

Extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R): von der Pathophysiologie zur klinischen Anwendung beim hyperkapnischen respiratorischen Versagen

Extracorporeal CO₂ Elimination (ECCO₂R) for Hypercapnic Respiratory Failure: From Pathophysiology to Clinical Application

Autoren

C. Karagiannidis^{1,2}, A. Philipp³, S. Strassmann¹, S. Schäfer¹, M. Merten¹, W. Windisch^{1,4}

Institute

- 1 ARDS und ECMO Zentrum Köln-Merheim, Lungenklinik, Abteilung Pneumologie, Intensiv- und Beatmungsmedizin, Köln
- 2 Professur für Extrakorporale Lungenersatzverfahren, Universität Witten/Herdecke, Witten
- 3 Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 4 Lehrstuhl für Pneumologie, Universität Witten/Herdecke, Witten

eingereicht 28.10.2016

akzeptiert nach Revision 21.12.2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124406>

Pneumologie 2017; 71: 215–220

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christian Karagiannidis, Leiter ARDS und ECMO Zentrum Köln-Merheim, Professur für extrakorporale Lungenersatzverfahren der Universität Witten/Herdecke, Abteilung Pneumologie, Intensiv- und Beatmungsmedizin
karagiannidisc@kliniken-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R) hat sich in den letzten Jahren zu einer Behandlungsalternative in der Therapie des schweren hyperkapnischen respiratorischen Versagens entwickelt. Prinzipiell stehen technisch pumpenlose arterio-venöse Systeme, die den natürlichen Druckgradienten zwischen der Arteria und Vena femoralis nutzen, sowie pumpengetriebene veno-venöse Systeme zur Verfügung. Aufgrund der besseren Regulationsmöglichkeiten und des insgesamt geringeren Nebenwirkungsprofils haben sich pumpengetriebene Systeme zunehmend durchgesetzt. Mit veno-venösen Systemen mit Blutflüssen bis 450 ml/min lassen sich etwa 60–80 ml CO₂/min entsprechend 20–30% der Gesamtproduktion unter

Ruhebedingungen eliminieren, während zur Beherrschung einer schweren respiratorischen Azidose mit einem pH-Wert um 7.1 Blutflüsse von etwa 1000 ml/min notwendig sind. Hiermit lassen sich etwa 50–60% des gesamten CO₂ eliminieren und auch schwere respiratorische Azidosen beherrschen. Relevante Nebenwirkungen liegen insbesondere in der Gerinnungsaktivierung und der damit verbundenen Blutungsneigung. Besonderes Augenmerk sollte diesbezüglich bei pumpengetriebenen Systemen auf einen Thrombozytenabfall, Hämolyse sowie die Bildung von Thrombosen gelegt werden. Aus klinischer Sicht stehen neben vielen kleinen Fallbeschreibungen zwei Case-control-Studien bei exazerbierter COPD zur Verfügung. In den Studien konnte die Intubation zwar häufig verhindert werden, allerdings mit einem signifikanten Nebenwirkungsprofil. Hier sind dringend randomisierte Studien notwendig, um das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer Intubationsvermeidung oder Verkürzung der Dauer der invasiven Beatmung durch extrakorporale Systeme gegeneinander abzuwägen.

ABSTRACT

Extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R) is becoming an increasingly established treatment option for patients with acute severe hypercapnic respiratory failure. Technically, pumpless arterio-venous systems using the natural arterio-venous pressure gradient and also pump-driven veno-venous systems are available. Here, veno-venous ECCO₂R has become the preferred technique, as settings for arterio-venous ECCO₂R are restricted and side effects are more common with arterio-venous ECCO₂R. Using veno-venous ECCO₂R with blood flow rates up to 450 ml/min 60 to 80 ml CO₂ can be removed per minute corresponding to 20 to 30% of the total amount of CO₂ production. However, in case of very severe hypercapnic respiratory failure with severe respiratory acidosis (pH 7.1 or less) blood flow rates of around 1000 ml/min are required for compensating severe respiratory acidosis corresponding to the elimination of 50 to 60% of the total amount of CO₂ production. Relevant side effects include the activation of blood coagulation and associated bleeding complications. Two recent case-control studies in severely exacerbated COPD patients could demonstrate that intubation rates can be reduced by the application of ECCO₂R, but this was associated with non-ignorable side effects. Therefore, randomized controlled trials are urgently needed to more precisely establish the risks and benefits of ECCO₂R when aimed at avoiding intubation.

