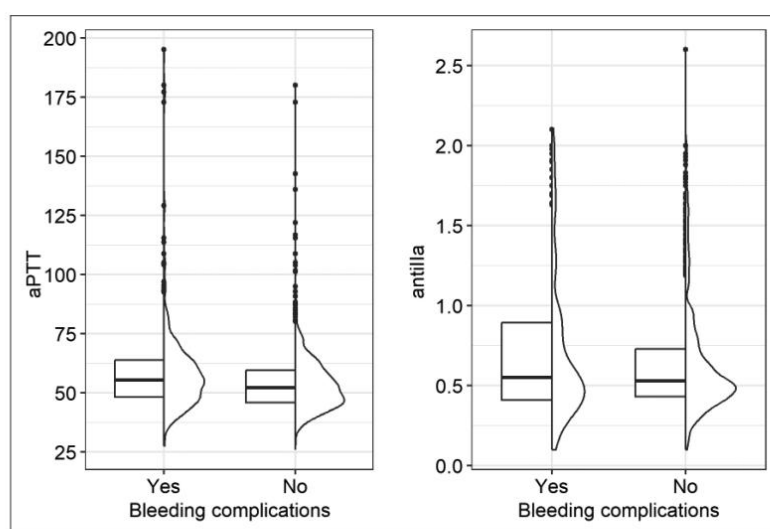
These values were used for the calculation of risk ratios depicted in the forest plot (Figure 3). The risk ratios are calculated relative to the category with the lowest absolute risk of bleeding complications in the given target for

Table 2. Diagnostic Performance of aPTT > 52.7 s and Anti-IIa Assay > 0.78 µg/mL.

	aPTT > 52.7 s		Anti-IIa Assay > 0.78 µg/mL		Combined Criterion	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
<i>Bleeding complications</i>						
Yes	447	284	228	503	487	244
No	1961	2454	971	3444	2258	2157
<i>Measures of diagnostic accuracy (%)</i>						
Accuracy	56.4 (55.0, 57.7)		71.4 (70.1, 72.6)		51.4 (50.0, 52.8)	
Sensitivity	61.1 (57.5, 64.7)		31.2 (27.8, 34.7)		66.6 (63.1, 70.0)	
Specificity	55.6 (54.1, 57.1)		78.0 (76.8, 79.2)		48.9 (47.4, 50.3)	
Positive predictive value	18.6 (17.0, 20.2)		19.0 (16.8, 21.4)		17.7 (16.3, 19.2)	
Negative predictive value	89.6 (88.4, 90.7)		87.3 (86.2, 88.3)		89.8 (88.6, 91.0)	

Measures are reported with 95% confidence intervals.

Predicting the occurrence of bleeding complications within the next 12 h.

**Figure 1.** aPTT and Anti-IIa Distribution According to Bleeding Complications. The Distribution of aPTT (Seconds, Left) and Anti-IIa (µg/mL, Right) Values According to Bleeding events.

anticoagulation, ie, the third decile for aPTT (42.8–45.3 s) and Anti-IIa (0.40–0.44 µg/mL).

In the case of aPTT, the upper four deciles (ie, values above 52.7 s) were associated with a significantly increased risk of bleeding complications. In the case of Anti-IIa, the situation is somewhat more complicated, as a U-shaped trend can be observed (bleeding in the first two deciles is very likely due to other causes of bleeding, not argatroban; see comments in the Discussion).

Contingency tables and measures of diagnostic performance of both tests separately and in combination with the given detected cut-off values are presented in Table 2. The sensitivity of both aPTT and Anti-IIa using

these cut-offs is low, and the same is true for their combination. The only value that can be considered clinically relevant is the negative predictive value of approx. 90% for all these tests. This result indicates that (at a bleeding prevalence of 14.2%), we can predict that if Anti-IIa, aPTT or both are outside these high-risk deciles, the likelihood that the patient will be free of bleeding complications in the next 12 h is almost 90%.

Discussion

This study aimed to find the safest range (and, therefore, cut-off values) of aPTT and Anti-IIa in argatroban

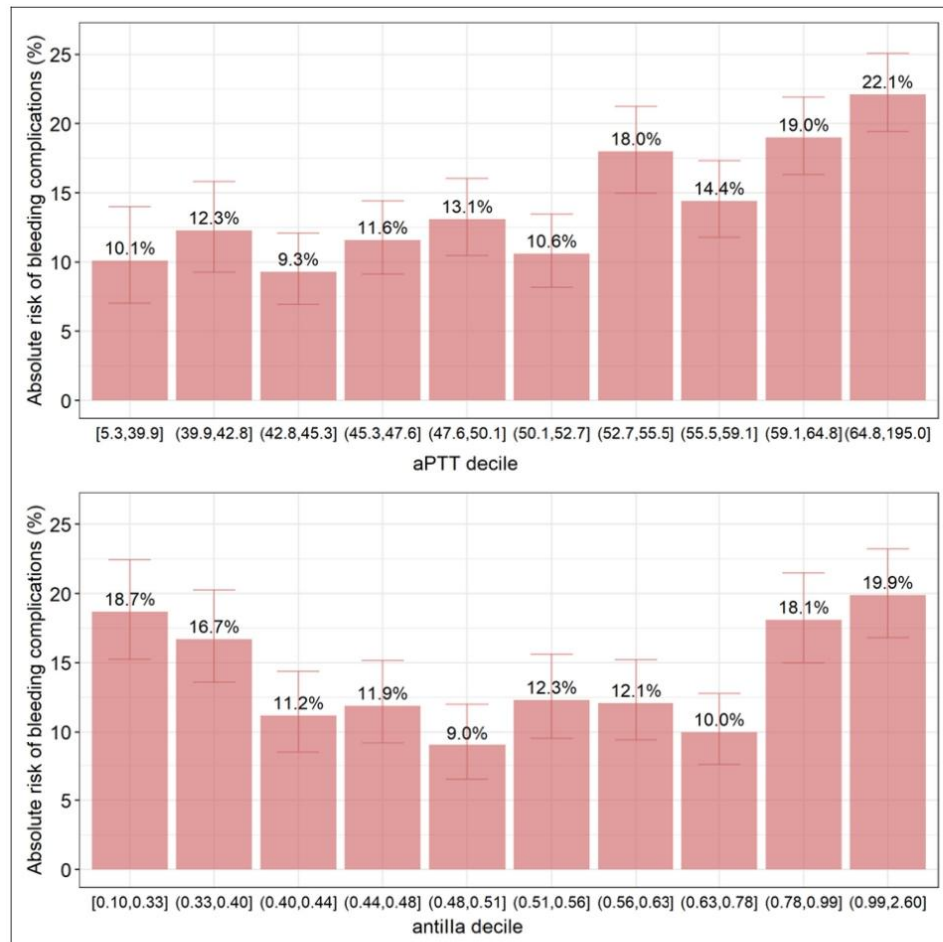


Figure 2. The Absolute risks of the Occurrence of Bleeding Complications in Individual Categories. Deciles are Shown for aPTT (Seconds, Top) and Anti-IIa ($\mu\text{g/mL}$, bottom). The Whiskers Indicate the 95% Confidence Intervals of the Absolute Risks Determined Using the Clopper-Pearson Method.

anticoagulation during ECMO and the predictive performance of thus identified cut-off values for the risk of bleeding complications. To achieve a homogeneous study population, only patients with SARS-CoV-2 were included in the study, as this disease affects (among other processes) coagulation. The risk of bleeding increases with aPTT above 52.7 s, indicating that the target for aPTT should be closer to 50 s than 60 s as recommended in the guidelines. Similarly, the guideline-recommended Anti-IIa target of up to 1.5 $\mu\text{g/mL}$ also appears very high as we observed an increase in bleeding risk above 0.78 $\mu\text{g/mL}$.

Clinically, the goal of anticoagulant treatment and monitoring is not to achieve an extra strong blockade of a particular coagulation factor but to achieve an uncomplicated ECMO run. If a patient has a thrombophilic condition or has been diagnosed with venous thrombosis, it is essential to take an individualized approach to anticoagulation treatment and, for example, target a higher anticoagulation level than typically used in standard ECMO procedures. At present, although there are recommendations for ECMO anticoagulation,¹³ no strict formal guidelines on monitoring anticoagulation in ECMO patients are in place and the practice is usually guided by centre-specific protocols.

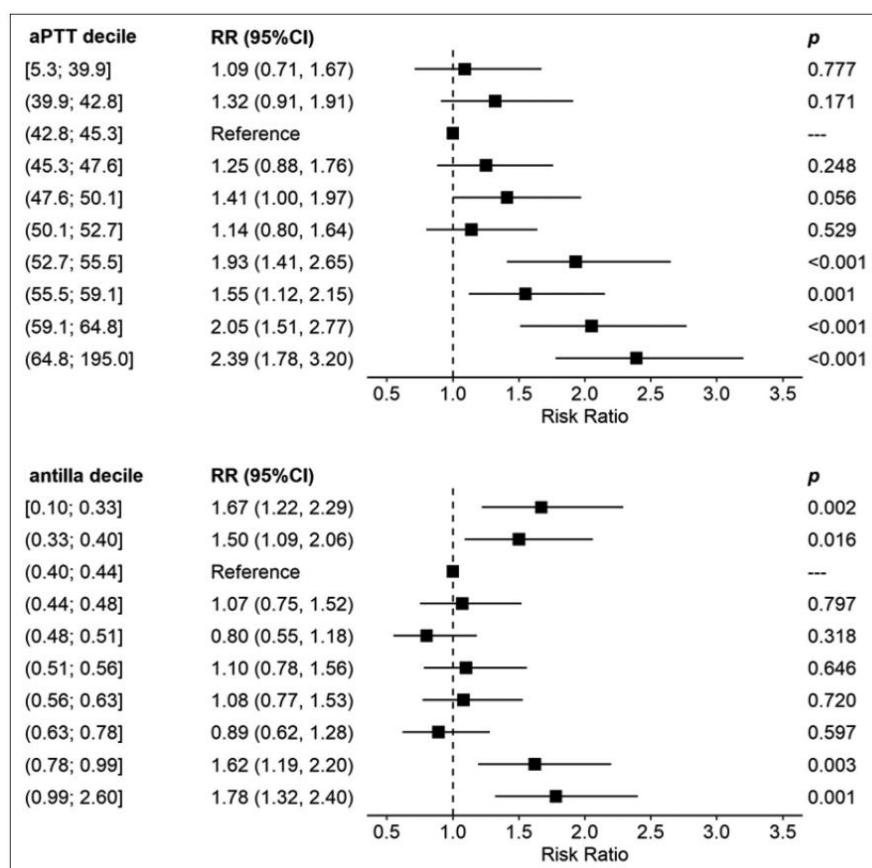


Figure 3. Forest Plots Indicating the Risk Ratios of Bleeding Complications. Deciles were Used for aPTT (Seconds, Top) and Anti-IIa ($\mu\text{g/mL}$, Bottom) Containing the Low Cut-off of the Target Range as a Reference.

aPTT was originally developed to monitor UFH but, due to its wide availability, it has also become a standard monitoring method for DTIs.¹⁶ Values of approximately 60 to 80 s were previously recommended for ECMO; however, lower values of approximately 40 to 60 s were suggested to be safer.¹⁷ aPTT is affected by multiple factors, particularly in proinflammatory conditions; they can be also inaccurate when levels of fibrinogen or FVIII drop.¹⁰ False aPTT prolongation could be caused by hemolysis, hepatic failure, high plasma triacylglycerides, hemodilution, high levels of fibrin degradation products, antiphospholipid syndrome, etc.⁸ On the other hand, false aPTT shortening can be caused by complicated venepuncture and *in vivo* activation of the external pathway with hypercoagulation.⁹ In DTI monitoring, aPTT reaches a plateau at a certain level, not responding to a further

dose increase.⁷ aPTT was also reported to be inferior to DTI-specific Anti-IIa when evaluating anticoagulation with argatroban.^{16,18} In addition, aPTT monitoring is based on the assumption that the patient's baseline aPTT is comparable to normal controls. In critically ill patients, however, the baseline aPTT often differs from normal controls, making target values questionable.¹³ Conversely, it is important to note that aPTT is a widely affordable test that does not increase the cost of anticoagulation monitoring, even if performed multiple times a day. It is widely accessible in medical facilities and is straightforward to perform. However, in light of the aforementioned pitfalls, it is imperative to exercise caution when interpreting its results.

Direct monitoring of the thrombin blockade with the Anti-IIa (which specifically measures the degree of

thrombin inhibition) is a drug-calibrated method for DTI anticoagulation.¹⁹ Higher doses of argatroban, however, result in the flattening of the concentration-response relationship, making detection of overdose by aPTT difficult.²⁰ On the other hand, Anti-IIa measurement is not widely utilized in most clinical laboratories and in many laboratories it would have to be introduced first. Its cost is approximately four times higher than that of aPTT (at our institution). However, based on our observations, the interpretation of values is significantly more straightforward due to the test's independence from non-specific errors commonly encountered in aPTT tests. This independence enables a more direct assessment of thrombin inhibition. Consequently, it may be clinically more straightforward to ascertain whether a bleeding complication is attributable to direct anticoagulation or if it is indicative of a coagulation disorder elsewhere.

Vu et al compared aPTT with Anti-IIa for monitoring argatroban anticoagulation in 93 adult (non-ECMO) patients.²¹ The argatroban dose was significantly lower in the Anti-IIa group (median 0.78 µg/kg/min, IQR 0.49–1.45) than in the aPTT group (median 1.96 µg/kg/min, IQR 0.73–2.79, $p < 0.001$). There were fewer severe bleeding complications in the Anti-IIa group (3 vs 7), but the results did not reach statistical significance. Guy et al compared the aPTT with different Anti-IIa in 25 samples from 8 patients and concluded that the Anti-IIa was more suitable for controlling DTI dosage than aPTT.¹¹ Still, however, there is a lack of robust data comparing Anti-IIa therapy with aPTT, especially in critically ill ECMO patients.

Patients with COVID-19 show a number of differences in coagulation and are particularly at risk for thrombotic complications. A number of papers have addressed this topic in detail^{22–25}; the analysis of this coagulopathy is beyond the scope of this text.

Our local ECMO aPTT protocol target was 40–60 s. ELSO guidelines discuss targeting aPTT to 1.5 to 2.5 times the patient's pretreatment baseline aPTT; in clinical practice, however, this is difficult to apply as pretreatment aPTT is almost never known.¹³ It appears that it may be safer to use low-dose anticoagulation instead of the standard dose from the perspective of bleeding complications, as it could be sufficient to ensure a safe ECMO run without an increase in thrombotic complications.^{26–28} The target range for Anti-IIa is more difficult to determine in view of the lack of robust data on ECMO anticoagulation. Alberio et al recommended argatroban as one of the possible substitutes for heparin anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT),²⁹ with an Anti-IIa target of 0.4–1.5 µg/mL. The same target range was recommended by Kleinschmidt³⁰ as well. Our local guidelines based on pharmacology recommendations took these results into account, while aiming for the lowest risk target range of 0.4–0.6 µg/mL. Despite this, almost 90% of our patients developed at least one bleeding event.

No life-threatening oxygenator thrombosis (ie, circuit thrombosis that would lead to a sudden pump failure necessitating immediate circuit exchange) occurred in our patient group despite this low range. Nevertheless, it is necessary to say that if transmembrane circuit pressure started to increase, preventive circuit exchange was performed where needed; in all, only 35 such preventive circuit exchanges were performed in our study group of 44 patients over 24,528 h of ECMO support. Anticoagulation in our group was, therefore, sufficient to prevent serious thrombotic complications.

The mortality in our study group comprising 44 VV ECMO patients with COVID-19-associated ARDS (CARDS) anticoagulated with argatroban was approximately 50%, which is similar to other ECMO centres.^{31–33} The absolute risk of bleeding significantly increased once the aPTT value of 52.7 s was reached – a 93% increase in the relative risk of a bleeding event was observed in the 52.7 s–55.5 s decile (relative risk of 1.93, 95% confidence interval 1.41–2.65, see Figure 3). It is important to note that this decile was still within the target range in our study as well as in most recommendations.^{13,17} This indicates that in COVID-19 patients on ECMO support, the target range reaching up to 60 s could be revised towards lower values.

A U-shaped distribution of the risk of bleeding complications was observed in the Anti-IIa, with the lowest two (≤ 0.40 µg/mL) and highest two (> 0.78 µg/mL) deciles being associated with a much higher risk of bleeding complications than the “mid-range” deciles from 0.40 to 0.78 µg/mL. The increased rate of bleeding complications in the two lowest deciles is likely not associated with thrombin blockade (patients in this range often have no anticoagulation at the time) but rather, it might be caused by a possible general anticoagulation cascade disruption in their serious condition. The target range of 0.4–1.5 µg/mL recommended for patients with HIT by Alberio et al²⁹ or by Kleinschmidt et al³⁰ is, in our opinion, too wide, as the ninth decile of 0.78–0.99 µg/mL was already associated with a significant increase in the occurrence of bleeding complications by 62%, (relative risk of 1.62, 95% confidence interval 1.19–2.20, see Figure 3).

The performance of aPTT and Anti-IIa in predicting bleeding complications within the next 12 h (Table 2) indicated poor predictive performance of both of these tests. We also made an attempt to account for the fact that the lowest two deciles of Anti-IIa were associated with a significantly increased rate of bleeding complications by creating a combined endpoint, assuming that the occurrences of bleeding at low Anti-IIa values would be due to reasons not associated with thrombin blockade and that such events would be to a large degree covered by aPTT. For this reason, we also created a combined endpoint of $\text{aPTT} > 52.7$ s and $\text{Anti-IIa} > 0.78$ µg/mL. Unfortunately, no notable improvement was recorded, with a negative

predictive value of aPTT alone being approximately the same as that of Anti-IIa or the combined endpoint – slightly under 90%. From a practical clinical perspective, therefore, supplementing aPTT with Anti-IIa for the general prediction of bleeding occurrence is, despite our expectations, not beneficial. In general, aPTT alone showed a higher sensitivity for bleeding complications in our group than Anti-IIa alone. However, if the intention is solely to adjust argatroban dose, Anti-IIa could still be a better choice, as it directly evaluates the intensity of argatroban-induced thrombin blockade.

No oxygenator thrombosis occurred in our study – only elective/preventive oxygenator exchanges were performed based on routine checks of the ECMO circuit (35 exchanges in total per 24,528 h of ECMO support). For this reason, we consider argatroban anticoagulation in our study group to have been sufficient despite aiming for lower Anti-IIa/aPTT targets.