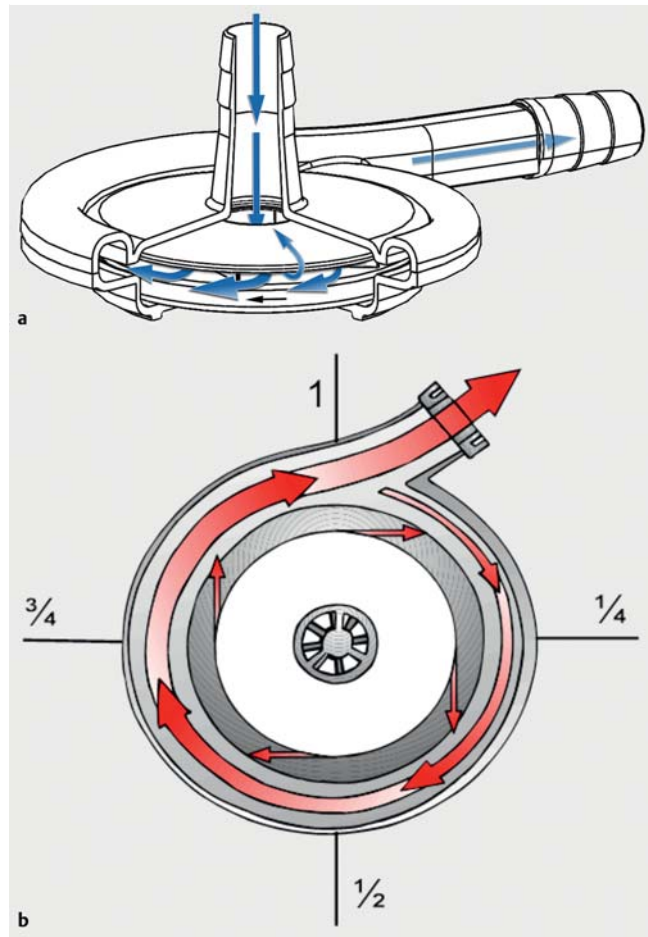
Einleitung

Die extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R=extracorporeal CO₂ removal) hat in den letzten Jahren in der Intensiv- und Notfallmedizin eine Renaissance erfahren, nachdem die Grundlagen bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts von T. Kolobow, L. Gattinoni und A. Pesenti entwickelt worden sind [1]. Mit der Einführung neuer Membranen mit deutlich geringerer Thrombogenität und der Beschichtung der Systeme mit Heparin oder Albumin hat sich die Zahl der Einsätze in den letzten zehn Jahren in Deutschland erheblich erhöht [2, 3]. Die vorliegende Übersichtsarbeit spannt einen Bogen von der Technik über die Pathophysiologie hin zu möglichen prognoseverbessernden Indikationen beim primär hyperkapnischen respiratorischen Versagen.

Technik der extrakorporalen CO₂-Elimination (ECCO₂R)

Aufgrund der weitaus höheren Diffusionskapazität des CO₂ im Vergleich zu O₂ und einer ausreichend hohen Anreicherung auch im arteriellen Blut sind prinzipiell unterschiedliche Techniken der extrakorporalen CO₂-Elimination möglich. Grundsätzlich unterscheidet man pumpenlose von pumpengetriebenen Systemen, sowie bei pumpengetriebenen solche mit niedrigen Blutflüssen analog zur Dialyse mit einer Rollerpumpe als Antrieb und solche mit höheren Flussraten und speziell entwickelten Zentrifugalpumpen.

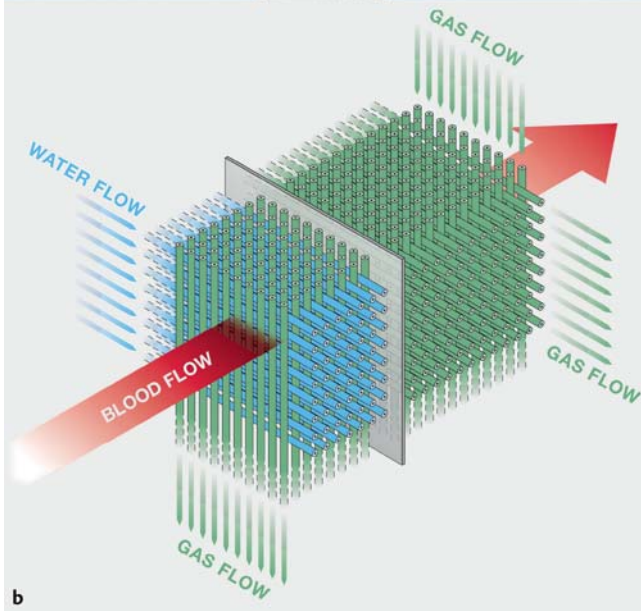
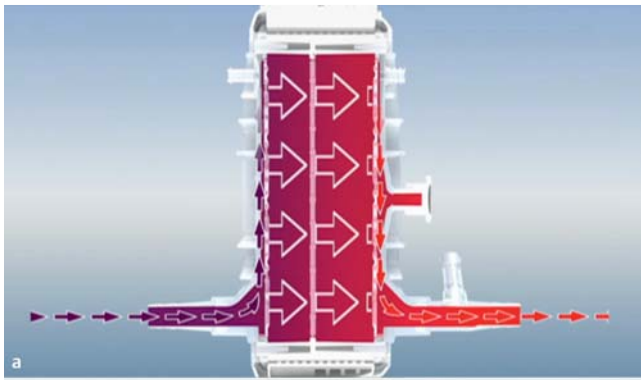
Pumpenlose Systeme befinden sich seit vielen Jahren in der klinischen Anwendung (Interventional Lung Assist (ILA), Novalung, Heilbronn) [2, 4, 5] und nutzen den natürlichen arteriovenösen Druckgradienten des Körpers. Der am besten kanülierbare Gradient, der die treibende Kraft des Systems darstellt, befindet sich zwischen Arteria und Vena femoralis, die auch in der Notfallsituation zugänglich sind. Dieser Druckgradient treibt das Blut ohne zusätzliche mechanische Hilfe durch einen Oxygenator mit einer Gesamtoberfläche von 1.2m², der effektiv CO₂ eliminieren kann [5]. Der große Vorteil des Systems besteht in der Schonung der Thrombozyten aufgrund der fehlenden Pumpe und damit pumpenassoziierten Komplikationen. Demgegenüber stehen vielfältige Nachteile, u. a. eine fehlende Regulationsmöglichkeit, die Notwendigkeit der Kanülierung der Arterie mit dem Risiko einer kritischen Minderperfusion des Beines und im Hinblick auf verschiedenste Lungenerkrankungen die unzureichende Oxygenierungsleistung. Weiterhin ist ein ausreichend hohes Herzzeitvolumen notwendig, da ein künstlicher Shunt zwischen arteriellem und venösem System erzeugt wird. Der Blutfluss wird in erster Linie durch den Durchmesser der arteriellen Kanüle (in der Regel 13–15 Fr.), den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) des Patienten und den Widerstand des Systems bestimmt. Mit den genannten Kanülen lassen sich mit modernen Low-Resistance Oxygenatoren Blutflüsse um 1.5L/min erzielen. Hiermit ist eine CO₂-Eliminationsrate von 50–60% möglich, während sich die Oxygenierung aufgrund der meist hohen Sauerstoffsättigung am Einlass nur um etwa 10% verbessert [5]. Die hohe Komplikationsrate der arte-



► **Abb. 1** Typischer schematischer Aufbau einer Zentrifugalpumpe mit Bluteinstrom und Auslass. Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung der Firma Maquet (Rastatt, Deutschland).

riellen Kanülierung und die gleichzeitig fehlenden Regulationsmöglichkeiten lassen das System zunehmend in den Hintergrund rücken [2].