Limitations

This is a single-centre trial with only 44 participants. In our study, we performed no intervention based solely on one or the other test – the dose of argatroban was adjusted based on a combination of results of both tests and the clinical situation (bleeding or risk of thrombosis), with Anti-IIa being prioritised. Therefore, it is difficult to draw any firm conclusions to establish specific thresholds. Also, the absolute dose of argatroban was not measured, so we could not describe the correlation between aPTT/Anti-IIa levels and argatroban dose.

Conclusion

Increased risk of bleeding complications was observed from aPTT value of 52.7 s and Anti-IIa value of 0.78 µg/mL, indicating that the target range for the Anti-IIa up to 1.5 µg/mL may be too high. Neither aPTT nor Anti-IIa testing were able to reliably predict the development of bleeding complications within the next 12 h in ECMO patients with SARS-CoV2. On the other hand, aPTT values of <52.7 s and Anti-IIa values of 0.4–0.78 µg/mL were capable of relatively good prediction (90%) of the absence of bleeding complications.

Acknowledgements

Not applicable

ORCID iD

Filip Burša  <https://orcid.org/0000-0001-9770-1433>

Ethical Considerations

The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Ostrava.

Consent to Participate

FB: Conceptualization, Original draft preparation, Approval of the final text; **MF:** Conducting the research and investigation process, Approval of the final text; **PS:** Supervision, Critical revision of the manuscript, Approval of the final text; **SN:** Digitalization of the dataset, Approval of the final text; **ZK:** Digitalization of the dataset, Approval of the final text; **OJ:** Conducting the research and investigation process, Approval of the final text; **TR:** Digitalization of the dataset, Approval of the final text; **AK:** Statistical analysis, Approval of the final text; **JJ:** Statistical analysis, text editing and translation, Approval of the final text; **JS:** Conducting the research and investigation process, Approval of the final text and **JM:** Review & Editing, Approval of the final text

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work and the contributions were supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOs/2025).

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Data Availability Statement

Data is available on reasonable request.

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Friedrichson B, Mutlak H, Zacharowski K, Piekarski F. Insight into ECMO, mortality and ARDS: a nationwide analysis of 45,647 ECMO runs. *Crit Care*. 2021 Jan 28; 25(1):38. doi:10.1186/S13054-021-03463-2
2. Pratt EH, Stokes JW, Fan E. Bleeding and clotting while supported with ECMO: Time to move forward. *Intensive Care Med*. 2022;48(8):1059-1061. doi:10.1007/S00134-022-06805-Y
3. Nunez JJ, Gosling AF, O'Gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: An ELSO registry analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48(2):213-224. doi:10.1007/S00134-021-06593-X
4. Burša F, Máca J, Sagan J, et al. A safety comparison of heparin and argatroban anticoagulation in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation with a focus on bleeding. *Transfus Med*. 2025 Feb;35(1):75-81. doi:10.1111/TME.1310
5. Burša F, Sklienka P, Frelich M, Jor O, Ekrťová T, Máca J. Anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation-A mini-Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12):1783. doi:10.3390/MEDICINA58121783

6. Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, Maybauer MO. Argatroban anticoagulation for adult extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review. *J Intensive Care Med.* 2022 Apr;37(4):459-471. doi:10.1177/0885066621993739
7. Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3):270-276. doi:10.1055/S-0036-1597297
8. Favaloro EJ, Adcock D, Lippi G. CE Update Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis corresponding author. *Laboratory Medicine* 2012;43(2):1-10. doi:10.1309/LM749BQETKYPYPVM
9. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. *Lab Med.* 2017;48(4):295-313. doi:10.1093/LABMED/LMX050
10. Gils C, Vinholt PJ, Nybo M. Falsely prolonged activated partial thromboplastin time - A pre- and post-analytical issue. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(1):157-161. doi:10.11613/BM.2019.011001
11. Guy S, Kitchen S, Hopkins B, Chunara Z, Stephenson-Brown A, van Veen JJ. Laboratory methods for monitoring argatroban in heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(2):399-406. doi:10.1111/IJLH.13757
12. Guy S, Kitchen S, Hopkins B, Chunara Z, Stephenson-Brown A, van Veen JJ. Laboratory methods for monitoring argatroban in heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(2):399-406. doi:10.1111/IJLH.13757
13. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO Adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO J.* 2022. Mar 1;68(3):303-310. doi:10.1097/MAT.0000000000001652
14. Helms J, Frere C, Thiele T, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: Guidance from the scientific and standardization committees on perioperative and critical care haemostasis and thrombosis of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemostasis.* 2023;21(2):373-396. doi:10.1016/j.jtha.2022.11.014
15. BARC: New Bleeding Definitions Aim to Standardize Trial Endpoints | tctmd.com. Accessed October 4, 2024. <https://www.tctmd.com/news/barc-new-bleeding-definitions-aim-standardize-trial-endpoints>
16. Heubner L, Oertel R, Tiebel O, et al. Monitoring of argatroban in critically ill patients: a prospective study comparing aPTT, point-of-care viscoelastic testing with ecarin clotting time and dTT to mass spectrometry. *Anesthesiology.* 2024 Feb 1;140(2):261-271. doi:10.1097/ALN.0000000000004787
17. Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(12):2242-2250. doi:10.1513/ANNALSATS.201605-364SR
18. Guy S, Kitchen S, Makris M, Maclean RM, Saccullo G, Vanveen JJ. Caution in using the activated partial thromboplastin time to monitor argatroban in COVID-19 and vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27:10760296211066945. doi:10.1177/10760296211066945
19. Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20210. doi:10.4414/sm.w.2020.20210
20. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: A multicenter clinical trial. *Crit Care.* 2015;19(1):1-11. doi:10.1186/S13054-015-1109-0
21. Vu N, Jaynes E, Hanigan S, Pogue K, Dorsch M, Alaniz C. 951: Comparison of aPTT versus anti-IIa monitoring for argatroban dosing. *Crit Care Med.* 2013;41(12):A239. doi:10.1097/01.CCM.0000440189.69912.21
22. Yusuff H, Zochios V, Brodie D. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients receiving ECMO: A narrative review of current literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8 Pt B):3312-3317. doi:10.1053/JJVCA.2022.03.032
23. Yusuff H, Zochios V, Brodie D. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2020;66(8):844-846. doi:10.1097/MAT.0000000000001208
24. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):1-11. doi:10.1186/S13054-021-03634-1/TABLES/3
25. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. *Lancet.* 2020;396(10257):1071-1078. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0
26. Lv X, Deng M, Wang L, Dong Y, Chen L, Dai X. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249854. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0249854
27. Kato C, Oakes M, Kim M, et al. Anticoagulation strategies in extracorporeal circulatory devices in adult populations. *Eur J Haematol.* 2021;106(1):19-31. doi:10.1111/EJH.13520
28. Song K, Kim JB. Safety of low-dose anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation using the Permanent Life Support System: a retrospective observational study. *Journal of Yeungnam Medical Science.* 2023; 40(3):276-282. doi:10.12701/JYMS.2023.00339
29. Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2020 Apr 24;150:w20210. doi:10.4414/sm.w.2020.20210
30. Kleinschmidt S, Stephan B, Pindur G, Bauer C. Argatroban: Pharmacological properties and anaesthesiological aspects. *Anaesthetist.* 2006;55(4):443-450. doi:10.1007/S00101-005-0962-7

31. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. *Lancet*. 2020; 396(10257):1071-1078. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0
32. Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, et al. High in-hospital mortality rate in patients with COVID-19 receiving extracorporeal membrane oxygenation in Germany: A critical analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(8):991-994. doi:10.1164/RCCM.202105-1145LE
33. Enger TB, Philipp A, Lubnow M, et al. Long-Term survival in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2017;45(10):1718-1725. doi:10.1097/CCM.0000000000002644

7.2.3 Další práce týkající se antikoagulace během ECMO

7.2.3.1 *Anticoagulation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Mini-Review*

V přehledovém článku byla shrnuta problematika **antikoagulace během ECMO**. Stručně je diskutována moderní strategie antikoagulace během ECMO podpory a jsou probrána jednotlivá farmaka, respektive farmakologické skupiny. Jsou zmíněny přednosti a úskalí každého z nich s jasným klinickým doporučením. Ve výčtu jsou zmíněny i možnosti a limity monitorace antikoagulace s nejčastějšími doporučovanými cílovými hodnotami jednotlivých testů. Článek je tak praktickým průvodcem antikoagulace během ECMO a zdůrazňuje výhody a rizika jednotlivých léčiv a testů.

Z nejvýznamnějších citací bylo review citováno v RESEARCH AND PRACTICE IN THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, THROMBOSIS RESEARCH, ASAIO JOURNAL či PERFUSION.

Burša F, Sklienka P, Frelich M, Jor O, Ekrťová T, Máca J. Anticoagulation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Mini-Review. Medicina (Kaunas). 2022 Dec 3;58(12):1783. doi: 10.3390/medicina58121783. PMID: 36556985; PMCID: PMC9782867.

7.3 Komentované publikace týkající se mechanické energie umělé plicní ventilace

7.3.1 Protective mechanical ventilation controlled by the real-time mechanical power measurement

Jedná se o původní práci, která je výsledkem **grantového projektu** institucionální podpory FN Ostrava ve spolupráci s Vysokou školou báňskou - Technickou Univerzitou Ostrava. V **prospektivní randomizované intervenční studii** jsme chtěli ověřit využitelnost mechanické energie umělé plicní ventilace jako parametru, podle kterého je v **reálném čase upraveno nastavení umělé plicní ventilace**. Byl vyvinut přístroj, který v reálném čase zaznamenával data z přístroje umělé plicní ventilace a ukládal je pseudoanonymizovaně na vzdálený server. Dále byla vyvinuta webová aplikace, která z těchto dat v reálném čase počítala mechanickou energii. Aplikace sloužila rovněž pro zařazování pacientů do studie, jejich randomizaci a samotné měření mechanické energie. Dospělí pacienti s plicním postižením na plně řízené umělé plicní ventilaci, případně na VV ECMO podpoře byli v aplikaci randomizováni na intervenční a neintervenční rameno. V intervenčním rameni měl ošetřující lékař v reálném čase k dispozici hodnotu mechanické energie. Mohl přenastavit plicní ventilátor a v aplikaci na mobilním telefonu, tabletu či jakémkoli zařízení se zabezpečeným přístupem na web vidět reálnou změnu hodnoty mechanické energie. V neintervenčním rameni byla hodnota mechanické energie skryta a lékař nastavoval plicní ventilátor podle běžné praxe. Studie probíhala na JIP, kde jsou koncentrováni pacienti s ECMO podporou a ošetřující lékaři mají bohaté zkušenosti s protektivní umělou plicní ventilací. Je běžnou praxí, že pokud se zdá ventilace neprotektivní, jsou pacienti napojeni na ECMO.

Ze 494 pacientů bylo nakonec do studie zařazeno 33 pacientů. Řada pacientů byla vyřazena pro asistované metody umělé plicní ventilace, kdy u jiných nežli plně řízených režimů jsou výpočty mechanické energie zcela nepřesné. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi intervenční a neintervenční skupinou. Mechanická energie, kterou byli pacienti ventilováni, byla velmi nízká (okolo 3 J/min), což je zřejmě důvod nevýznamného rozdílu mezi skupinami. Plicní poškození plynoucí z agresivní umělé plicní ventilace je popisováno až od hodnoty mechanické energie okolo 17 J/min. Je možné, že expertní tým lékařů ECMO Centra při známkách vyšší ventilační podpory a špatných parametrech plicního parenchymu časně indikoval VV ECMO a ventilace byla stále udržována na nízké úrovni energie. Byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi denní směnou mezi 6:00-18:00 a mezi nocí, tj. 18:00-6:00. V noci byli pacienti ventilováni lehce vyšší mechanickou energií. Během dne může být častější kontrola ventilačních parametrů personálem než v noci, což může být z tohoto pohledu rizikové období pro vzestup mechanické energie umělé plicní ventilace.



Protective mechanical ventilation controlled by the real-time mechanical power measurement

Filip Burša^{1,2} · Michal Frelich¹ · Peter Sklienka^{1,2} · Zuzana Kučerová¹ · Jiří Sagan⁴ · David Oczka³ · Marek Penhaker³ · Michal Burda⁵ · Jan Máca^{1,2}

Received: 1 July 2025 / Accepted: 3 October 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Background Despite the substantial advancements in mechanical ventilation (MV), mortality remains high. Mechanical power (MP), MV forces are associated with outcomes. Real-time monitoring of MP and the adjustment of MV according to MP may result in ventilation with lower MP.

Methods Randomized controlled trial conducted at the ECMO Centre Ostrava, Czech Republic, from March 2023 to March 2024 enrolled adult patients on MV (with or without extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) with acute respiratory failure. A system for real-time MP monitoring (geometric method and simplified Becher's formula) has been developed. In the intervention arm, the physician was able to observe the MP in real time and adjust the MV parameters accordingly. In the control group, the MP was concealed.

Results A total of 494 subjects were screened and 33 patients were randomized (further 7 ECMO patients). There was no significant difference between the control and intervention groups. Median MP_{Geom} was 3.22 J/min (maximum 15.2 J/min) and MP_{Becher} of 5.94 J/min (maximum 18.4 J/min). Only a weak (but significant, $p=0.0001$) correlation between MP_{Geom} and MP_{Becher} was observed. A highly significant difference was observed in MP between day and night (6 a.m. – 6 p.m.) with higher MP at night.

Conclusion Although real-time MP measurement is feasible, there was no significant difference in MP between the control and intervention groups with low MP in both groups. Experience physicians was capable of safe MV, even if they do not know the exact MP value. The night shift was a high-risk period for developing lung damage due to elevated MP.

Trial registration ClinicalTrials NCT06035146.

Keywords Mechanical power · Mechanical energy · Protective ventilation · ARDS

✉ Michal Frelich
michal.frelich@fno.cz

¹ Department of Anaesthetics, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava 708 00, Czech Republic

² Institute of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00, Czech Republic

³ Department of cybernetics and biomedical engineering, Faculty of electric engineering and computer science, Vysoká škola báňská - Technical university of Ostrava, 17. listopadu 2172/15, Ostrava, Poruba 708 00, Czech Republic

⁴ Department of Infectious Diseases, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava 708 00, Czech Republic

⁵ Institute for Research and Applications of Fuzzy Modeling, University of Ostrava, CE IT4Innovations, 30. dubna 22, Ostrava 701 03, Czech Republic

1 Background

Acute respiratory failure (ARF) requiring mechanical ventilation (MV) is one of the most common reasons for admission to the intensive care unit (ICU). Despite considerable progress in the management of patients with ARF, mortality rates remain high, reaching up to 45% [1]. MV is a non-physiological method of repetitive application of pressure to the lung parenchyma, therefore may contribute to mortality by development of ventilatory induced lung injury (VILI) [2, 3]. Applying “lung protective ventilation” (LPV) settings are able to reduce VILI and thereby improve outcome [4]. However, even LPV setting may not be safe enough for every patient, it seems advisable to individualize the MV to prevent lung damage [5]. Injurious MV with high total energy applied to the lung parenchyma can further damage

Published online: 11 October 2025

Springer

the lung parenchyma [6, 7]. The concept of mechanical power (MP) [8] is based on describing the contribution of individual MV parameters to the total energy applied to the lung parenchyma. MP is, therefore, a summary parameter characterizing the cumulative action of all ventilator-exerted forces on the lungs. Thresholds of MP associated with the development of VILI have been established, suggesting that maintaining MP below these thresholds can be safer [9].

Although the measurement of MP was introduced as early as the 1960s [10], it has not been implemented in routine clinical practice so far. The modern MP concept was first described by Gattinoni et al. [8], who introduced an equation for volume-controlled ventilation. Over time, formulas for pressure-controlled modes of MV were also developed [11] and simplified equations for bedside MP monitoring introduced, such as the Becher's method for pressure-controlled MV [12, 13]. Recently, the geometric method of MP calculation (i.e., determining the area under the pressure–volume ventilation curve) [14] has been proposed and is regarded as the “gold standard” for accurate MP determination; however, this method requires machine-based calculation. Nevertheless, the comparison of MP calculated using the Becher's method and geometric method has been performed only in a few studies, with only a simplified geometric method used in these studies [11]. A comparison of the Becher's method with a computerized, real-time, highly accurate geometric method considering both inspiration and expiration phases and a high-frequency curve record has not been performed yet. An overview of the possibilities of MP calculation and application as (not only) a prognostic parameter was published previously [15, 16]. Still, the complexity and variability of MP calculations are among the key reasons of why MP is not routinely used in clinical practice. It is, therefore, imperative to determine whether MP is a suitable instrument for the individualization of care.

The objective of this pragmatic study is to evaluate the impact of the availability of real-time MP measurement in routine clinical practice and the feasibility of MV settings. The primary objective of the study was to determine whether displaying MP alongside the common MV parameters could lead to reducing MP values during ventilation. The secondary objectives were (a) to compare MP values obtained using a simplified Becher's formula and the geometrical method, (b) to compare MP values during the day and night shifts, and (c) to evaluate the differences between patients with MV on ECMO and without ECMO.

2 Methods

2.1 Study site and characteristics

A monocentric prospective randomized clinical trial was conducted at the ECMO Centre, Intensive Care Department of the University Hospital Ostrava, Czech Republic, from March 2023 to March 2024. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Ostrava (reference Number 517/2022; 25/RVO-FNOs/2022). For unconscious patients, informed consent was signed by two health professionals not involved in the study and/or by a close relative of the patient. The trial was registered at ClinicalTrials.gov on February 15, 2023, NCT06035146.

2.2 Inclusion and exclusion criteria

The study included (1) patients (both non-ECMO and venovenous ECMO) with fully pressure-controlled MV, (2) older than 18 years, (3) with primary pulmonary involvement (pneumonia, ARDS), and (4) expected duration of MV longer than 48 h. Exclusion criteria were (1) patients on assisted or spontaneous ventilation, (2) pregnant women (pregnancy status based on the admission protocol), (3) ICU admission within more than 24 h of the start of MV, and (4) MV less than 2 days.

2.3 Data measurement and collection

A system for real-time MP calculation and data archiving has been developed. Ventilator data were encrypted and archived on a server at the VSB – Technical University Ostrava. The system was run on a web interface “VentApp” serving to: (1) randomize patients and assign them to the interventional or control arms, (2) enter their parameters (demographic data, ventilator mode, ECMO support, etc.), and (3) monitor MP in real time.

Ventilator data were acquired using a custom-designed device developed specifically for this study. The device is based on an ESP32 microcontroller and includes two RS232 interfaces, enabling simultaneous connection to two ports on a ventilator (Hamilton G5, Hamilton Medical AG, Via Crusch 8, 7402 Bonaduz, Switzerland)—one for parameter data and the other for waveform data. The collected data were transmitted via Wi-Fi to an IoT server, where they were aggregated and visualized through a web-based interface showing ventilatory parameters and MP values computed using both Becher's approximation (MP_{Becher}) and a geometric method based on the trapezoidal rule (MP_{Geom}). Subsequently, all data were exported and processed into minute-level averages of all recorded parameters. Data artifacts, such as those caused by ventilator holds or unexpected

events, were identified electronically and excluded during the data cleaning phase.