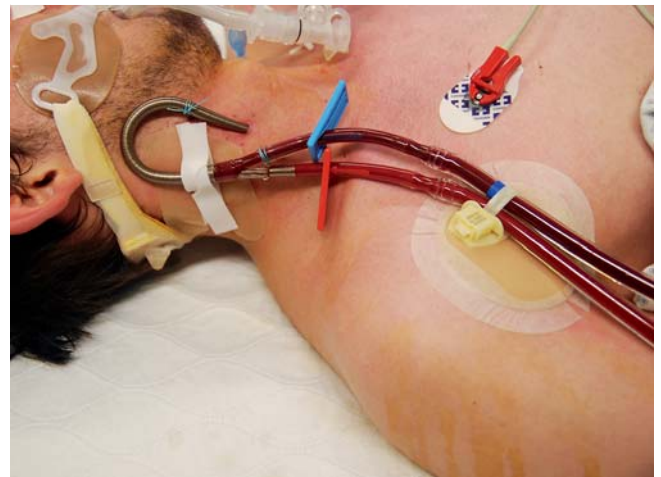
Heutzutage stehen aus technischer Sicht pumpengetriebene Systeme weit im Vordergrund, da sie deutlich mehr Regulationsmöglichkeiten aufweisen und primär venöses Blut verwenden, welches noch mehr CO₂ und weniger O₂ enthält als arterielles Blut. Aus der Historie heraus haben sich die Systeme einerseits aus Niedrig-Fluss-Bereichen der Dialyse und andererseits aus Hoch-Fluss-Bereichen der veno-venösen ECMO-Therapie entwickelt. Entsprechend werden die aus der Dialyse heraus entstandenen Systeme von Rollerpumpen angetrieben und verwenden korrespondierende Blutflüsse von 200 bis maximal 450 ml/min. Die aus der ECMO entstandenen Systeme hingegen weisen häufig Flussraten von 0.5 bis maximal 2.0L/min mittels einer Zentrifugalpumpe auf [6]. Zentrifugalpumpen sind durch ein magnetisches Feld angetrieben, in dem ein Pumpenteller in Rotation versetzt wird und das Blut dann über Kanäle weitergeleitet wird (► **Abb. 1**). Aus technischer Sicht sei angemerkt, dass Pumpen so konstruiert sind, dass sie für eine Umdrehungszahl und korrespondierenden Blutfluss konstruiert wurden, an dem das Bluttrauma am geringsten ist, und der Wirkungsgrad



► **Abb. 2** Typischer Aufbau eines Oxygenators (a) mit aneinandergelagerten Fasern und Kapillaren mit Blut- und Gasflussrichtung (b). Der Wasserfluss dient der Temperaturregulation der Patienten und kann sehr effektiv mittels einer Heizung bei 37 °C gehalten werden. Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung der Firma Maquet (Rastatt, Deutschland).

optimiert ist. Daher sind besonders hohe oder niedrige Flüsse je nach Pumpe nicht immer optimal für das Blut, insbesondere nicht für die korpuskulären Bestandteile. Gleiches gilt für alle anderen Komponenten des Systems und hier insbesondere auch für die Membran, die je nach Oberfläche bei sehr niedrigen Flüssen zum Teil extrem langsam durchströmt wird. Beides kann zu einem Clotting führen und letztendlich wahrscheinlich zu einem sekundären Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und den damit assoziierten Blutungskomplikationen.

Neben der Pumpe besteht das System aus einem Oxygenator, in dem Gasaustauschfasern in unterschiedlicher Zahl und damit Gesamtoberfläche aneinandergelagert sind (► **Abb. 2**). Prinzipiell bestehen die Membranen heute meist aus Polymethylpenten und werden von der Firma Membrana/3M in Wuppertal für viele ECMO-Systeme weltweit hergestellt. Je mehr Fasern aneinandergelagert werden, desto höher ist die Oberfläche und damit auch die CO₂-Eliminationskapazität, allerdings steigt der Widerstand des Oxygenators mit größerer Oberfläche



► **Abb. 3** Typische juguläre Kanülierung mit einer 15,5 Fr Doppelumenkanüle. Die Mobilität der Patienten bleibt in diesem Fall erhalten.

che und mehr aneinander gelagerten Fasern, d. h. Durchströmungsdistanz an. Auch hier besteht abhängig vom Design die Gefahr von Bereichen mit sehr niedrigen Flüssen, die prinzipiell die Gerinnungskaskade aktivieren können [7]. Die meisten Systeme sind zudem mit Heparin beschichtet, um die Oberfläche möglichst wenig thrombogen zu machen. Alternativ kann bei einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie bei bestimmten Herstellern eine Beschichtung mit Albumin oder Phosphatidylcholin angefordert werden.

Zur physikalischen CO₂-Elimination kann bei dem die Membran durchströmenden Gas ein Sauerstoffgemisch zwischen 21% und 100% gewählt werden. Druckluft ohne Sauerstoffzumischung ist in der CO₂-Elimination ähnlich effizient (eigene unpublizierte tierexperimentelle Daten), nimmt dem System aber die Möglichkeit einer zusätzlichen Oxygenierung. Die Oxygenierungsleistung ist im Einzelfall mit zunehmender Flussrate durchaus relevant, wenn auch nicht mit einer High-Flow ECMO mit 4–5 L Blutfluss/min zu vergleichen.