In the intervention arm, the physicians were able to observe the MP in real time and adjust the MV parameters accordingly. This pragmatic study observed standard practices; consequently, the setting of the MV was not strictly dictated by the protocol. Typically, the physician examined the patient several (at least three) times a day. The MP value was displayed alongside other parameters on a tablet at the patient's bedside, and the medical staff was able to conduct continuous monitoring. At the beginning of the study, all attending physicians were instructed that MP values above 17 J/min should be prevented as such values have been reported to be associated with adverse outcomes [17]. In the control group, the MP values were hidden, and the physicians adjusted MV parameters following the best clinical practice to ensure a protective MV setting. The data were collected every 130ms and minute averages of MP values were stored. MP values were calculated using two methods, namely a) according to the formula presented by Becher et al. [13]:

$$MP = 0.098 \times \text{respiratory rate} \times V_t \times (PEEP + DP),$$

and b) using the geometric method [8] as the area under the pressure-volume curve plotted at 20 ms intervals and then converted into minute averages. It is necessary to emphasize that this study evaluated MP for the entire respiratory system (not MP exclusively for the lung, which would require esophageal pressure monitoring). In addition, MP values normalized to BMI ($MP_{\text{Geometric_BMI}}$ and $MP_{\text{Becher_BMI}}$) and lung compliance ($MP_{\text{Geometric_C}}$ and $MP_{\text{Becher_C}}$) were also calculated.

Subsequently, differences in MP between ECMO and non-ECMO patients were also analyzed. Besides, MP during day (6AM-6PM) and night shifts were compared to find out if the lower personnel availability during night shifts affects the MP values, with additional analysis of patients with compliance under 20 cm H₂O.

2.4 Data analysis

The level of statistical significance was set at $\alpha=0.05$. Categorical variables were characterized by the absolute counts and relative frequencies (in %). Fisher's exact test was employed to assess the statistical differences between groups. Numeric variables were reported as medians with 25–75% quantiles (interquartile range, IQR) and statistically tested with a non-parametric two-sample Wilcoxon rank-sum test. Resulting p-values were adjusted for multiple comparisons using the Holm method.

Associations between repeatedly measured variables (e.g., MP_{Becher} vs. $MP_{\text{Geometric}}$) were assessed using linear mixed-effects models. The significance of the fixed effect

coefficients was tested using the Satterthwaite's method. The mixed models accounted for per-subject intercept as a random effect. Linear mixed models were fitted with numerical variables normalized with non-linear transformations. The best transformation was selected by the five times repeated out-of-sample 10-fold cross-validation method with Pearson P statistic as the selection criterion. The MP_{Becher} values were standardized using the Yeo-Johnson transformation, the $MP_{\text{Geometric}}$ values using the Box Cox transformation.

All statistical analyses were performed in R version 4.1.3. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [18].

3 Results

In all, 40 patients met the inclusion and exclusion criteria. Unfortunately, only seven patients who met the inclusion and exclusion criteria were on ECMO at the time of MV patients (two patients in the intervention group and five in the control group), which precluded their meaningful statistical comparison in the primary endpoint. As a significant portion of the gas exchange in these patients is facilitated by ECMO and a more lung-protective ventilation can be applied, they were also removed from the primary analysis, which therefore, only considered non-ECMO patients on MV (Fig. 1).

In all, 222,462 measurements were taken in the non-ECMO group. The control and intervention groups did not differ in baseline parameters (Table 1). ARDS was slightly more common in the intervention group (52% vs. 31%), which also had a slightly higher APACHE II score; these differences were, however, not statistically significant. The only significant difference between the control and intervention groups was observed in the SpO_2/FiO_2 ratio, with a more severe oxygenation failure found in the intervention group ($p=0.0014$).

No statistically significant difference in MP was detected between the control and intervention groups (see Fig. 2., Supplement 1.), regardless of whether absolute MP values or MP values normalized to BMI or lung compliance were used for the comparisons. The median MP_{Geom} calculated over all measurements in all 33 patients included in the primary analysis was as low as 3.22 J/min, with a maximum of 15.2 J/min and the Becher method of calculation (median of 5.94 J/min and a maximum of 18.4 J/min).

The fact that the non-ECMO control and intervention groups were comparable both in baseline parameters (Table 1) and in MP values allowed us to combine these groups for an additional comparison of MP values between the non-ECMO group as a whole and the combined ECMO group in

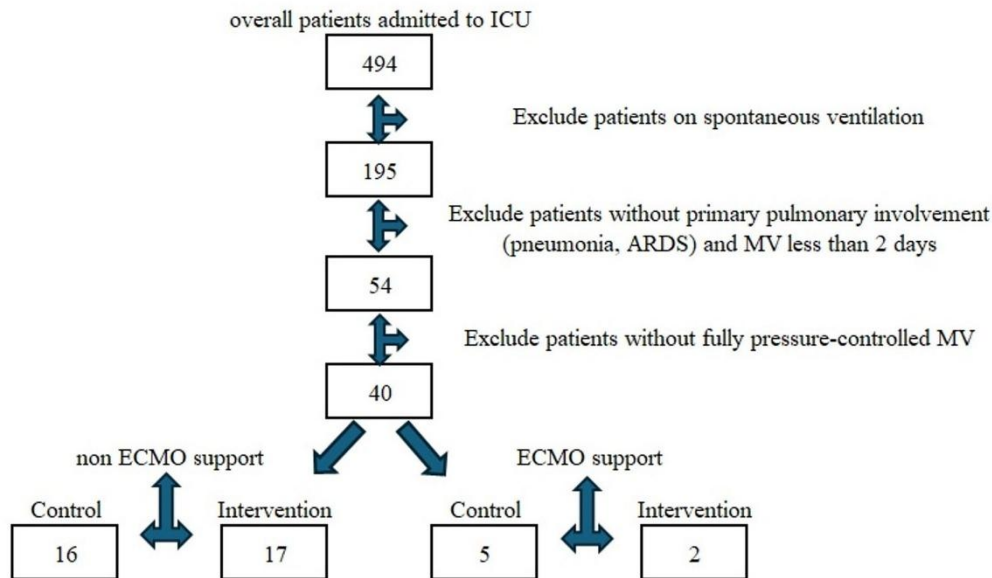


Fig. 1 Patient selection and randomization

Table 1 Basic data and outcomes

Parameter	Non ECMO control group	Non ECMO intervention group	p-value	adj. p-value	ECMO
N	16	17			7
height	175.00 (163.75–178.50)	180.00 (170.00–180.00)	NS	NS	175.00 (171.50–180.00)
weight	80.00 (65.00–86.25)	90.00 (75.00–110.00)	NS	NS	85.00 (68.50–90.00)
BMI (kg/m ²)	25.84 (23.53–27.04)	27.78 (24.22–35.16)	NS	NS	25.42 (22.49–30.41)
PBW	69.68 (65.83–73.75)	75.12 (66.02–75.12)	NS	NS	70.57 (62.88–75.12)
ARDS	5 (31.25 %)	9 (52.94 %)	0.0915	NS	1 (14.29 %)
initial PaO ₂ /FiO ₂	169.50 (143.00–286.75)	160.00 (122.00–225.00)	NS	NS	102.00 (67.50–233.50)
initial SpO ₂ /FiO ₂	242.50 (224.75–313.00)	194.00 (160.00–248.00)	0.0014	0.0187	98.00 (92.50–155.00)
APACHEII	25.00 (20.75–28.00)	29.00 (22.00–32.00)	NS	NS	25.00 (24.50–31.00)
MV/hours	121.50 (93.25–193.75)	188.00 (108.00–293.00)	0.0188	NS	236.00 (202.50–599.00)
ICUdays	8.00 (5.75–13.50)	9.00 (6.00–14.00)	0.0293	NS	17.00 (10.00–27.50)
mortality	5 (31.25 %)	6 (35.29 %)	NS	NS	1 (14.29 %)

The values are presented as medians with interquartile ranges, or as absolute values accompanied by percentages. N – number of patients, BMI – body mass index; PBW – predicted body weight; ARDS – adult respiratory distress syndrome; APACHE – Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation, MV – mechanical ventilation; ICU – intensive care unit; NS – not significant

whom higher level of lung protective ventilation was applied [19, 20]. The ECMO group had significantly worse initial oxygenation (initial SpO₂/FiO₂, $p = 0.014$), longer MV ($p = 0.01$), and longer ICU stay ($p = 0.02$), see Table 1. The prevalence of ARDS was notably high in the ECMO group (85% of patients). In all, 90,895 measurements were taken in the ECMO group. Lower MP_{Becher} values (median 4.99; IQR 3.96–5.31; $\beta = -0.93$) were observed in the ECMO group than in the non-ECMO group (6.20; 5.71–8.03; $p =$

0.0102). The same was true after normalization to BMI – median MP_{Becher} 0.20 (0.16–0.22) in the ECMO group vs. 0.23 (0.20–0.27; $p = 0.0316$) in the non-ECMO group. When the geometric method was used for MP calculation, significant differences between the ECMO and non-ECMO groups were detected only in MP_{Geometric_C} ($p = 0.01$).

A highly significant difference in MP was observed when comparing day (6AM – 6 PM) and night (6 PM – 6 AM) in the combined group of non-ECMO patients, see Fig. 3.

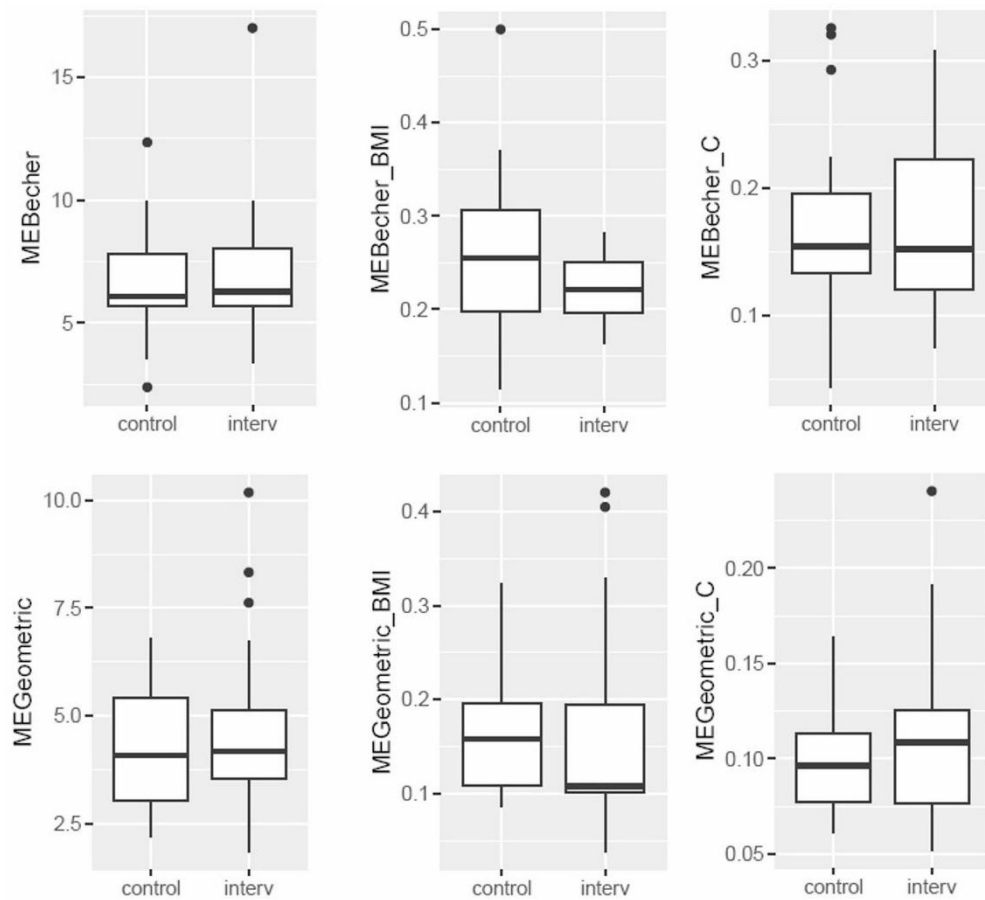


Fig. 2 MPGeometric and MPBecher in non-ECMO patients stratified according to the control vs. intervention group and normalized values; Interv – intervention, _BMI – normalized to BMI; _C – normalized to lung compliance

The results were significant both when using the geometric method (median $MP_{\text{Geometric-day}}$ of 3.15 (2.07–5.24) J/min vs. $MP_{\text{Geometric-night}}$ of 3.48 (2.48–6.24) J/min; $p < 0.001$) and the Becher calculation (median day $MP_{\text{Becher-day}}$ of 5.76 (4.36–7.56) J/min vs. median $MP_{\text{Becher-night}}$ of 6.44 (5.39–8.32) J/min; $p < 0.001$). This was true both for absolute values and specific MP normalized to BMI or lung compliance. The difference was even more pronounced in patients with lung compliance below 20 cm H₂O/mL (Fig. 3).

Interestingly, although the correlation between MP calculated using the geometric method and the Becher formula was statistically significant ($p < 0.0001$), practically no clinically meaningful correlation ($r = -0.08$), was detected.

4 Discussion

The study demonstrated that the real-time monitoring of MP is a feasible approach. Our main findings are: (1) The ventilation of patients in both the intervention and control groups occurred with very low MP, with the analysis revealing no statistical difference between these groups, (2) lower MP was found in patients on ECMO support, and (3) MP was lower during a day than at night.

MP is a global parameter assessing the composite effect of individual MV parameters on the lung parenchyma [8]. It is, however, not all-powerful – the idea that the risk of VILI can be fully avoided simply by complying with some MP

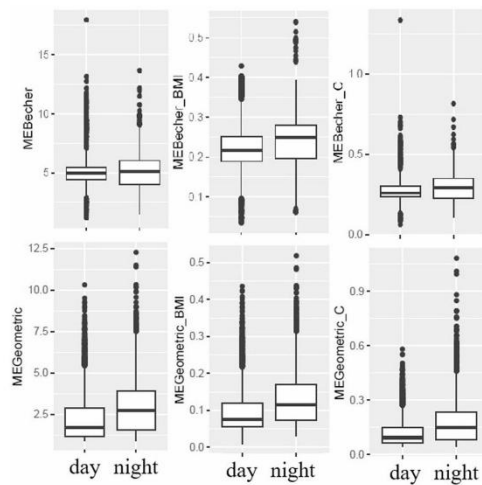


Fig. 3 Comparison of geometric MP during day and night (from 6 AM to 6 PM vs. 6 PM to 6 AM) in patients with compliance under 20 cm H₂O/ml

limit is (albeit attractive) naive [21]. Even if MP is low, the lung may be damaged by low PEEP and too much lung collapse (and, consequently, higher driving pressure necessary to ensure gas exchange), overdistension from high ventilatory support, etc. The MP concept does not take into account the influence of the O₂ fraction at all, although high FiO₂ can cause hyperoxia-induced lung damage [22]. Still, it is reasonable to assume that ventilation with MP exceeding a certain limit increases the risk of VILI and is associated with higher mortality; this risk increases with the higher degree of lung damage [23]. MP is therefore dependent of disease severity and could thus serve as an indicator of the severity of lung damage [24].

It should be noted that VILI arises as a result of the energy applied to the lung parenchyma (MP_{lung}, mechanical power of the lung), but monitoring of transpulmonary pressure (P_{tp}) is required to extract this portion of energy (from the total MP_{rs}; MP_{rs}, mechanical power of the respiratory system-lungs, airways, chest wall). Measurement of P_{tp} is, however, not a routinely monitored parameter and may be burdened by measurement errors [25]. Moreover, a special probe inserted into the esophagus is needed to measure it. Still, the relationship between MP_{rs} and MP_{lung} is usually linear; therefore, limits for the development of VILI have been derived for both MP_{lung} and MP_{rs}, and measurement of MP_{rs} can be considered as a reasonable surrogate for the MP_{lung} [26]. MP_{rs} higher than 17 J/min was associated with higher in-hospital mortality, as found in an observational study of more than 8,000 patients as well as in other studies

[17, 21, 27–29]. MP above 8.5 J/min was associated with general anesthesia-related pulmonary complications, especially in unilateral lung ventilation during thoracic surgery. It depends not only on the MP itself but also on the duration of the MV with excessive MP [30] and on the accumulation and regenerative capacity of the lung [31].

The present study did not demonstrate the benefit of adjusting the MV parameters according to MP measured in real time as the differences between the **intervention and control groups** were not statistically significant (although the absolute value MP_{Geometric} tended to be lower in the intervention group). This may, however, be influenced by the fact that the presented study was performed at an ICU that specializes in ARDS patients and ECMO support and MP was so low even in the control group (below MP thresholds). It is a common practice at our department that if we are not able to provide protective MV, the patient is indicated for ECMO support. MP can be a useful aid for less experienced physicians, particularly in ICUs, where patients on MV are not monitored as frequently by physicians. In such cases, an automated, real-time MP measurement system can provide an early warning of non-protective ventilation.

Increased mortality was observed in a study by Serpaneto et al. [17] only when the value of 17 J/min was exceeded. In the study by Parhar et al., higher value of 22 J/min was found to be the threshold for increased mortality [28]. The fact that the recommended threshold was set at 17 J/min in our study might be an additional reason for not finding any benefits of MP measurement – as ventilation was typically already set protectively, and the shown MP values were very low, there was no need to intervene and change the settings to further reducing MP.

One of the most striking results of our study was the observation of the diurnal variation in MP. This may be explained by multiple factors. Firstly, interventions and examinations are performed during the day, which is associated with the handling of patients and their transport and potentially patient-ventilator interference. On the other hand, daytime is a period of more frequent MV parameters checking, deepening of sedation if interfering, as more staff are present at the ICU than at night. Conversely, during nocturnal hours, our objective is to facilitate sleep and promote a state of tranquility in patients. This approach involves a reduction in the frequency of disturbances compared to those that occur during daytime hours. For the purposes of this study, daytime was set from 6 a.m. to 6 p.m., corresponding to the ICU shift change, and also when the patients get bed bath (usually between 8 and 9 a.m. and p.m.). During the day, MP was statistically significantly lower than during the night in all measurements, and the difference was particularly pronounced in patients with lower lung compliance and more severe lung involvement. The higher MP at

night may be due to physicians checking the MV settings less frequently. Therefore, if there is an increase in MP, the MV may not be readjusted as quickly as it would be during the day. It is, therefore, important that in times of fewer staff and less frequent checks, mechanisms to control dangerous ventilation are still in place for patients.

In our data, only a weak correlation was found between MP measured by the geometric method and the Becher calculation. The high statistical significance of such a small correlation was likely caused by the large number of repeated measurements. This finding is highly interesting, considering that the geometric method should be an exact method, with MP corresponding to the area under the pressure-volume curve. The curve was rendered very accurately with 20 ms intervals, so the distortion should be minimal. From that perspective, the fact that the correlation with Becher's method of calculation is very weak indicates that simplified equations, despite their undeniable advantage of simple bedside calculation, can introduce inaccuracies. One of the reasons for this may lie in the fact that Becher's calculation is a simplification of Van Der Meijden's equation [32], assuming constant airway resistance. However, airway resistance is a function of the airflow and changes during inspiration, which reduces the accuracy of results obtained using this equation. Moreover, Becher's simplification assumes that the pressure wave is ideally squared. The equations do not take into account the inspiratory rise time, although this parameter should not be essential [13]. Despite this, in the work of Chiumello et al. [11] high accuracy of the Becher formula with a bias of -0.81 J/min was determined ($r^2 = 0.94$, $p < 0.001$).

5 Limitations

The main limitation of the study is the small sample size of patients. Usually, patients at our department are ventilated with some degree of assisted ventilation as this helps, among other things, to reduce the risks of respiratory muscle atrophy, and we try to keep sedation as low as possible. However, such patients (i.e., the majority of all patients at the department) had to be excluded from the analyses as MP calculations are accurate only in patients with fully controlled MV.

6 Conclusion

The implementation of real-time MP measurement as a tool for the adjustment of MV parameters is feasible. We found that in an ICU of a tertiary centre with good experience with ARDS management and principles of protective ventilation,

ventilation settings without the knowledge of MP were comparable to MP guided settings and in both groups aligned to protective ventilation principles. Significantly higher MP was observed during the night shift, which indicates this period to be more risky in terms of the development ventilation-induced lung damage.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10877-025-01369-w>.

Acknowledgements Not applicable.

Author contributions FB: Conceptualization, Original draft preparation, Approval of the final text; MF: Conducting the research and investigation process, Approval of the final text; PS: Supervision, Critical revision of the manuscript, Approval of the final text; ZK: Digitalization of the dataset, Approval of the final text; JS: Conducting the research and investigation process, Approval of the final text; DO: design of the machine and the software for ME measurement, data archiving, cleaning, and exporting, Approval of the final text; MP: debug the software, conducting the research and investigation process, Approval of the final text; MB: Statistical analysis, Approval of the final text and JM: Review & Editing, Approval of the final text.

Funding This work and the contributions were supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOs/2025). Partially supported from the project "Research of Excellence on Digital Technologies and Well-being CZ.02.01.01/00/22_008/0004583" which is co-financed by the European Union. Financial support of the European Union under the LERCO project number CZ.10.03.01/00/22_003/0000003 via the Operational Programme Just Transition.

Data availability Data is available on reasonable request.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Ethics approval The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Ostrava. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

- Maca J, Jor O, Holub M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care*. 2017;62(1):113–22. <https://doi.org/10.4187/respcare.04716>.
- Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):132–40. <https://doi.org/10.1183/09059180.00012414>.
- Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1556-2>.
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
- Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The baby lung became an adult. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):663–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4200-8>.
- de Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):28. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-28>.
- Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Habashi NM, Gatto LA. Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0090-5>.
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–75. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2>.
- Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1100–8. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056>.
- Peters RM. The energy cost (work) of breathing. *Ann Thorac Surg*. 1969;7(1):51–67. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)66146-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)66146-2).
- Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, et al. Bedside calculation of mechanical power during volume- and pressure-controlled mechanical ventilation. *Crit Care*. 2020;24(1):417. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03116-w>.
- Giosa L, Busana M, Pasticci I, et al. Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7:61. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0276-8>.
- Becher T, Van Der Staay M, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*. 2019;45:1321–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05636-8>.
- Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb V. Bedside estimation of the inspiratory work of breathing during mechanical ventilation. *Chest*. 1986;89(1):56–63. <https://doi.org/10.1378/CHEST.89.1.56>.
- Burša F, Oczka D, Jor O, et al. The impact of mechanical energy assessment on mechanical ventilation: a comprehensive review and practical application. *Med Sci Monit*. 2023;29:e941287. <http://s://doi.org/10.12659/MSM.941287>.
- Burša F, Frelich M, Sklienka P, Jor O, Máca J. Mechanická energie umělé plicní ventilace: zbytečný nebo nezbytný parametr? <http://aimjournal.cz/doi/1036290/aim2023065.html>. 2023;34(4):165–71. <https://doi.org/10.36290/AIM.2023.065>.
- Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1914–22. <https://doi.org/10.1007/S00134-018-5375-6>.
- R: The R Project for Statistical Computing. Accessed June 10, 2025. <https://www.r-project.org/>.
- Szudrzyński K, Kowalewski M, Swol J. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation support – New trends and continuing challenges. *Perfusion (United Kingdom)*. 2024;39(1suppl):S107–14. <https://doi.org/10.1177/02676591241232270>.
- Rehder KJ, Alibrahim OS. Mechanical ventilation during ECMO: best practices. *Respir Care*. 2023;68(6):838–45. <https://doi.org/10.4187/RESPCARE.10908>.
- Damiani LF, Basoalto R, Retamal J, Bruhn A, Bugedo G. Mechanical power of ventilation: from computer to clinical implications. *Respir Care*. 2023;68(12):1748–56. <https://doi.org/10.4187/RESPCARE.11462>.
- Hochberg CH, Semler MW, Brower RG. Oxygen toxicity in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(6):632–41. <https://doi.org/10.1164/RCCM.202102-0417CI>.
- Costa V, Slutsky EL, Brochard AS. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:303–11. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3467OC>.
- Zhang Z, Zheng B, Liu N, Ge H, Hong Y. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):856–64. <https://doi.org/10.1007/S00134-019-05627-9>.
- Mietto C, Malbrain MLNG, Chiumello D. Transpulmonary pressure monitoring during mechanical ventilation: a bench-to-bedside review. *Anestezjol Intens Ter*. 2015;47(J):27–37. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0065>.
- Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056>.
- Fuller BM, Page D, Stephens RJ, et al. Pulmonary mechanics and mortality in mechanically ventilated patients without acute respiratory distress syndrome: a cohort study. *Shock*. 2018;49(3):311–6. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000977>.
- Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, et al. Epidemiology, mechanical power, and 3-year outcomes in acute respiratory distress syndrome patients using standardized screening. An observational cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(10):1263–72. <https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.201812-910OC>.
- Chi Y, Zhang Q, Yuan S, Zhao Z, Long Y, He H. Twenty-four-hour mechanical power variation rate is associated with mortality among critically ill patients with acute respiratory failure: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021. <https://doi.org/10.1186/S12890-021-01691-4>.
- Yoon S, Nam JS, Blank RS, et al. Association of mechanical energy and power with postoperative pulmonary complications in lung resection surgery: a post hoc analysis of randomized clinical trial data. *Anesthesiology*. 2024;140(5):920–34. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004879>.
- Gama De Abreu M, Costa ELV. Mechanical energy and power: time to incorporate them into routine monitoring of mechanical ventilation? *Anesthesiology*. 2024;140(5):877–80. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004927>.
- Van Der Meijden S, Molenaar M, Somhorst P, Schöe A. Calculating mechanical power for pressure-controlled ventilation.

Intensive Care Med. 2019;45:1495–7. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05698-8>.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7.3.2 Další práce týkající se mechanické energie umělé plicní ventilace

7.3.2.1 *The Impact of Mechanical Energy Assessment on Mechanical Ventilation: A Comprehensive Review and Practical Application*

Přehledový článek shrnuje **praktické možnosti výpočtu a hodnocení mechanické energie** umělé plicní ventilace. Komentuje pozici parametru mechanické energie v kontextu současné literatury a jeho možné využití v klinické praxi. Nejedná se jen o prognostický parametr, ale i o parametr, který je možné zohlednit při managementu pacientů na umělé plicní ventilaci. Důležitou částí review jsou možnosti výpočtu pro jednotlivé ventilační režimy a výhody a limitace jednotlivých vzorců. Rovnice jsou rozděleny přehledně podle typu ventilačního režimu. Další část se věnuje hodnotám mechanické energie asociované s vyšším výskytem komplikací mechanické ventilace zejména v podobě ventilátorem indukovaného plicního poškození.

Praktickým přínosem je doporučení způsobu výpočtu mechanické energie u lůžka pro tlakovou a objemovou ventilaci.

Článek byl citován v Critical Care či v BMC Pediatrics.

Burša F, Oczka D, Jor O, Sklienka P, Frelich M, Stigler J, Vodička V, Ekrťová T, Penhaker M, Máca J. The Impact of Mechanical Energy Assessment on Mechanical Ventilation: A Comprehensive Review and Practical Application. Med Sci Monit. 2023 Sep 5;29:e941287. doi: 10.12659/MSM.941287. PMID: 37669252; PMCID: PMC10492505.

7.3.2.2 *Mechanická energie umělé plicní ventilace: zbytečný nebo nezbytný parametr?*

Článek se věnuje **mechanické energii umělé plicní ventilace z pohledu praktické využitelnosti u lůžka**. Zmiňuje jednotlivé parametry umělé plicní ventilace a jejich vliv na konečnou hodnotu mechanické energie. Podle toho lze případně upravit nastavení ventilátoru a volit takovou kombinaci parametrů, které mají na vzestup mechanické energie nejmenší vliv. Zaměřuje se na zjednodušené rovnice, které je možné vypočítat na běžné kalkulačce nebo odhadem i z paměti, ale při respektování limitací těchto jednodušších vzorců. Je diskutována i mezní mechanická energie pro zvýšení rizika komplikací umělé plicní ventilace. V závěru je souhrn využití mechanické energie v klinické praxi.

Burša F, Frelich M, Sklienka P, Jor O, Máca J. Mechanická energie umělé plicní ventilace: zbytečný nebo nezbytný parametr? Anest. intenziv. Med. 2023;34(4):165-171. doi: 10.36290/aim.2023.065.

7.3.2.3 Další práce týkající se ventilačního managementu pacientů

Problematika managementu pacientů na VV ECMO byla předmětem i dalších prací našeho týmu. Tyto práce se týkaly **spontánně ventilujících pacientů** při vědomí bez zajištěných dýchacích cest s respiračním selháním, které bylo řešeno primárně VV ECMO podporou. Výhody tohoto postupu jsou významné. Pacienti mohou rehabilitovat, mají plný perorální příjem, nemusejí být hluboce sedováni. Na druhou stranu je postup velmi náročný na samotnou implantaci ECMO pacientům s respiračním distressem v lokální anestezii. Pacienti dále vyžadují intenzivní dohled zdravotnického personálu, při zvýšeném polohování je vyšší riziko dislokace kanyl či variabilitu ECMO průtoku. Pokud je celkový management dobře nastaven, je postup velkým benefitem pro pacienta.

Sklienka P, Burša F, Frelich M, Máca J, Vodička V, Straková H, Bílená M, Romanová T, Tomášková H. Optimizing the safety and efficacy of the awake venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with COVID-19-related ARDS. Ther Adv Respir Dis. 2024 Jan-Dec;18:17534666241282590. doi: 10.1177/17534666241282590. PMID: 39418135; PMCID: PMC11489919.

Sklienka P, Burša F, Frelich M, Máca J, Romanová T, Vodička V, Straková H, Bílená M, Jor O, Neiser J, Tomášková H. Lessons Learned From Awake ECMO Approach in Covid-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome - a Scoping Review. Ther Clin Risk Manag. 2025;21:655-668 <https://doi.org/10.2147/TCRM.S507120>

7.4 Dlouhodobé výsledky pacientů po ECMO a další komentované práce

Měřítkem dobrého výsledku pacientů by neměly být jen krátkodobé horizonty, jako jsou nemocniční mortalita a morbidita, či propuštění z JIP. Cílem intenzivní péče nejen o ECMO pacienty by měla být snaha je navrátit **do běžného života v co nejlepším fyzickém a psychickém stavu**. K tomuto cíli vede nejen samotná péče o orgánově selhávajícího pacienta v kritickém stavu, ale i péče následná v podobě rehabilitace či realimentace. Protože tato komplexní péče je celkově značně nákladná, měla by být alokována vhodným způsobem, k čemuž mohou pomoci prediktivní skórovací systémy.

7.4.1 Long-Term Outcomes of Extracorporeal Life Support in Respiratory Failure

V **systematickém review** jsme se zabývali dlouhodobými výsledky pacientů po VV ECMO podpoře. Byla prohledána databáze Medline a do konečné analýzy bylo vybráno 37 článků. Přibližně tři čtvrtiny pacientů přežijí VV ECMO, mohou však přetrvávat různé zdravotní potíže (jak fyzické, tak psychické). Navzdory tomu se velká část těchto pacientů nakonec dokáže vrátit do běžného života s relativně malým omezením, kdy návrat do zaměstnání může dosahovat více než 80 %. Velká část pacientů může trpět úzkostí a asi čtvrtina pacientů depresemi. Více než 60 % pacientů bylo soběstačných.

Reziduální plicní postižení může perzistovat i déle než půl roku. Pacienti trpí dyspnoe, mají omezení fyzické výkonnosti a asi 30 % pacientů je nastaveno na chronickou plicní medikaci. Tři čtvrtiny pacientů mají přetrvávající změny na CT plic a asi čtvrtina plicní přestavbu v podobě fibrózy.

Významný vliv na konečný výsledek má management pacientů ve vysokoobjemových ECMO centrech s dlouhodobými zkušenostmi, komplexní navazující rehabilitace, fyzioterapie, případně psychosociální pomoc, aby se podařilo pacienty vrátit zpět do běžného života.

Tento článek byl citován v Critical Care, INJURY, JOURNAL OF INTENSIVE CARE MEDICINE, BREATHE, EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE a Critical Care Medicine.

Review

Long-Term Outcomes of Extracorporeal Life Support in Respiratory Failure

Filip Burša ^{1,2} , Michal Frelich ^{1,2}, Peter Sklienka ^{1,2}, Ondřej Jor ^{1,2}  and Jan Máca ^{1,2,*} 

¹ Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, 17. Listopadu 1790, 708 00 Ostrava, Czech Republic; filip.bursa@fno.cz (F.B.); michal.frelich@fno.cz (M.F.); peter.sklienka@fno.cz (P.S.); ondrej.jor@fno.cz (O.J.)

² Institute of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, Czech Republic

* Correspondence: jan.maca@fno.cz; Tel.: +420-603-728-998

Abstract: Although extracorporeal life support is an expensive method with serious risks of complications, it is nowadays a well-established and generally accepted method of organ support. In patients with severe respiratory failure, when conventional mechanical ventilation cannot ensure adequate blood gas exchange, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is the method of choice. An improvement in oxygenation or normalization of acid–base balance by itself does not necessarily mean an improvement in the outcome but allows us to prevent potential negative effects of mechanical ventilation, which can be considered a crucial part of complex care leading potentially to an improvement in the outcome. The disconnection from ECMO or discharge from the intensive care unit should not be viewed as the main goal, and the long-term outcome of the ECMO-surviving patients should also be considered. Approximately three-quarters of patients survive the veno-venous ECMO, but various (both physical and psychological) health problems may persist. Despite these, a large proportion of these patients are eventually able to return to everyday life with relatively little limitation of respiratory function. In this review, we summarize the available knowledge on long-term mortality and quality of life of ECMO patients with respiratory failure.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); extracorporeal life support (ECLS); respiratory failure; ARDS; long-term outcomes



Citation: Burša, F.; Frelich, M.;

Sklienka, P.; Jor, O.; Máca, J.

Long-Term Outcomes of

Extracorporeal Life Support in

Respiratory Failure. *J. Clin. Med.*

2023, 12, 5196. <https://doi.org/10.3390/jcm12165196>

10.3390/jcm12165196

Academic Editor: Cesare Gregoretti

Received: 27 June 2023

Revised: 2 August 2023

Accepted: 7 August 2023

Published: 9 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article

distributed under the terms and

conditions of the Creative Commons

Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Extracorporeal life support (ECLS) is an established method of organ support in critical care patients. In cases of severe acute respiratory failure (ARF) or acute respiratory distress syndrome (ARDS), the use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) is usually considered [1]. Although the effectiveness and usefulness of the method have been confirmed, especially after the epidemics of respiratory viral diseases [2,3], the method is still associated with a high risk of complications. ECMO-supported patients with severe ARF still have a high mortality rate [4]. When assessing ECMO mortality, it is necessary to take into account that without the use of VV ECMO, the majority of these patients are at a high risk of death and that without ECMO support, their outcome would likely be worse—after all, the general mortality rate of ARDS patients is around 40% [5]. The costs of ECMO support in patients with a severe course of the disease are high, especially when ECMO support lasts many weeks or even months. Moreover, technical, financial, and/or personnel resources may not always be available. Hence, it is necessary to use the system effectively and identify patients who might benefit from this support. The clinical outcomes of the treatment of ECMO patients are the best parameters for assessing the treatment effectiveness. Ultimately, the goal of ECMO support should, therefore, not just be the survival of the patients but their return to normal life, to their work and families. Good long-term outcomes count among the most important goals of ECMO support. We

should evaluate the success of the ECMO program using not only basic parameters such as mortality (i.e., ICU mortality, 30-day mortality) and the length of hospitalization or weaning from ECMO support, but also parameters including long-term survival or neurological, psychological, and social outcomes. This review aims to describe the clinical results of patients who underwent VV ECMO support for severe ARF or ARDS with an emphasis on long-term outcomes.

2. Methods

The search of the Medline database was performed on 25 May 2023 using the advanced search option and the following search keywords: (((extracorporeal) AND (veno-venous)) AND ((longterm) or (long-term)) AND (outcome)). The search was limited to the last 10 years; only human studies written in English were included. In total, 37 results were identified for retrieval and full evaluation (Figure 1). All search results, including abstracts, were exported into an external file for further analysis (Supplementary Materials). Two researchers independently read all the identified papers. Only papers containing significant information on the topic are referred to in this review.