Die venöse Kanülierung bei extrakorporaler CO₂-Elimination kann durch eine juguläre oder femorale Doppellumenkanüle in einer Größe zwischen 20 und 23–24 Fr erfolgen. Hiermit können in der Regel Blutflüsse um 1000 ml/min generiert werden, ohne dass Ansaug- und Rückgabedruck zu hoch werden (wahrscheinlich Steigerung des Bluttraumas bei hohem negativem Sog oder positiven Drücken). Für geringere Blutflüsse kommen auch kleinere Kanülen in Betracht (► **Abb. 3**), deren Implantationsrisiko noch geringer ausfällt. Ein gewöhnlicher Hämodialysekatheter mit 11,5 oder 13,5 Fr kann zwar Blutflüsse bis 300 ml/min generieren, weist jedoch eine relativ hohe Rezirkulationsrate auf [8], und vermindert damit die Effizienz des Systems. Als Alternative zu einer Doppellumenkanüle kommen auch zwei kleine einlumige Kanülen in Betracht, deren Implantationsrisiko zwar nochmals geringer ist, aber meist eine femoro-femorale oder jugulo-femorale Kanülierung erfordert, und damit die Mobilisierbarkeit einschränkt.

Pathophysiologie der extrakorporalen CO₂-Elimination (ECCO₂R)

Vor der Initiierung einer extrakorporalen CO₂-Elimination steht zum einen die Abschätzung oder Messung der CO₂ Produktion des Patienten (im Mittel etwa 250 ml/min bei intensivstationären Patienten unter Ruhebedingungen [9]) und zum anderen das therapeutische Ziel. Prinzipiell ist die CO₂-Elimination abhängig von Blut- und Gasfluss [10]. Mit besonders niedrigen Flussraten im Bereich von 200–450 ml/min ist es möglich, im Schnitt etwa 60–80 ml CO₂/min zu entfernen, was etwa 20–30% der durchschnittlichen CO₂-Produktion entspricht [11, 12], mit Blutflüssen um 1000 ml/min können bereits bis zu 150 ml CO₂/min, entsprechend 50–60% der Produktion entfernt werden [8]. Was bedeutet dies für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen mit hyperkapnischem respiratorischen Versagen?

Im Rahmen einer akuten Exazerbation der COPD hat sich die nichtinvasive Beatmung (NIV = noninvasive ventilation) zur Therapie der ersten Wahl entwickelt, sofern eine respiratorische Azidose mit einem pH-Wert zwischen 7.20 (7.1 je nach Setting) und 7.35 vorliegt [13, 14]. Eine schwere respiratorische Azidose oder eine fehlende Stabilisierung unter NIV erfordern im Falle einer günstigen Prognose des Patienten eine Intubation. Um besonders hohe PaCO₂-Werte mit korrespondierenden pH-Werten zwischen 7.05 und 7.15 in physiologische Bereiche über 7.35 anzuheben, sind Blutflüsse von 750–1000 ml/min notwendig [8], sofern sich an der Überblähung der Lunge oder der Beatmungseinstellung nichts ändert. Zumindest aus pathophysiologischen Überlegungen heraus wäre es denkbar, dass auch niedrigere Flüsse mit einer geringeren CO₂-Elimination effektiv sein können, aber nur wenn die Lunge unter extrakorporaler CO₂-Elimination durch niedrigere Atemfrequenzen und längere Expirationszeit effektiv entbläht [15]. Da die Steigerung der alveolären Ventilation eine nicht immer zu erreichende Voraussetzung darstellt, plädieren die Autoren für tendenziell höhere Blutflüsse. Neben der Verbesserung des Gasaustauschs kann ein in der Exazerbation signifikant erhöhter pulmonaler Druck durch die CO₂-Elimination durch die damit verbundene Vasodilatation der Lungengefäße zu einer Entlastung des rechten Ventrikels beitragen [16]. Diese unselektive Vasodilatation des Lungenstrombettes kann im Einzelfall bei inhomogenem Lungenemphysem oder ungünstigem Ventilations-/Perfusionsverhältnis zu einer Vasodilatation auch schlecht ventilierter Areale führen, und damit durch eine Zunahme des Shunts zu einer manchmal zu beobachtenden Verschlechterung der Oxygenierung beitragen. Auch hier sind höhere Blutflüsse sinnvoller, da mit steigendem Fluss schrittweise auch eine Oxygenierungsleistung des extrakorporalen Systems hinzutritt, wenn auch nicht vergleichbar mit Hochfluss-Systemen.