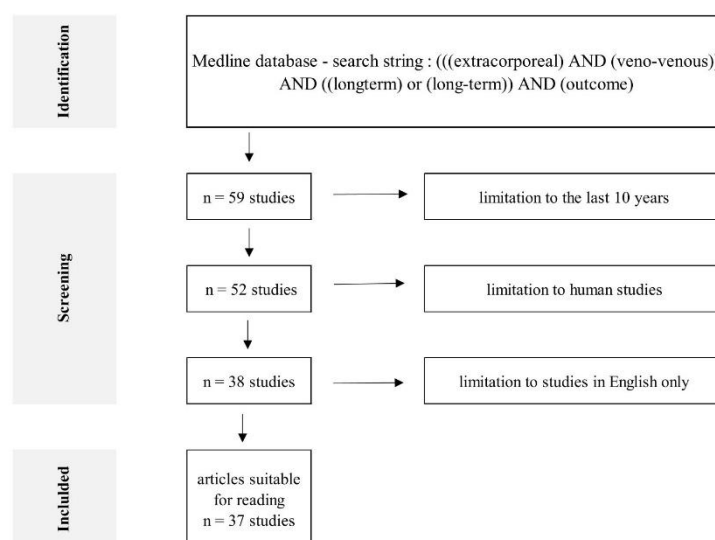


Figure 1. A flowchart of the search strategy.

Particular attention was paid to the long-term (months or years) outcomes of VV ECMO patients after ARF or ARDS. Mortality, fitness, respiratory complaints, neurological complaints, self-sufficiency, quality of life, and the capability to return to work were considered important outcomes.

3. Mortality in VV ECMO Patients

Mortality rates are usually the main outcome of ECMO studies. Still, only two randomized control trials in adult ARDS tested the effectiveness of VV ECMO support and mortality rates in patients on ECMO [2,6]. In the CESAR trial, mortality rates (defined as death at ≤ 6 months or before discharge) for ARDS patients treated with ECMO were 37% compared to 53% in conventionally managed patients (RR 0.69; 0.05–0.97, $p = 0.03$) [2]. In that study, only 76% of patients meeting the criteria for ECMO support in regional hospitals who were subsequently transferred to an ECMO center met the same criteria after an initial assessment in the center, which points to the beneficial effect of treatment in ARDS

centers experienced with high volumes rather than to the effect of ECMO support. Another limitation of that study was the lack of a standardized protocol for mechanical ventilation in the control group; moreover, the study did not distinguish between deaths caused by the disease that led to the need for ECMO support and deaths directly related to ECMO cannulation or other ECMO-related complications. The ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS (EOLIA) trial compared conventional low VT ventilation to VV ECMO combined with ventilation using an even lower VT (decreased to maintain plateau pressure of 24 cm H₂O) and lower airway pressures (positive-end expiratory pressure, PEEP, of 10 cm H₂O and driving pressure of ≤ 14 cm H₂O). Rescue ECMO was, however, applied to 28% of the control group patients who had developed refractory hypoxemia. The study was stopped by the safety monitoring board because of futility after 75% of the maximal sample size (reaching the target of 20% absolute risk reduction in mortality was unlikely). Although the decrease in 60-day mortality in the ECMO arm (35% vs. 46%, $p = 0.09$) was not statistically significant [6], a post hoc analysis found that very severe ARDS patients ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mm Hg for >3 h; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm Hg for >6 h) had a high probability of benefiting from ECMO in the 60-day mortality [7]. The authors concluded that using ECMO in patients with severe respiratory failure appears to be safer than mechanical ventilation, even if protective lung ventilation is used [7]. A meta-analysis by Munshu et al. pooled mortality data from 429 patients enrolled in CESAR [2] and EOLIA [6] trials and found significantly lower 60-day mortality in the ECMO group compared with the control group (34% vs. 47%; $p = 0.008$) [8]. Another meta-analysis of the results from CESAR [2] and EOLIA [6] focusing on patients with severe ARDS favored the use of ECMO thanks to the improvement in 90-day mortality compared with conventional management (36% vs. 48%; $p = 5.0 \times 10^{-13}$) [9]. The indication criteria for ECMO in the EOLIA trial were more stringent (a detailed protocol of ventilation optimization prior to indication for ECMO support) than in CESAR, so the same severity of the illness was managed differently. The baseline characteristic of the patients was comparable in both studies. The advantage of this meta-analysis lies in the proper assignment of patients to the given groups (only patients in whom ECMO had been initiated were present in the ECMO arm, and only patients without ECMO support in the control arm). Friedrichson et al. performed a retrospective analysis from a German registry (Federal Statistical Office of Germany) on 45,647 patients in 231 hospitals between 2007 and 2018 [4]. The highest hospital mortality was recorded in 2008: 70.1% among all VV ECMO ($n = 649$) patients and 70.4% among VV ECMO patients with ARDS ($n = 138$). In 2018, hospital mortality decreased in VV ECMO patients with and without ARDS to 53.9% ($n = 1493$) and 54.4% ($n = 926$), respectively. The annual case volume in many of these ECMO centers was low, with a median of four cases for VV ECMO and nine for VA ECMO in 2018, which could have influenced the results due to the lesser experience of the ECMO personnel (note that the median annual number of cases in the centers contributing to the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry was much higher, namely 18 cases per center and year [10]). The decrease in mortality over time may be due to the greater experience of the centers and the simultaneous increase in the number of patients with ECMO support. Muguruma et al. also showed a significantly lower mortality rate in patients treated in high-volume ECMO centers (50.4%) than in those treated in low-volume centers (62.5%) [11]. According to the ELSO registry, mortality in adult ARDS patients receiving ECMO from 2015 to 2020 was only 39% [10].

At the beginning of the COVID-19 epidemic, extreme mortality rates of VV ECMO COVID-19-associated ARDS (CARDS) patients of up to 94% were reported in some hospitals [12]. On the other hand, data from the ELSO registry from 2020 were more optimistic, reporting an in-hospital 90-day mortality of 37.4% in a large study with 1035 ECMO patients [13]. Karagiannidis et al. reported an in-hospital mortality of 73% in a group of 768 ECMO-supported patients with CARDS from multiple centers in Germany [14]. This result could be, however, associated with the characteristics of their study group (higher age, prolonged median time from the onset of mechanical ventilation to the initiation of ECMO, increased proportion of patients needing dialysis compared to the ELSO group)

or heterogeneous experience with ECMO treatment among the personnel of participating ICUs. Moreover, especially during the COVID-19 pandemic (certainly not only in Germany), indications for the initiation of ECMO were influenced by individual attitudes, emotions, and the healthcare system's strategies (resources and reimbursement), often driven to a large degree by media expectations. It is possible that ill-considered indications for ECMO support, especially in combination with lower experience with ECMO in smaller centers, could have contributed to the high mortality reported in some studies [12,14]. The majority of patients with CARDS were obese, but the 90-day mortalities (48.5% obese vs. 45.5% non-obese, $p = 0.603$) were not significantly influenced by BMI ($p = 0.47$, $p = 0.771$, respectively) [15]. Age < 50 (RR 2.14) and history of chronic immunosuppressant therapy (RR 2.11, $p = 0.009$) were the obesity-associated risk factors for adverse outcomes. Higher doses of corticosteroids (RR 0.57, $p = 0.05$) were associated with a better outcome. Urner et al. demonstrated the association of ECMO support with reduced 60-day mortality in CARDS patients compared to conventional mechanical ventilation in a large multicentric observational study in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 80 mmHg [16]. Mortality in the ECMO group was 26% compared to 33% without ECMO (risk difference -7.1% ; risk ratio 0.78). ECMO was most effective in patients under 65 years with driving pressure > 15 cmH₂O or with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 80 mmHg. However, some patients were lost to follow-up in that study as they were transferred to a long-term ICU because of the lack of self-sufficiency. The long-term outcome of these patients was, therefore, not known, and their long-term mortality could be higher than stated. Another large observational study was performed in the United States by Shaefi et al. in severe CARDS cases (patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 100 mmHg), with a combined endpoint of 60-day survival or hospital discharge [17]. Of 5122 critically ill patients, 1297 patients were eligible for the target trial (meeting the inclusion criterion of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 100 mmHg in the first 7 days of ICU admission). At 60 days, 35% died in the ECMO group compared to 47% in the non-ECMO group (hazard ratio 0.55; 95% CI 0.41–0.74).

Enger et al. prospectively followed up on 553 VV ECMO patients from the Regensburg ECMO Centre from 2007 to 2016 [18]. The overall mortality was 52%, with 12% dying after discharge within the follow-up period (mean follow-up of 4.8 years). Survival rates of discharged patients at 30-day, 90-day, 1-year, and 5-year follow-ups were 99%, 95%, 86%, and 76%, respectively. Multivariate analysis showed that higher age, immunocompromised status, higher pre-ECMO SOFA scores (the Sequential Organ Failure Assessment score), and longer duration of ECMO support were associated with higher long-term mortality, whereas out-of-center ECMO cannulation was associated with improved survival, which highlights the importance of avoiding the transport of such patients without ECMO. Another study reported a 6-month mortality of about 40% [19].

Provaznik et al. investigated the effect of age on long- and short-term outcomes in a 14-year-long retrospective study including 755 VV ECMO patients. Duration of the ECMO support (median of 8–10 days, $p = 0.256$) and weaning rate (68.2–76.5%; ($p = 0.354$)) were comparable in all age groups, i.e., the higher age was not a risk factor [20]. In-hospital mortality was, however, significantly higher with increasing age (< 50 years—30.1%; 50–59.9 years—37.1%; 60–69.9 years—45.6%; ≥ 70 years—51.8%; $p < 0.001$), increasing age was also associated with worse neurological outcomes. Bacterial pneumonia was generally the most common cause of respiratory failure, although, in the age group of > 60 years, aspiration was the most common cause for the need for ECMO. Multi-organ failure was the most common cause of death in the younger age groups, while in the older age groups, secondary respiratory failure (without renewing ECMO support) was the most common cause of death. Interestingly, C-reactive protein (CRP) on Day 1 of ICU hospitalization was inversely associated with mortality, which could have been caused by the exhaustion of a patient's immune reaction. Risk factors for death during the follow-up also included coronary artery disease, primary lung disease, malignancy, hemodialysis (chronic hemodialysis was a stronger risk factor for in-hospital mortality than acute kidney failure requiring hemodialysis), immunosuppression, and bilirubin levels. Higher bilirubin

levels were associated with worse outcomes by Masha et al. [21], too. The association of lower CRP with higher mortality in ECMO patients was also reported in another study [22].

In complex ECMO centers, the ability to transport patients on ECMO support is an inherent part of care. This is because conventional transport of patients with severe respiratory failure on mechanical ventilation could lead to profound hypoxemia, acidosis, or severe complications of aggressive ventilation, which is likely to occur during transfer without ECMO (e.g., pneumothorax, right ventricular failure, etc.). Burrell et al. compared the 6-month mortality in patients who were ECMO-cannulated in referral hospitals with those who were primarily admitted to an ECMO center [23]. There was no overall difference in survival at 6 months between the retrieved and ECMO center patients (75 vs. 70%, $p = 0.690$), which indicates that transport on ECMO is safe.

In all, the 60-day mortality of VV ECMO patients is approximately 35% in most studies, and the mortality in the horizon of several years approx. 50%, with some exceptions reporting both superior and inferior results. The comparison of mortality reported in ARDS patients with and without ECMO support in multiple studies is shown in Table 1.

Table 1. Mortality of ARDS patients with and without ECMO in selected studies.

Study	Characteristic	Follow-Up	ECMO	Conventional	<i>p</i>
CESAR trial [2]	ARDS-H1N1	6 months	37%	53%	0.03
EOLIA trial [6]	ARDS	60 days	35%	46%	0.09
Munshu et al. [8]	ARDS	60 days	34%	47%	0.008
Combes et al. [9]	ARDS	90 days	36%	48%	0.013
Urner et al. [16]	CARDS	60 days	26%	33%	NR *
Shaefi et al. [17]	CARDS	60 days	35%	47%	<0.001

* NR—Not reported; however, as confidence intervals of risk ratios do not include 1, the results were likely statistically significant.

4. Functional and Psychological Impairment in Survivors of VV ECMO and Return to Work

After the initial stabilization of critically ill patients undergoing VV ECMO support, their ability to recover and their overall condition in the horizon of months and years is a critical question. It is, of course, necessary to keep the patients in the best possible condition, including active rehabilitation. Prevention of the failure of other organs and maintaining an adequate nutritional status are challenges in everyday practice. At the same time, a number of technical ECMO complications can occur. Bleeding complications or the necessity to frequently change ECMO circuits are not exceptional.

McDonald et al. investigated the quality of life by interviewing ECMO survivors in whom ECMO was needed due to respiratory failure [24]. Forty-two patients completed the interview, with a median period after weaning from ECMO of 14.6 months. A total of 62% of patients were highly self-sufficient (according to the Katz Index of Independence of Activities of Daily Living). Nevertheless, anxiety was present in 48% and depression in 26% of these patients. A systematic follow-up of survivors to identify patients with problems could help prevent further deterioration of their problems, which are not only psychological, and should ideally constitute a part of the center's care.

Wilcox et al. examined in their meta-analysis the long-term morbidity, specifically the health-related quality of life (HRQL) [25]. They reported greater decrements in HRQL in ARDS survivors managed with ECMO compared with survivors of mechanical ventilation. Interestingly, ECMO survivors suffered significantly less from depression and anxiety than those managed solely using mechanical ventilation. HRQL assessment was also investigated in a study by Rilinger, who retrospectively analyzed 289 VV ECMO patients in the Freiburg ECMO Centre in Germany hospitalized between 10/2010 and 06/2019 [26]. Hospital survivors (hospital mortality 55.4%) showed a high 6- and 12-month survival rate (89% and 85%, respectively); moreover, the estimated survival rate of those discharged

alive from ICU after 9.7 years was 68.5% (95%-CI 56.9–80.1%). Underlying pulmonary disease, long-term oxygen therapy, mechanical ventilation of more than 7 days before ECMO initiation, and the duration of ECMO support itself were associated with lower 6-month survival. In a logistic regression analysis, the duration of ECMO support was the only independent predictor of 6-month mortality. Overall, high levels of HRQL were reported in survivors (the median total score of the 36-Item Short-Form Health Survey was 73), with limitations predominantly in the questionnaire categories physical, role limitations, physical health, and general health. There were no limitations in the domains of emotional situation and social functioning. No association between HRQL and the duration of ECMO support was detected. Mental limitations were low (Hospital Anxiety and Depression Scale; HAD-D score of 2 and HAD-A score of 3). Overall, 82% of these ECMO survivors returned to work; 61% continued in their previous jobs, 21% had to change their jobs, 8% were permanently disabled, and 10% were already without work before ECMO support.

In their retrospective study covering a period from 2005 to 2019, Gray et al. reported data from 125 VV ECMO patients from a Sydney ECMO center [27]. Survival to discharge was 70%, and in more than half of patients, regular follow-up was completed (median of 11.8 months). Most problems (especially weakness and breathlessness) were resolved within six months, and 60% of patients returned to work within that period. Of patients who were previously employed, 83% had returned to any work within 6 months. Symptoms of depression, anxiety, or post-traumatic stress disorder (PTSD) persisted longest, up to 36 months in 33%; it is, however, necessary to say that 14% of the patients had psychological problems already before ECMO. Another French study compared a 1-year outcome in ECMO vs. non-ECMO survivors of ARDS associated with 2009 influenza A (H1N1) [28]. Surprisingly, mortality in the ECMO group was 36% compared with 28% in the non-ECMO group; however, the severity of ARDS was not mentioned in their study, so it could be speculated that the study was burdened with a selection bias—patients in the ECMO group might have suffered from more serious ARDS. A total of 50% of the ECMO group and 40% of the non-ECMO group reported significant exertion dyspnea, 83% and 64% had returned to work, and 75% and 64% had decreased DL_{CO} (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), despite their near-normal and similar lung function test results. HRQL assessed by the SF 36 did not find any differences between groups. The same can be said of anxiety (50% and 56%) and depression (28% and 28%) as well as a risk for post-traumatic stress disorder (41% and 44%, respectively). More than half of the survivors returned to work; this finding is also consistent with other studies reporting similar findings about anxiety or PTSD [29–31].

It could be, therefore, concluded that the majority of patients who were disconnected from VV-ECMO and discharged from the ICU are self-sufficient in the long term, and more than three-quarters of them return to work (Figure 2).

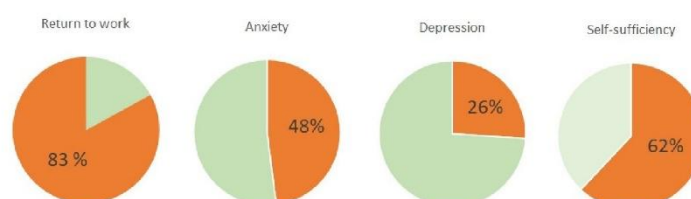


Figure 2. Functional and psychological impairment in survivors reported in [24,26–28].

5. Pulmonary Recovery

Pulmonary function was normal to near-normal [32] in a 5-year follow-up study of ARDS ECMO survivors by Herridge et al. Similarly, pulmonary limitations (measured by St. Georges Respiratory Questionnaire; SGRQ) were reported to be very low in the above-

discussed study by Rilinger et al. [26] and were comparable to the limitations prevalent in the general population. ECMO survivors showed significantly lower levels of limitation in the SGRQ categories Impacts, Symptoms, and Activity than the COPD (chronic obstructive pulmonary disease) cohort but higher levels of limitation compared to the general population. In the PRESERVE study, 36% of patients after ECMO reported persistent dyspnea at the 6-month follow-up (e.g., shortness of breath even during light exercise), which is comparable to overall results in ARDS patients [33]. In addition, 30% of patients were still on pulmonary medication (long-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids, home oxygen therapy). The SGRQ scores indicated that patients with longer ECMO support had more pulmonary symptoms. In the study by Gray et al., the resolution of lung function abnormalities took up to 12 months [27].

Linden et al. performed high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs in 21 ARDS ECMO patients [34]. The majority of these patients (76%) had residual lung parenchymal changes on HRCT, namely reticular patterns in combination with parenchymal distortion, representing together interstitial fibrosis. Ground-glass opacities with architectural distortion similar to that found in fine fibrosis were found in 24% of subjects. According to the pulmonary function and the exercise test, 43% of subjects had signs of a mild obstructive disorder ($FEV_1 < 80\%$), a mild restrictive pattern ($TLC < 80\%$) was found in 14% of patients, and a lower normal interval was found in 43% of patients. Of those who failed to complete the test, 76% interrupted the exercise due to leg fatigue and 24% due to dyspnea. DL_{CO} was reduced in 65% of patients. Other studies, however, indicate very good lung repair with minimal long-term changes in CT scans [28,35].

In all, the limitation of pulmonary function diminishes or disappears over several months or within a year after the patients are discharged. Although the limitation to lung function is typically mild after a year, complaints comparable to those in COPD patients may persist in some patients.

6. Long-Term Outcomes in Children

VV ECMO can be used also in pediatric cases of severe respiratory failure. Mallory et al. described the outcomes of 202 VV ECMO patients in highly experienced pediatric centers from 2011 to 2016 [36]. A total of 67% of patients survived until discharge from the ICU; tracheostomy was performed after ECMO decannulation in 14% of survivors, and 9% of survivors were discharged on long-term mechanical ventilation or home ventilation.