Klinische Anwendung der extrakorporalen CO₂-Elimination (ECCO₂R) und ihre Komplikationen

Die ECCO₂R ist eine in vielen Zentren etablierte Rescuemaßnahme für Patienten mit einer anderweitig nicht beherrschbaren schwersten respiratorischen Azidose, sofern die Patienten eine entsprechende Lebenszeitprognose haben, d.h. Obstruktion und Überblähung zumindest teilreversibel sind. Dies sind allerdings nur wenige Fälle pro Jahr und in der Regel schwerste Asthmatiker, die eine Reversibilität der Obstruktion bei einem near-fatal Asthma aufweisen [17] und aus der Erfahrung der Autoren eine besonders sinnvolle Indikation darstellen. Eine mit invasiver Beatmung nicht beherrschbare schwerste respiratorische Azidose bei Lungenemphysem und irreversibler Obstruktion stellt hingegen in der Regel eine nur eingeschränkt sinnvolle Indikation dar, sofern nicht eine Lungentransplantation in Betracht kommt. Häufig präsentieren sich in dieser Gruppe Patienten mit einem als eher terminal zu wertenden hyperkapnischen respiratorischen Versagen.

Eine mögliche und sinnvolle Indikation für extrakorporale Systeme könnten akute Exazerbationen der COPD sein, die bei primärem NIV-Versagen einer invasiven Beatmung bedürfen, aber zumindest eine behandelbare Teilursache wie eine Infektion aufweisen. Auch wenn die Datenlage bisher eher gering ist, liegen mittlerweile zwei prospektive Case-control-Studien [15, 18] sowie Metaanalysen [19] mit bisher kleinen Fallzahlen vor. In der vielleicht bisher methodisch besten Arbeit zu dem Thema haben S. Braune und S. Kluge in der ECLAIR-Studie [18] versucht, die Intubation bei akuter Exazerbation der COPD zu vermeiden. Die Rationale der Intubationsvermeidung liegt in der Vermeidung der mit der invasiven Beatmung assoziierten Komplikationen wie vermehrten Infektionen [20] oder der teils schweren Critical-Illness Polyneuro-/myopathie mit entsprechender muskulärer Dekonditionierung und eingeschränkter Langzeitprognose [21]. Bei 25 Patienten konnte in der ECLAIR-Studie nur in 56% der Fälle eine Intubation trotz venovenöser (vv)-ECCO₂R mit einem durchschnittlichen Blutfluss von 1.3 L/min verhindert werden. Ursächlich kamen eine zusätzlich bestehende Hypoxämie sowie relevante Komplikationen wie schwerere Blutung (36% der Fälle) in Betracht. Auch die 90-Tage-Mortalität bewegte sich in einem von der invasiven Beatmung bekannten Bereich von etwa 30% [22], und stellte in dem Case-control-Design bei der kleinen Fallzahl keinen signifikanten Vorteil dar. In einer zweiten Case-control-Studie wurden „patients at risk“ für ein NIV-Versagen mit einem extrakorporalen CO₂-Eliminationssystem für durchschnittlich 29 Stunden behandelt [15]. Bei einem Blutfluss von 255 ml/min wurden nur 3 von 25 Patienten intubationspflichtig, während in der historischen Kontrollgruppe etwa 33% zu erwarten waren. Auch in dieser Studie zeigten sich signifikante Komplikationen der Therapie, prädominierend die Blutung und auch eine Perforation eines Gefäßes. Sklar et al. [19] kamen in einer Metaanalyse vor Publikation der ECLAIR-Studie zu dem Schluss, dass ECCO₂R die Intubation in 93% der Fälle bei insgesamt 70 Patienten verhindern konnte, allerdings in 11 Fällen schwere und in 30 Fällen

leichte Komplikationen auftraten. Auch aus der Erfahrung der Autoren sind Blutungskomplikationen prädominierend und können den möglichen Benefit der Therapie konterkarieren. Besonders hoch kann die Komplikationsrate postoperativ sein, häufig auch erst mehrere Tage nach dem operativen Eingriff mit einem beginnenden Fibrinogenabfall. Welchen Stellenwert darf man der ECCO₂R bei der Exazerbation der COPD Ende 2016 zurechnen?