Immunocompromised and non-immunocompromised children up to 18 years old with ARDS were evaluated in a French study with 111 participants [37]. The survival rate at 6 months after the intensive care discharge was significantly lower in immunocompromised patients compared to non-immunocompromised ones (41.7% vs. 62.8%; $p = 0.04$). ARDS severity was similar between the two groups.

7. Prediction of the Outcome

Schmidt et al. created the PRESERVE score to identify factors associated with death within 6 months after ICU discharge and to develop a practical mortality risk score in ARDS patients on VV ECMO. Their study was based on data from 140 patients treated with ECMO from a French ICU in 2008–2012 [33]. A total of 60% of them were still alive after 6 months; the median overall follow-up was 17 months (11–28). The score analyzed pre-ECMO parameters for providing a risk estimate, namely the age, body mass index, immunocompromised status, prone positioning, days of mechanical ventilation, sepsis-related organ failure assessment, plateau pressure, and positive end-expiratory pressure. The PRESERVE classes 0–2, 3–4, 5–6, and ≥ 7 correspond to cumulative probabilities of 6-month survival of 97, 79, 54, and 16% ($p < 0.001$). HRQL evaluation of the 6-month survivors revealed satisfactory mental health in 80%, but persistent physical and emotional-related difficulties, especially anxiety and depression, were relatively common. Of these 67 patients with satisfactory mental health, 7 were retired, 3 were unemployed, and 57 were working full-time before their critical illness. A total of 72% of the latter had returned to work (52%

to their previous work), and most reported normal functions. These patients, however, still had substandard SF-36 physical domain scores, particularly in the emotional component ($p < 0.001$). Patients with longer follow-ups (503 days) had significantly improved scores in the domains of role limitations due to physical health and role limitations due to emotional health. The patients were at an increased risk of anxiety, depression, and post-traumatic stress disease (34%, 25%, and 16%, respectively), which is similar to those reported in other post-ICU studies [33].

Scoring systems for ECMO mortality prediction in ARDS patients were compared in a retrospective study in patients with and without influenza A [38]. PRESERVE, RESP, PRESET, ECMOnet, Roch, and APACHE II scores were included to predict patient outcome (mortality). Regarding ECMO support success predictions, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.62 for PRESERVE, 0.44 for RESP, 0.57 for PRESET, 0.67 for ECMOnet, and 0.62 for Roch, respectively, with score calculations performed according to the original papers. APACHE II score was found to have the best predictive capabilities (highest AUC values) of all these scores, which was true for ARDS patients both with and without influenza. The cut-off value for mortality prediction in the APACHE II score was 32 points. To the best of our knowledge, however, there is currently no score predicting long-term outcomes from the perspective of neurological or physical limitations in patients after VV ECMO.

8. Discussion

Limited information is available about the long-term outcome of patients suffering from acute ARDS or ARF on VV ECMO. Most available studies focused on mortality and short- to mid-term follow-up.

The Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) database provides valuable information about patients on ECMO. However, the data may be biased. It is a paid-membership organization bringing together predominantly high-volume centers. Membership includes entering detailed information on patients into the database, which is, therefore, one of the best data resources in this respect worldwide. ELSO data, statistics, and guidelines thus have a great impact on everyday practice. On the other hand, a majority of minor ECMO centers do not contribute to this database, and, therefore, the success parameters found in the ELSO database records might be biased by the fact that data from ECMO centers with low experience are largely missing in this database. According to the ELSO live registry dashboard (www.elso.org accessed on 19 May 2023), survival to discharge of adult patients with pulmonary ECLS (extracorporeal life support) in all locations (including Europe, North America, Asia, etc.) was 58% (66% survived ECLS, more than 50,000 ECMO runs). When limiting the results to Europe, the survival was 63%. Overall outcomes from 2018 to 2022 in the international summary for adult pulmonary ECLS is 69% (77% survived ECLS). Rather, ELSO data represent the best achievable result when ECMO is performed in experienced centers; however, the results might be burdened with a selection bias—in larger centers with multiple ECMO machines, it is possible that even patients who would not have qualified for ECMO support in a smaller center (i.e., are in better condition) are treated with ECMO. Moreover, in 2018, only 81 centers with 2233 cases were reported in the European ELSO Registry, while in Germany alone, there were 231 centers with 7317 cases reported, which indicates the high level of underreporting in the ELSO registry.

Critically ill patients treated without the use of ECMO also suffer from a number of more or less serious disorders after their discharge from the hospital. Post-intensive care syndrome (PICS) encompasses physical, cognitive, and mental impairments persisting after intensive care unit (ICU) discharge [39]. Pandharipande et al. show in a prospective study that regardless of the reason for ICU admission, the global cognition scores of 40% of ICU patients were 1.5 SD below the population means at 3 months post-discharge and that 26% had scored even 2 SD below the population mean (equivalent to mild Alzheimer's disease). This impairment persists for more than 12 months and significantly influences

patients' quality of life [40]. Of patients after ECMO support who were transferred to a long-term ICU and after discharge from the long-term ICU, 30% were transferred to a rehabilitation unit, 20% to a skilled nursing facility, 23% to an acute care hospital, and 27% of these patients were discharged home as self-sufficient [41].

The long-term outcome of ECMO patients may be influenced by many factors, some of which may be unrelated to the disease itself, such as the patient's management in the ECMO center or even in the pre-ECMO period. In ARDS patients, ECMO is typically used primarily as a "bridge to recovery". The timely recognition of the severity of the disease by the ICU personnel and contacting an ECMO center is one of the key factors of good outcomes. This is particularly important as aggressive ventilation with high mechanical energy may cause further damage to the lungs (so-called ventilator-induced lung injury, VILI) [42–44]. Such lung injury may take longer to resolve or cause even lung fibrosis, which could be prevented by the timely initiation of ECMO support. In addition, it might be beneficial to perform ECMO cannulation in the primary hospital rather than in the ECMO center to avoid patient transport on aggressive ventilation and associated risks. In larger ECMO centers with higher numbers of patients (such as larger university hospitals), the patients can benefit from the greater experience of the center personnel, the often also better equipment, or the presence of specialists from other fields, allowing the resolution of potential complications (including demanding surgical procedures). Long-term outcomes are influenced not only by specific management in an ECMO center but also by the management in the referral hospital. An ECMO center should, therefore, also strive to implement the strategy of ECMO indication in the cooperating referral hospitals. The outcome of ECMO patients may be, of course, also influenced by post-ECMO care, for which the patient is often transferred to the original referral hospital.

Long-lasting pulmonary dysfunction after ARDS without ECMO support is also common in patients after the discharge and affects both the structural and functional properties of the lungs. However, a complete resolution of parenchymal infiltrates may occur within the first 12 months after ARDS. However, persistent abnormalities, mainly reticular patterns and ground-glass opacities, are observed in more than half of the survivors [45]. Patients with pulmonary ARDS showed more severe abnormalities on thin-section computed tomography (CT), including ground-glass opacity or reticular density [44], than patients with extrapulmonary ARDS. There was, however, no difference in the quality of life between these two groups. Orme et al. reported improvement in pulmonary function (but without reaching normal levels) with DL_{CO} of about 70% of the norm at 12 months after ARDS [46]. Herridge et al. reported the 6 min walking distance in the 5-year follow-up of the ARDS patients to be 76% of the predicted distance and the physical functioning component of the SF-36 questionnaire to be 82% of the predicted score matched for age and sex [32]. These findings were also confirmed by Masclans et al. [47].

Data on pediatric patients are limited, but ICU-acquired weakness occurs in 1.7–4.7% of survivors in the general ICU population, which is lower than in adults [48]. Cognitive dysfunction is also much rarer, occurring only in 3.4% of pediatric ICU survivors [49]. As data on ARDS ECMO pediatric long-term outcomes are lacking, we could infer from the above that the outcomes of pediatric ECMO patients will also be better than those of adults.

9. Conclusions

Although the long-term mortality and morbidity of patients with severe respiratory failure requiring ECMO support is still significant, both survival and post-ECMO quality of life have improved, especially in recent years. The majority of the weaned patients are discharged from the hospital and return not only to their homes but also to work. However, although the standard of care improves, these patients may suffer for many months and years from anxiety, sleep disorders, or depression as the most common long-term neurological disorders after ECMO support. Slight pulmonary limitations also often persist, although they tend to resolve over the course of years.

10. Future Directions

VV ECMO is a well-established method with great success and good overall outcomes, preventing death in many of these patients. ECMO is not a treatment but organ support for the most severe illness, which implies that the mortality rate can still be expected to be high. This, however, does not mean that the method should not be further improved. More high-quality data from more or all ECMO providers should help to identify factors that could influence overall long-term outcomes. A global high-quality free register of ECMO patients would be ideal. High-quality, high-volume randomized control trials should also be performed to better identify patients who would benefit most from ECMO support. The indication process is now rather center-dependent, based on local experience. Management in high-volume ECMO centers is overall at a very high level, but the pre- and post-ECMO management is also crucial for good outcomes. National guidance on the distribution of ECMO centers, resource allocation, and coordination of collaboration between the centers and regional hospitals should improve the overall quality of ECMO care in given regions. Only adequate pre-ECMO care with timely identification of patients suitable for ECMO support, safe transport to the ECMO center, care in an ECMO center experienced in high volumes, and high-quality post-ECMO care could improve the all-important long-term outcomes.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12165196/s1>. Supplement_1_searching results25_5_23.txt.

Author Contributions: F.B.—Conceptualization, literature research, writing of the original manuscript, and final revision; M.F.—Literature research and writing of the original manuscript; P.S.—Conceptualization; O.J.—Editing manuscript; and J.M.—Critical revision and supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work and its contributions were supported by the Ministry of Health, Czech Republic—Conceptual development of research organization (FNOs/2022).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Many thanks to Jaroslav Janošek for valuable advice during the preparation of the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Short, B.; Burkart, K.M. Extracorporeal Life Support in Respiratory Failure. *Clin. Chest Med.* **2022**, *43*, 519–528. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Peek, G.J.; Mugford, M.; Tiruvoipati, R.; Wilson, A.; Allen, E.; Thalanany, M.M.; Hibbert, C.L.; Truesdale, A.; Clemens, F.; Cooper, N.; 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*, 1351–1363. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- MacLaren, G.; Fisher, D.; Brodie, D. Treating the Most Critically Ill Patients with COVID-19: The Evolving Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* **2022**, *327*, 31–32. [\[CrossRef\]](#)
- Friedrichson, B.; Mutlak, H.; Zacharowski, K.; Piekarski, F. Insight into ECMO, mortality and ARDS: A nationwide analysis of 45,647 ECMO runs. *Crit. Care* **2021**, *25*, 38. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Máca, J.; Jor, O.; Holub, M.; Sklienka, P.; Burša, F.; Burda, M.; Janout, V.; Ševčík, P. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir. Care* **2017**, *62*, 113–122. [\[CrossRef\]](#)
- Combes, A.; Hajage, D.; Capellier, G.; Demoule, A.; Lavoué, S.; Guervilly, C.; Da Silva, D.; Zafrani, L.; Tirot, P.; Veber, B.; et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 1965–1975. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Goligher, E.C.; Tomlinson, G.; Hajage, D.; Wijeyesundera, D.N.; Fan, E.; Jüni, P.; Brodie, D.; Slutsky, A.S.; Combes, A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2018**, *320*, 2251–2259. [\[CrossRef\]](#)

8. Munshi, L.; Walkey, A.; Goligher, E.; Pham, T.; Uleryk, E.M.; Fan, E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 163–172. [\[CrossRef\]](#)
9. Combes, A.; Peek, G.J.; Hajage, D.; Hardy, P.; Abrams, D.; Schmidt, M.; Dechartres, A.; Elbourne, D. ECMO for severe ARDS: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 2048–2057. [\[CrossRef\]](#)
10. “Extracorporeal Life Support Organization”, Registry Report European Summary 2020. Available online: <https://www.elso.org/portals/0/files/pdf/elso%20annual%20report%202020%20produced.pdf> (accessed on 30 April 2023).
11. Muguruma, K.; Kunisawa, S.; Fushimi, K.; Imanaka, Y. Epidemiology and volume-outcome relationship of extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in Japan: A retrospective observational study using a national administrative database. *Acute Med. Surg.* **2020**, *7*, e486. [\[CrossRef\]](#)
12. Henry, B.M.; Lippi, G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J. Crit. Care* **2020**, *58*, 27–28. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Barbaro, R.P.; MacLaren, G.; Boonstra, P.S.; Iwashyna, T.J.; Slutsky, A.S.; Fan, E.; Bartlett, R.H.; Tonna, J.E.; Hyslop, R.; Fanning, J.J.; et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* **2020**, *396*, 1071–1078. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Karagiannidis, C.; Strassmann, S.; Merten, M.; Bein, T.; Windisch, W.; Meybohm, P.; Weber-Carstens, S. High In-Hospital Mortality Rate in Patients with COVID-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation in Germany: A Critical Analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2021**, *204*, 991–994. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Balik, M.; Svobodova, E.; Porizka, M.; Maly, M.; Brestovansky, P.; Volny, L.; Brozek, T.; Bartosova, T.; Jurisinova, I.; Mevaldova, Z.; et al. The impact of obesity on the outcome of severe SARS-CoV-2 ARDS in a high volume ECMO centre: ECMO and corticosteroids support the obesity paradox. *J. Crit. Care* **2022**, *72*, 154162. [\[CrossRef\]](#)
16. Uner, M.; Barnett, A.G.; Bassi, G.L.; Brodie, D.; Dalton, H.J.; Ferguson, N.D.; Heinsar, S.; Hodgson, C.L.; Peek, G.; Shekar, K.; et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute COVID-19 associated respiratory failure: Comparative effectiveness study. *BMJ* **2022**, *377*, e068723. [\[CrossRef\]](#)
17. Shaefi, S.; Brenner, S.K.; Gupta, S.; O’Gara, B.P.; Krajewski, M.L.; Charytan, D.M.; Chaudhry, S.; Mirza, S.H.; Peev, V.; Anderson, M.; et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* **2021**, *47*, 208–221. [\[CrossRef\]](#)
18. Enger, T.B.; Philipp, A.; Lubnow, M.; Fischer, M.; Camboni, D.; Lunz, D.; Bein, T.; Müller, T. Long-Term Survival in Adult Patients With Severe Acute Lung Failure Receiving Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit. Care Med.* **2017**, *45*, 1718–1725. [\[CrossRef\]](#)
19. Rodriguez-Goncer, I.; Thomas, S.; Foden, P.; Richardson, M.D.; Ashworth, A.; Barker, J.; Geraghty, C.G.; Muldoon, E.G.; Felton, T.W. Invasive pulmonary aspergillosis is associated with adverse clinical outcomes in critically ill patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2018**, *37*, 1251–1257. [\[CrossRef\]](#)
20. Provaznik, Z.; Philipp, A.; Müller, T.; Kostiantyn, K.; Lunz, D.; Schmid, C.; Floerchinger, B. Outcome after venovenous extracorporeal membrane oxygenation in elderly compared to younger patients: A 14-year retrospective observational study. *Artif. Organs.* **2023**, *47*, 882–890. [\[CrossRef\]](#)
21. Masha, L.; Peerbhai, S.; Boone, D.; Shobayo, F.; Ghotra, A.; Akkanti, B.; Zhao, Y.; Banjac, I.; Gregoric, I.D.; Kar, B. Yellow Means Caution: Correlations Between Liver Injury and Mortality with the Use of VA-ECMO. *ASAIO J.* **2019**, *65*, 812–818. [\[CrossRef\]](#)
22. Enger, T.B.; Philipp, A.; Videm, V.; Lubnow, M.; Wahba, A.; Fischer, M.; Schmid, C.; Bein, T.; Müller, T. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation: A prospective observational study. *Crit. Care* **2014**, *18*, R67. [\[CrossRef\]](#)
23. Burrell, A.J.C.; Pilcher, D.V.; Pellegrino, V.A.; Bernard, S.A. Retrieval of Adult Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation by an Intensive Care Physician Model. *Artif. Organs* **2018**, *42*, 254–262. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. McDonald, M.D.; Sandsmark, D.K.; Palakshappa, J.A.; Mikkelsen, M.E.; Anderson, B.J.; Gutsche, J.T. Long-Term Outcomes After Extracorporeal Life Support for Acute Respiratory Failure. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2019**, *33*, 72–79. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Wilcox, M.E.; Jaramillo-Rocha, V.; Hodgson, C.; Taglione, M.S.; Ferguson, N.D.; Fan, E. Long-Term Quality of Life After Extracorporeal Membrane Oxygenation in ARDS Survivors: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Intensive Care Med.* **2020**, *35*, 233–243. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Riling, J.; Kröttsch, K.; Bemtgen, X.; Jäckel, M.; Zotzmann, V.; Lang, C.N.; Kaier, K.; Duerschmied, D.; Supady, A.; Bode, C.; et al. Long-term survival and health-related quality of life in patients with severe acute respiratory distress syndrome and venovenous extracorporeal membrane oxygenation support. *Crit. Care* **2021**, *25*, 410. [\[CrossRef\]](#)
27. Gray, E.L.; Forrest, P.; Southwood, T.J.; Totaro, R.J.; Plunkett, B.T.; Torzillo, P.J. Long-term outcomes of adults with acute respiratory failure treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Anaesth. Intensive Care* **2021**, *49*, 477–485. [\[CrossRef\]](#)
28. Luyt, C.-E.; Combes, A.; Becquemin, M.-H.; Beigelman-Aubry, C.; Hatem, S.; Brun, A.-L.; Zraik, N.; Carrat, F.; Grenier, P.A.; Richard, J.-C.M.; et al. Long-term Outcomes of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)-Associated Severe ARDS. *Chest* **2012**, *142*, 583–592. [\[CrossRef\]](#)
29. Hodgson, C.L.; Hayes, K.; Everard, T.; Nichol, A.; Davies, A.R.; Bailey, M.J.; Tuxen, D.V.; Cooper, D.J.; Pellegrino, V. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit. Care* **2012**, *16*, R202. [\[CrossRef\]](#)

30. Sanfilippo, F.; Ippolito, M.; Santonocito, C.; Martucci, G.; Carollo, T.; Bertani, A.; Vitulo, P.; Pilato, M.; Panarello, G.; Giarratano, A.; et al. Long-term functional and psychological recovery in a population of acute respiratory distress syndrome patients treated with VV-ECMO and in their caregivers. *Minerva Anesthesiol.* **2019**, *85*, 971–980. [\[CrossRef\]](#)
31. Knudson, K.A.; Gustafson, C.M.; Sadler, L.S.; Whittemore, R.; Redeker, N.S.; Andrews, L.K.; Mangi, A.; Funk, M. Long-term health-related quality of life of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An integrative review. *Heart Lung* **2019**, *48*, 538–552. [\[CrossRef\]](#)
32. Herridge, M.S.; Tansey, C.M.; Matté, A.; Tomlinson, G.; Diaz-Granados, N.; Cooper, A.; Guest, C.B.; Mazer, C.D.; Mehta, S.; Stewart, T.E.; et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1293–1304. [\[CrossRef\]](#)
33. Schmidt, M.; Zogheib, E.; Rozé, H.; Repesse, X.; Lebreton, G.; Luyt, C.-E.; Trouillet, J.-L.; Bréchet, N.; Nieszkowska, A.; Dupont, H.; et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* **2013**, *39*, 1704–1713. [\[CrossRef\]](#)
34. Lindén, V.B.; Lidégran, M.K.; Frisén, G.; Dahlgren, P.; Frenckner, B.P.; Larsen, F. ECMO in ARDS: A long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2009**, *53*, 489–495. [\[CrossRef\]](#)
35. Masi, P.; Tuffet, S.; Boyer, L.; Folliquet, T.; Dessap, A.M.; de Prost, N. Short and long-term outcomes of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and difficult veno-venous-ECMO weaning. *Crit. Care* **2021**, *25*, 337. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Mallory, P.P.; Barbaro, R.P.; Bembea, M.M.; Bridges, B.C.; Chima, R.S.; Kilbaugh, T.J.; Potera, R.M.; Do, E.A.R.; Sandhu, H.S.; Slaven, J.E.; et al. Tracheostomy and long-term mechanical ventilation in children after veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Pulmonol.* **2021**, *56*, 3005–3012. [\[CrossRef\]](#)
37. Robert, B.; Guellec, I.; Jegard, J.; Jean, S.; Guilbert, J.; Soreze, Y.; Starck, J.; Piloquet, J.-E.; Leger, P.-L.; Rambaud, J. Extracorporeal membrane oxygenation for immunocompromised children with acute respiratory distress syndrome: A French referral center cohort. *Minerva Pediatr.* **2022**, *74*, 537–544. [\[CrossRef\]](#)
38. Maca, J.; Matousek, V.; Bursa, F.; Klementova, O.; Hanak, R.; Burda, M.; Sevcik, P.; Rulisek, J. Extracorporeal membrane oxygenation survival: External validation of current predictive scoring systems focusing on influenza A etiology. *Artif. Organs* **2021**, *45*, 881–892. [\[CrossRef\]](#)
39. Voiriot, G.; Oualha, M.; Pierre, A.; Salmon-Gandonnière, C.; Gaudet, A.; Jouan, Y.; Kallel, H.; Radermacher, P.; Vodovar, D.; Sarton, B.; et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: From pathophysiology to clinical challenges. *Ann. Intensive Care* **2022**, *12*, 58. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Pandharipande, P.; Girard, T.; Jackson, J.; Morandi, A.; Thompson, J.; Pun, B.; Brummel, N.; Hughes, C.; Vasilevskis, E.; Shintani, A.; et al. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 1306–1316. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Tran, D.; Ho, K.; Alejandro, J.; Mohamed, M.; Verceles, A. Post-ICU Syndrome in Extracorporeal Membrane Oxygenation Survivors Treated at a Long-Term Acute Care Hospital. *Am. Thorac. Soc. Int. Conf. Meet.* **2023**, *207*, A3944. [\[CrossRef\]](#)
42. Fan, E.; Brodie, D.; Slutsky, A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* **2018**, *319*, 698–710. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Sklienka, P.; Frelich, M.; Burša, F. Patient Self-Inflicted Lung Injury—A Narrative Review of Pathophysiology, Early Recognition, and Management Options. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 593. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Bursa, F.; Oczka, D.; Jor, O.; Sklienka, P.; Frelich, M.; Stigler, J.; Vodička, V.; Ekrťová, T.; Penhaker, M.; Máca, J. The Impact of Mechanical Energy Assessment on Mechanical Ventilation: A Comprehensive Review and Practical Application. *Med. Sci. Monit.* **2023**; in press. [\[CrossRef\]](#)
45. Wilcox, M.E.; Patsios, D.; Murphy, G.; Kudlow, P.; Paul, N.; Tansey, C.M.; Chu, L.; Matte, A.; Tomlinson, G.; Herridge, M.S. Radiologic Outcomes at 5 Years After Severe ARDS. *Chest* **2013**, *143*, 920–926. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Orme, J.; Romney, J.S.; Hopkins, R.O.; Pope, D.; Chan, K.J.; Thomsen, G.; Crapo, R.O.; Weaver, L.K. Pulmonary Function and Health-related Quality of Life in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *167*, 690–694. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Masclans, J.R.; Roca, O.; Muñoz, X.; Pallisa, E.; Torres, F.; Rello, J.; Morell, F. Quality of Life, Pulmonary Function, and Tomographic Scan Abnormalities After ARDS. *Chest* **2011**, *139*, 1340–1346. [\[CrossRef\]](#)
48. Kasinathan, A.; Sharawat, I.K.; Singhi, P.; Jayashree, M.; Sahu, J.K.; Sankhyani, N. Intensive Care Unit—Acquired Weakness in Children: A Prospective Observational Study Using Simplified Serial Electrophysiological Testing (PEDCIMP Study). *Neurocrit. Care* **2021**, *34*, 927–934. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Pollack, M.M.; Holubkov, R.; Funai, T.; Clark, A.; Moler, F.; Shanley, T.; Meert, K.; Newth, C.J.L.; Carcillo, J.; Berger, J.T.; et al. Relationship Between the Functional Status Scale and the Pediatric Overall Performance Category and Pediatric Cerebral Performance Category Scales. *JAMA Pediatr.* **2014**, *168*, 671–676. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

7.4.2 Extracorporeal membrane oxygenation survival: External validation of current predictive scoring systems focusing on influenza A etiology

V následující práci náš tým validoval na našich datech skórovací systémy pro predikci mortality u pacientů na VV ECMO ve skupině s ARDS na podkladě virové pneumonie způsobené virem chřipky a pacienty s jinou etiologií ARDS. Byly **validovány zavedené skórovací systémy PRESERVE, RESP, PRESET, ECMOnet, Roch a APACHE II**. Pacienti s chřipkou měli signifikantně nižší mortalitu než pacienti s ARDS z jiného důvodu. Ze všech systémů hodnocení mortality u pacientů na ECMO měl APACHE II skóre nejlepší prediktivní hodnotu u pacientů s pneumonií související s chřipkou typu A, přičemž hraniční hodnota činila přibližně 32 bodů. I pro ostatní ARDS pacienty s jinou etiologií mělo APACHE II skóre nejlepší prediktivní výsledky.

Článek byl citován například v INTENSIVE CARE MEDICINE EXPERIMENTAL nebo PERFUSION.

MÁČA, Jan, V. MATOUŠEK, Filip BURŠA, O. KLEMENTOVÁ, R. HANÁK, M. BURDA, Pavel ŠEVČÍK a J. RULÍŠEK. Extracorporeal membrane oxygenation survival: External validation of current predictive scoring systems focusing on influenza A etiology. Artificial organs. 2021, vol. 45, no. 8, p. 881-892. ISSN 0160-564X. eISSN 1525-1594.

7.4.3 ECMO-Assisted In-Situ Normothermic Perfusion for Donation After Circulatory Determination of Death Kidney Transplantation

Technika ECMO může být použita i v **transplantačních programech**. Může se jednat o perioperační orgánovou podporu po transplantacích plic či srdce, ale své místo má ECMO i v zajištění kvalitních orgánů po smrti pacienta. U pacientů s mozkovou smrtí se jedná zejména o pacienty napojené na ECMO z jiné primární příčiny (po kardiopulmonární resuscitaci apod.), kdy se nepodařilo pacienty zachránit. U pacientů se smrtí kardiovaskulární se může ECMO uplatnit jako metoda normotermní regionální perfuze pro uchování darovaných orgánů.

V přehledovém článku jsme podrobně probrali problematiku normotermní regionální perfuze u pacientů s kardiovaskulární smrtí a transplantací ledvin. Jsou diskutovány jak technické metody provedení, tak výhody ECMO pro zlepšení kvality darovaných orgánů, ale i limitace metody a možnosti využití ve specifických legislativních prostředích jednotlivých států.

Jan Roman, Franišek Jalůvka, Filip Burša, Petr Jelínek, Petr Ostruszka, Pavel Havránek, Jan Mandrla, Vaclav Prochazka. ECMO-Assisted In-Situ Normothermic Perfusion for Donation After Circulatory Determination of Death Kidney Transplantation: A Narrative Review Med Sci Monit In Press; DOI: 10.12659/MSM.950817; 2025

8 Seznam obrázků

Obrázek 2-1 ECMO konzole	8
Obrázek 2-2 Hadice ECMO okruhu se senzory a průtokoměrem.	10
Obrázek 2-3. V-AV konfigurace ECMO.....	14
Obrázek 2-4. Typická kanylace VA ECMO v tříse se zavedenou prohrádní odbočkou	15
Obrázek 4-1 Transport pacienta na VV ECMO pro plicní selhání na podkladě virové pneumonie SARS-CoV-2	25
Obrázek 5-1 Předpokládaná ideální časová osa ECPR pro OHCA s napojením v nemocnici.	30
Obrázek 5-2 Předpokládaná ideální časová osa ECPR pro OHCA s napojením v nemocnici a využitím LZS.....	31
Obrázek 5-3 Příklad předpokládaného časového průběhu mobilního ECPR.....	33

9 Seznam tabulek

Tabulka 3-1 - BARC skóre	20
--------------------------------	----

10 Seznam zkratek

ECMO	Mimotělní membránová oxygenace
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
CPR	kardiopulmonární resuscitace
ECPR	extrakorporální resuscitace
ROSC	return of spontaneous circulation
FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
VV ECMO	veno-venózní ECMO
VA ECMO	veno-arteriální ECMO
IHCA	intrahospital cardiac arrest
OHCA	out of hospital cardiac arrest
ECPR	extracorporeal cardiopulmonary resuscitation
CCPR	Konvenční kardiopulmonální resuscitace
UP	Urgentní příjem
EKG	Elektrokardiogram
HPV	Hypoxická plicní vazokonstrikce
IABP	intraaortální balónková kontrapulzace
ARDS	syndrom dechové tísně dospělých
UZ	Ultrazvuk
vWF	von Willebrandův faktor

UFH	nefrakcionovaný heparin
AT	Antitrombin
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
PF4	platelet factor 4
ACT	aktivovaný clotting time
LMWH	nízkomolekulární heparin
DTI	direct thrombin inhibitors
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CO	cardiac output
EFLK	ejection fraction left ventricle
CDT	catheter-directed thrombolysis
TTE	transthorakální echokardiografie
AHA	American Heart Association
VF	ventricular fibrillation
PEA	pulseless electrical activity
AED	automatizovaný externí defibrilátor
HEMS	helicopter emergency medical service
FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
PE	Plicní embolie
TANR	Telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace
ZZS MSK	Zdravotnická záchranná služba Moravskoslezského kraje
KARIM	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
CPC	Cerebral Performance Category
QALY	Quality-Adjusted Life Year
ZOS	zdravotnické operační středisko
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ECT	Ecarin clotting time
UPV	Umělá plicní ventilace
ARF	acute respiratory failure
NIRS	Near-Infrared Spectroscopy
EEG	Elektroencefalografie
dTT	Diluted thrombin time
VILI	Ventilátorem indukované plicní postižení
ME	Mechanická energie
ME _{rs}	Mechanická energie respiračního systému
ME _{lung}	Mechanická energie plic

P_{tp}	transpulmonální tlak
ZS	Záchranná služba

11 Literatura

1. Bartlett R, Arachichilage DJ, Chitlur M, et al. The History of Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Development of Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(1):81-90. doi:10.1055/s-0043-1761488
2. Hessel EA. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18(2):87-100. doi:10.1177/1089253214530045
3. Vajter J, Volod O. Anticoagulation Management During ECMO: Narrative Review. *JHLT Open.* 2025;0(0):100216. doi:10.1016/J.JHLTO.2025.100216
4. Mcmichael AB V, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO Journal*. Published online 2022. doi:10.1097/MAT.0000000000001652
5. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
6. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-755. doi:10.1056/NEJM1410639
7. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJM1208707
8. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018;319(7):698-710. doi:10.1001/JAMA.2017.21907
9. Brogan T V., Lequier L, Lorusso R, MacLaren G, Peek GJ (Giles J), Extracorporeal Life Support Organization. *Extracorporeal Life Support : The ELSO Red Book*. Accessed November 4, 2018. <https://www.else.org/Publications/RedBook5thEdition.aspx>
10. Ündar A, Wang S, Moroi M, Kunselman AR, Brehm CE. Evaluation and Comparison of Hemodynamic Performance of Three ECLS Systems in a Simulated Adult Cardiogenic Shock Model. *Artif Organs.* 2018;42(8):776-785. doi:10.1111/AOR.13126
11. Gaisendrees C, Vollmer M, Schlachtenberger G, et al. Controlled automated reperfusion of the whole body after cardiac arrest: Device profile of the CARL system. *Artif Organs.* 2024;48(12):1384-1391. doi:10.1111/aor.14847
12. Ostadal P, Mlcek M, Gorhan H, et al. Electrocardiogram-synchronized pulsatile extracorporeal life support preserves left ventricular function and coronary flow in a porcine model of cardiogenic shock. *PLoS One.* 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0196321
13. Voigt I, Spangenberg T, Ibrahim T, et al. Efficacy and safety of ECG-synchronized pulsatile extracorporeal membrane oxygenation in the clinical setting: The SynCor Trial. *Artif Organs.* 2022;46(3):387-397. doi:10.1111/aor.14147
14. Gaisendrees C, Vollmer M, Schlachtenberger G, et al. Controlled automated reperfusion of the whole body after cardiac arrest: Device profile of the CARL system. *Artif Organs.* 2024;48(12):1384-1391. doi:10.1111/AOR.14847

15. Pieri M, Turla OG, Calabrò MG, et al. A new phosphorylcholine-coated polymethylpentene oxygenator for extracorporeal membrane oxygenation: a preliminary experience. *Perfusion*. 2013;28(2):132-137. doi:10.1177/0267659112469642
16. Zhang M, Pauls JP, Bartnikowski N, et al. Anti-thrombogenic Surface Coatings for Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Narrative Review. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(9):4402-4419. doi:10.1021/ACSBIOMATERIALS.1C00758
17. Tayama E, Hayashida N, Akasu K, et al. Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: new heparin bonded bioline system. *Artif Organs*. 2000;24(8):618-623. doi:10.1046/J.1525-1594.2000.06615.X
18. Teligui L, Dalmayrac E, Mabilleanu G, et al. An ex vivo evaluation of blood coagulation and thromboresistance of two extracorporeal circuit coatings with reduced and full heparin dose. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(6):763-769. doi:10.1093/ICVTS/IVU011
19. Berdajs D. Bicaval dual-lumen cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Avalon© cannula in childhood disease. *Perfusion*. 2015;30(3):182-186. doi:10.1177/0267659114544714
20. Brewer JM, Maybauer MO. The ProtekDuo Cannula: A Comprehensive Review of Efficacy and Clinical Applications in Right Ventricular Failure. *J Clin Med*. 2024;13(14):4077. doi:10.3390/JCM13144077
21. Leidel BA. Hyperoxia in resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest patients – Is less more? *Resuscitation*. 2022;170:283-284. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.11.040
22. This I, Support EC, Care I, Book TR, Guidelines E. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases. *ELSO Guideline*. 2009;(April):1-24.
23. Lorusso R, Meani P, Raffa GM, Kowalewski M. Extracorporeal membrane oxygenation and left ventricular unloading: What is the evidence? *JTCVS Tech*. 2022;13:101. doi:10.1016/J.XJTC.2022.02.039
24. Protti I, van Steenwijk MPJ, Meani P, Fresiello L, Meuwese CL, Donker DW. Left Ventricular Unloading in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Clinical Perspective Derived from Basic Cardiovascular Physiology. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(7):661. doi:10.1007/S11886-024-02067-W
25. Mosier JM, Malo J. Extracorporeal Membrane Oxygenation: Indications and Use. *Mechanical Circulatory Support*. Published online January 1, 2025:33-45. doi:10.1007/978-3-031-09048-6_2/SAVE-RESEARCH
26. Bandari P, Alnasiri YMH, Ahsan A, et al. A Narrative Review on ECMO as a Bridge to Transplantation: Optimising Outcomes in Heart and Lung Failure. *Cureus*. 2026;18(1):e100650. doi:10.7759/CUREUS.100650
27. Rousse N, Juthier F, Pinçon C, et al. ECMO as a bridge to decision: Recovery, VAD, or heart transplantation? *Int J Cardiol*. 2015;187(1):620-627. doi:10.1016/J.IJCARD.2015.03.283
28. Duffin SC, Askew JH, Southwood TJ, Forrest P, Plunkett B, Totaro RJ. An intensivist-led ECMO accreditation pathway and safety data over the first 4 years. *Critical Care and Resuscitation*. 2024;26(1):41-46. doi:10.1016/J.CCRJ.2023.11.006
29. Frere C, Mazzeffi M, Maier CL, et al. Acquired von Willebrand syndrome during extracorporeal membrane oxygenation support: a comprehensive review of current evidence: communication from the ISTH SSC on perioperative and critical care thrombosis and

-
- hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024;22(9):2608-2628. doi:10.1016/J.JTHA.2024.06.007
30. Protti I, van Steenwijk MPJ, Meani P, Fresiello L, Meuwese CL, Donker DW. Left Ventricular Unloading in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Clinical Perspective Derived from Basic Cardiovascular Physiology. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(7):661. doi:10.1007/S11886-024-02067-W
 31. Lorusso R, Meani P, Raffa GM, Kowalewski M. Extracorporeal membrane oxygenation and left ventricular unloading: What is the evidence? *JTCVS Tech*. 2022;13:101. doi:10.1016/J.XJTC.2022.02.039
 32. Lim Y, Kim MC, Jeong IS. Left ventricle unloading during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: review with updated evidence. *Acute and Critical Care*. 2024;39(4):473. doi:10.4266/ACC.2024.00801
 33. Burša F, Sklienka P, Frelich M, Jor O, Ekrťová T, Máca J. Anticoagulation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Mini-Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12). doi:10.3390/MEDICINA58121783
 34. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology*. 2013;2013(1):668-674. doi:10.1182/ASHEDUCATION-2013.1.668
 35. Prakash S, Wiersema UF, Bihari S, Roxby D. Discordance between ROTEM® clotting time and conventional tests during unfractionated heparin-based anticoagulation in intensive care patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(1):85-92. doi:10.1177/0310057X1604400113
 36. Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021;40(7):631-641. doi:10.1016/j.healun.2021.03.020
 37. Vajter J, Garaj M, Holubova G, et al. Viscoelastic Testing to Guide Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation. *ASAIO J*. Published online January 13, 2026. doi:10.1097/mat.0000000000002653
 38. Pratt EH, Stokes JW, Fan E. Bleeding and clotting while supported with ECMO: time to move forward. *Intensive Care Medicine* 2022 48:8. 2022;48(8):1059-1061. doi:10.1007/S00134-022-06805-Y
 39. Nunez JI, Gosling AF, O’Gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48(2):213-224. doi:10.1007/S00134-021-06593-X
 40. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
 41. Tomasino M, Vidal-Burdeus M, Uribarri A, et al. Free floating thrombus in the ascending aorta after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a case series. *Scientia*. 2025;9(8):375. doi:10.1093/EHJCR/YTAF375
 42. Thomas K, Zisis M, Kourek C, et al. Acute Ischemic Stroke during Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): A Narrative Review of the Literature. *J Clin Med*. 2024;13(19):6014. doi:10.3390/JCM13196014

43. Kato C, Oakes M, Kim M, et al. Anticoagulation strategies in extracorporeal circulatory devices in adult populations. *Eur J Haematol*. 2021;106(1):19-31. doi:10.1111/EJH.13520
44. Song K, Kim JB. Safety of low-dose anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation using the Permanent Life Support System: a retrospective observational study. *Journal of Yeungnam medical science*. 2023;40(3). doi:10.12701/JYMS.2023.00339
45. Lv X, Deng M, Wang L, Dong Y, Chen L, Dai X. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0249854
46. Willems A, Roeleveld PP, Labarinas S, et al. Anti-Xa versus time-guided anticoagulation strategies in extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion (United Kingdom)*. 2021;36(5):501-512. doi:10.1177/0267659120952982
47. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-1975. doi:10.1056/NEJMOA1800385
48. Hofmaenner DA, Furfaro D, Wild LC, et al. Reduced anticoagulation strategy is associated with a lower incidence of intracerebral hemorrhage in COVID-19 patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine Experimental* . 2023;11(1):1-13. doi:10.1186/S40635-023-00525-3/FIGURES/4
49. Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, Maybauer MO. Argatroban Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. Published online 2021. doi:10.1177/0885066621993739
50. Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):270-276. doi:10.1055/S-0036-1597297
51. WE W, SD F, NS H. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017;48(4):295-313. doi:10.1093/LABMED/LMX050
52. Gils C, Vinholt PJ, Nybo M. Falsely prolonged activated partial thromboplastin time - A pre- and post-analytical issue. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(1):157-161. doi:10.11613/BM.2019.011001
53. Guy S, Kitchen S, Hopkins B, Chunara Z, Stephenson-Brown A, van Veen JJ. Laboratory methods for monitoring argatroban in heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(2):399-406. doi:10.1111/IJLH.13757
54. Heubner L, Oertel R, Tiebel O, et al. Monitoring of argatroban in critically ill patients: a prospective study comparing aPTT, point-of-care viscoelastic testing with ecarin clotting time and dTT to mass spectrometry. *Anesthesiology*. Published online October 3, 2023. doi:10.1097/ALN.0000000000004787
55. Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20210. doi:10.4414/smw.2020.20210
56. Kleinschmidt S, Stephan B, Pindur G, Bauer C. [Argatroban: pharmacological properties and anaesthesiological aspects]. *Anaesthesist*. 2006;55(4):443-450. doi:10.1007/S00101-005-0962-7

57. Schiferer A, Schlömmner C, Scheriau G, et al. Ecarin-based coagulation monitoring of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2025;136(2):534-541. doi:10.1016/j.bja.2025.08.065
58. Buckley MS, Benanti GE, Meckel J, et al. Correlation between partial thromboplastin time and thromboelastography in adult critically ill patients requiring bivalirudin for extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2023;43(3):196-204. doi:10.1002/phar.2776
59. Teruya J, Bruzdoski K, Hensch L, Hui SKR, Kostousov V. How to best monitor bivalirudin anticoagulant effect for ECMO and VAD—Comparison of four assay methods. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(3):589-594. doi:10.1111/ijlh.13780
60. Ryerson LM, McMichael ABV. Bivalirudin in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(3):255-260. doi:10.1097/MOP.0000000000001131
61. Wiegele M, Laxar D, Schaden E, et al. Subcutaneous Enoxaparin for Systemic Anticoagulation of COVID-19 Patients During Extracorporeal Life Support. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.879425
62. Durila M, Berousek J, Vlasakova V, Vymazal T. Intravenous enoxaparin as alternative ECMO anticoagulation over a period of 94 days: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):1-4. doi:10.1186/S13019-023-02226-0/FIGURES/2
63. Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Intravenous enoxaparin guided by anti-Xa in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective, single-center study. *Artif Organs*. 2025;49(3):486-496. doi:10.1111/AOR.14879
64. Murphree CR, Shatzel JJ, Olson SR. Bleeding and Thrombotic Outcomes in Anticoagulant Free Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Adults: A Systematic Review. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):2436. doi:10.1182/BLOOD-2019-125132
65. Mao J, Paul S, Sedrakyan A. The evolving use of ECMO: The impact of the CESAR trial. *International Journal of Surgery*. 2016;35:95-99. doi:10.1016/J.IJSU.2016.09.081
66. Koen 'T Joncke, Nathanaël T, Philippe D. A systematic review of current ECPR protocols. A step towards standardisation. *Resusc Plus*. 2020;3:100018. doi:10.1016/j.resplu.2020.100018
67. Gibbon JH. The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival. *Surg Gynecol Obste*. 1938;69:602-614.
68. Morimura N, Sakamoto T, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A review of the Japanese literature. Published online 2010. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.032
69. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2007;33(5):758-764. doi:10.1007/s00134-007-0568-4
70. Massetti M, Tasle M, Le Page O, et al. Back from irreversibility: Extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(1):178-183. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.095
71. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67(2):213-247. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.09.018

72. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112(24 Suppl). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166550
73. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(8):737-747. doi:10.1001/JAMA.2022.1025
74. Belohlavek J, Yannopoulos D, Smalcova J, et al. Intraarrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and early invasive management in refractory out-of-hospital cardiac arrest: an individual patient data pooled analysis of two randomised trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101988
75. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10265):1807-1816. doi:10.1016/S0140-6736(20)32338-2
76. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, et al. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(4):299-309. doi:10.1056/NEJMOA2204511/SUPPL_FILE/NEJMOA2204511_DATA-SHARING.PDF
77. Low CJW, Ling RR, Ramanathan K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional CPR in cardiac arrest: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care*. 2024;28(1). doi:10.1186/s13054-024-04830-5
78. Lamhaut L, Hutin A, Puymirat E, et al. A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*. 2017;117:109-117. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2017.04.014,
79. Hutin A, Lamhaut L. What if prehospital ECPR was part of the solution? *Resuscitation*. 2023;189. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2023.109868
80. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjayya V, et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*. 2021;67(3):221-228. doi:10.1097/MAT.0000000000001344
81. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, et al. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation*. 2020;141(11):877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042173
82. Supady A, Bělohávek J, Combes A, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest. *Lancet Respir Med*. Published online May 2025. doi:10.1016/S2213-2600(25)00122-5
83. Matsuyama T, Ohta B, Kiyohara K, Kitamura T. Cardiopulmonary resuscitation duration and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry). *Crit Care*. 2022;26(1):120. doi:10.1186/s13054-022-03994-2
84. Ölander CH, Vikholm P, Olovsson I, Hellgren L. Eligibility for Extracorporeal Cardio-Pulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrests in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2026;70(1). doi:10.1111/aas.70173

-
85. Reynolds JC, Grunau BE, Elmer J, et al. Prevalence, natural history, and time-dependent outcomes of a multi-center North American cohort of out-of-hospital cardiac arrest extracorporeal CPR candidates. *Resuscitation*. 2017;117:24-31. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2017.05.024
 86. Song C, Dennis M, Burns B, et al. Improving access to extracorporeal membrane oxygenation for out of hospital cardiac arrest: pre-hospital ECPR and alternate delivery strategies. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2022 30:1. 2022;30(1):77-. doi:10.1186/S13049-022-01064-8
 87. Prozorovskis E, Loceniece K, Polins D, Strike E. Building an ECMO/ECPR Pathway—Operational Metrics and Patient Outcomes in One Year. *Journal of Clinical Medicine* 2026, Vol 15, Page 912. 2026;15(2):912. doi:10.3390/JCM15020912
 88. Semeraro F, Schnaubelt S, Olasveengen TM, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 System Saving Lives. *Resuscitation*. 2025;215:110821. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110821
 89. Abrams D, MacLaren G, Lorusso R, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications. *Intensive Care Med*. 2022;48(1). doi:10.1007/S00134-021-06514-Y
 90. Abrams D, Garan AR, Abdelbary A, et al. Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):717-729. doi:10.1007/S00134-018-5064-5
 91. Misumi K, Hagiwara Y, Kimura T, et al. Impact of center volume on in-hospital mortality in adult patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated using extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a secondary analysis of the SAVE-J II study. *Sci Rep*. 2024;14(1):8309. doi:10.1038/S41598-024-58808-Y
 92. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):894-901. doi:10.1164/rccm.201409-1634OC
 93. McCloskey C, Zeller J, Berk A, et al. Prevalence and geographic features of patients eligible for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2023;188:109837. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2023.109837
 94. Erblisch R, Noitz M, Trimmel H, et al. Eligibility and hypothetical time windows for eCPR in out-of-hospital cardiac arrest patients managed by a nationwide helicopter-emergency medical service: A multicentric, retrospective cohort study. *Resusc Plus*. 2025;26. doi:10.1016/J.RESPLU.2025.101160
 95. Preda T, Nafi M, Villa M, Cassina T. Traumatic injuries after manual and automatic mechanical compression during cardiopulmonary resuscitation, a retrospective cohort study. *Resusc Plus*. 2023;16:100465. doi:10.1016/J.RESPLU.2023.100465
 96. Karatasakis A, Sarikaya B, Liu L, et al. Prevalence and Patterns of Resuscitation-Associated Injury Detected by Head-to-Pelvis Computed Tomography After Successful Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2022;11(3):e023949. doi:10.1161/JAHA.121.023949

97. Ettl F, Pertl M, Poppe M, et al. Helicopter vs. ground transport: outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients with intra-arrest transport. *Wien Klin Wochenschr*. Published online 2026. doi:10.1007/S00508-026-02747-3
98. Song C, Dennis M, Burns B, et al. Improving access to extracorporeal membrane oxygenation for out of hospital cardiac arrest: pre-hospital ECPR and alternate delivery strategies. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2022 30:1. 2022;30(1):77-. doi:10.1186/S13049-022-01064-8
99. Ford T, Russell B, Tarwade P. Extracorporeal CPR Performance Metrics in Adult In-Hospital Cardiac Arrest: A Stepwise and Evidence-Based Appraisal of the VA-ECMO Implementation Process. *J Clin Med*. 2025;14(15):5330. doi:10.3390/JCM14155330
100. Tonna JE, Selzman CH, Girotra S, et al. Resuscitation Using ECPR during In-Hospital Cardiac Arrest (Rescue-IHCA) Mortality Prediction Score and External Validation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(3):237. doi:10.1016/J.JCIN.2021.09.032
101. Tracy W, Ferrell BE, Skendelas JP, Uehara M, Sugiura T. ECMO in the Cardiac Catheterization Lab—Patient Selection Is Key. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2025, Vol 12, Page 12. 2024;12(1):12. doi:10.3390/JCDD12010012
102. Singer B, Reynolds JC, Lockey DJ, O'Brien B. Pre-hospital extra-corporeal cardiopulmonary resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):21. doi:10.1186/S13049-018-0489-Y
103. Shoji K, Ohbe H, Kudo D, et al. Low-flow time and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med*. 2024;75:37-41. doi:10.1016/J.AJEM.2023.10.024
104. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjayya V, et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*. 2021;67(3):221-228. doi:10.1097/MAT.0000000000001344
105. Zwischenberger JB. ELSO Registry Reports: A New Look. *ASAIO J*. 2024;70(2):144-145. doi:10.1097/MAT.00000000000002145
106. Rob D, Smalcova J, Smid O, et al. Extracorporeal versus conventional cardiopulmonary resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a secondary analysis of the Prague OHCA trial. *Crit Care*. 2022;26(1). doi:10.1186/S13054-022-04199-3,
107. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjayya V, et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*. 2021;67(3):221-228. doi:10.1097/MAT.0000000000001344,
108. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016;20(1):387. doi:10.1186/S13054-016-1570-4
109. Martucci G, Giani M, Schmidt M, et al. Anticoagulation and Bleeding during Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Insights from the PROTECMO Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(4):417-426. doi:10.1164
110. Walenga JM. An Overview of the Direct Thrombin Inhibitor Argatroban. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(Suppl. 3):9-14. doi:10.1159/000069103

-
111. Rougé A, Pelen F, Durand M, Schwebel C. Argatroban for an alternative anticoagulant in HIT during ECMO. *Journal of Intensive Care* 2017 5:1. 2017;5(1):1-5. doi:10.1186/S40560-017-0235-Y
 112. Dolch ME FLHR et al. Extracorporeal membrane oxygenation bridging to lung transplant complicated by heparin-induced thrombocytopenia. *Exp Clin Transplant*. 2010;8(4):329-332.
 113. Patel K, Saraf P, Shiu D, et al. Safety Profile of Argatroban vs Heparin for Anticoagulation in Patients Requiring Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Therapy. *Chest*. 2015;148(4):193A. doi:10.1378/CHEST.2281355
 114. Helms J, Frere C, Thiele T, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(2):373-396. doi:10.1016/j.jtha.2022.11.014
 115. Fisser C, Winkler M, Malfertheiner M V., et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study. *Crit Care*. 2021;25(1). doi:10.1186/S13054-021-03581-X
 116. Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, Maybauer MO. Argatroban Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2022;37(4):459-471. doi:10.1177/0885066621993739
 117. Cho AE, Jerguson K, Peterson J, Patel D V., Saberi AA. Cost-effectiveness of Argatroban Versus Heparin Anticoagulation in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. *Hosp Pharm*. 2021;56(4):276-281. doi:10.1177/0018578719890091
 118. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000;20(3):318-329. doi:10.1592/PHCO.20.4.318.34881
 119. Guzzi LM, McCollum DA, Hursting MJ. Effect of renal function on argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(3):169-176. doi:10.1007/S11239-006-9019-2
 120. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S. doi:10.1378/CHEST.11-2303
 121. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(21):2218-2230. doi:10.1056/NEJMOA0708191;WGROU:STRING:MMS
 122. Van De Car DA, Rao S V., Ohman EM. Bivalirudin: a review of the pharmacology and clinical application. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1673-1681. doi:10.1586/ERC.10.158
 123. Kaseer H, Soto-Arenall M, Sanghavi D, et al. Heparin vs bivalirudin anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg*. 2020;35(4):779-786. doi:10.1111/JOCS.14458
 124. Rivosecchi RM, Arakelians AR, Ryan J, et al. Comparison of Anticoagulation Strategies in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Heparin Versus Bivalirudin. *Crit Care Med*. 2021;49(7):1129-1136. doi:10.1097/CCM.0000000000004944

125. Li D huan, Sun M wei, Zhang J cheng, Zhang C, Deng L, Jiang H. Is bivalirudin an alternative anticoagulant for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;210:53-62. doi:10.1016/j.thromres.2021.12.024
126. Aubron C, McQuilten Z, Bailey M, et al. Low-Dose Versus Therapeutic Anticoagulation in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Randomized Trial. *Crit Care Med.* 2019;47(7):e563-e571. doi:10.1097/CCM.0000000000003780
127. Prat NJ, Meyer AD, Langer T, et al. Low-dose heparin anticoagulation during extracorporeal life support for acute respiratory distress syndrome in conscious sheep. *Shock.* 2015;44(6):560-568. doi:10.1097/SHK.0000000000000459
128. Olson SR, Murphree CR, Zonies D, et al. Thrombosis and Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Without Anticoagulation: A Systematic Review. *ASAIO J.* 2021;67(3):290-296. doi:10.1097/MAT.0000000000001230
129. Vu N, Jaynes E, Hanigan S, Pogue K, Dorsch M, Alaniz C. 951: Comparison of aPTT Versus Anti-IIa Monitoring for Argatroban Dosing. *Crit Care Med.* 2013;41:A239. doi:10.1097/01.CCM.0000440189.69912.21
130. Papazian L, Calfee CS, Chiumello D, et al. Diagnostic workup for ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):674-685. doi:10.1007/s00134-016-4324-5
131. Maca J, Jor O, Holub M, et al. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir Care.* 2017;62(1):113-122. doi:10.4187/respcare.04716
132. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162.
133. Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review.* 2015;24(135):132-140. doi:10.1183/09059180.00012414
134. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):1-9. doi:10.1186/s13054-016-1556-2
135. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):663-673. doi:10.1007/s00134-015-4200-8
136. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):28. doi:10.1186/2110-5820-1-28
137. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Habashi NM, Gatto LA. Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(1):16. doi:10.1186/s40635-016-0090-5
138. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1567-1575. doi:10.1007/s00134-016-4505-2
139. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2016;124(5):1100-1108. doi:10.1097/ALN.0000000000001056

-
140. Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, et al. Bedside calculation of mechanical power during volume-and pressure-controlled mechanical ventilation. *Crit Care*. 2020;Jul 11;24(1):417. doi:10.1186/s13054-020-03116-w
 141. Giosa L, Busana M, Pasticci I, et al. Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med Exp*. 2019;Dec; 7: 61. doi:10.1186/s40635-019-0276-8
 142. Becher T, Van Der Staay M, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*. 2019;45:1321-1323. doi:10.1007/s00134-019-05636-8
 143. Serpa Neto A, Octavio Deliberato R, W Johnson AE, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts and for the PROVE Network Investigators. *Intensive Care Med*. 2018;44:11. doi:10.1007/s00134-018-5375-6
 144. Mietto C, Malbrain MLNG, Chiumello D. Transpulmonary pressure monitoring during mechanical ventilation: a bench-to-bedside review. *Anestezjol Intens Ter*. 2015;47(J):27-37. doi:10.5603/AIT.a2015.0065
 145. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Supplemental Digital Content 1 Mechanical power and the development of Ventilator-Induced Lung Injury.
 146. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1914-1922. doi:10.1007/s00134-018-5375-6
 147. Louis B, Guérin C. Comparison of geometric and algebraic methods to determine mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):738-740. doi:10.1007/S00134-019-05521-4/FIGURES/1