Die Technologie bietet ein unbestrittenes Potenzial, die Intubation und vor allem auch Langzeitbeatmungen zu vermeiden, allerdings muss die relevante Komplikationsrate gegen den möglichen Vorteil abgewogen werden. Wir brauchen hier mehr als dringend prospektiv randomisierte Studien, welche in größerer Fallzahl dieser Frage nachgehen. Nach Ansicht der Autoren kommt hier insbesondere dem Fachgebiet der Pneumologie und Intensivmedizin eine besondere Bedeutung in der sinnvollen Definition möglicher Kandidaten zu. Erste randomisierte Studien aus England (NCT02086084) und Frankreich sind diesbezüglich auf dem Weg.

ECCO₂R 2025?

Die Langzeitvision der extrakorporalen CO₂-Elimination ist auch eine dauerhafte Lungenunterstützung, welche präterminal hyperkapnischen Patienten eine ausreichende Mobilität im Alltag ermöglichen soll. Nach Ansicht der Autoren ist diese Vision in den nächsten 5–10 Jahren realisierbar, sofern sich die Technik in Hinblick auf die Clottingneigung und Blutungskomplikationen deutlich verbessert. Vielleicht sind ein tragbarer und in eine Weste integrierter Oxygenator mit zugehöriger Pumpe und entsprechend optimierten Flussprofil sowie verbesserter Biokompatibilität eine langfristige Möglichkeit, insbesondere für jüngere Patienten mit einer weit fortgeschrittenen COPD, ein mobilitätserhaltendes und unabhängiges Leben zu führen, wie es heute beim Herzersatz zunehmend Einzug in den Alltag erhält. Mehrere Arbeitsgruppen stehen weltweit an einem vielversprechenden Entwicklungsbeginn einer dauerhaften Lungenunterstützung (persönliche Kommunikation). Vielleicht können solche Lungenunterstützungssysteme eines Tages eine heute kaum zu realisierende Transplantation in diesem speziellen Patientengut ersetzen. Die Autoren blicken hier optimistisch in eine spannende Zukunft der Pneumologie und Thoraxchirurgie.

Interessenkonflikt

C. Karagiannidis und W. Windisch erhielten Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung der Firma Maquet. Zudem besteht eine freie Forschungsförderung für die Klinik durch die Firma Maquet für die extrakorporale CO₂-Elimination und Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA). S. Strassmann und A. Philipp erhielten eine Reisekostenunterstützung der Firma Maquet. M. Merten und S. Schäfer geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

- [1] Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA et al. Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology* 1977; 46: 138–141
- [2] Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42: 889–896
- [3] Karagiannidis C, Windisch W. [Epidemiology and mortality of extracorporeal life support in Germany between 2007 and 2014]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016; 111: 556–559
- [4] Zimmermann M, Bein T, Arlt M et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 2009; 13: R10
- [5] Muller T, Lubnow M, Philipp A et al. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J* 2009; 33: 551–558
- [6] Abrams D, Roncon-Albuquerque R Jr, Brodie D. What's new in extracorporeal carbon dioxide removal for COPD? *Intensive Care Med* 2015; 41: 906–908
- [7] Gartner MJ, Wilhelm CR, Gage KL et al. Modeling flow effects on thrombotic deposition in a membrane oxygenator. *Artificial organs* 2000; 24: 29–36
- [8] Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS et al. Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. *Crit Care* 2014; 18: R124
- [9] Kiiski R, Takala J. Hypermetabolism and efficiency of CO₂ removal in acute respiratory failure. *Chest* 1994; 105: 1198–1203
- [10] Lehle K, Philipp A, Hiller KA et al. Efficiency of gas transfer in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 317 cases with four different ECMO systems. *Intensive care medicine* 2014; 40: 1870–1877
- [11] Burki NK, Mani RK, Herth FJ et al. A novel extracorporeal CO₂ removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 2013; 143: 678–686
- [12] Wearden PD, Federspiel WJ, Morley SW et al. Respiratory dialysis with an active-mixing extracorporeal carbon dioxide removal system in a chronic sheep study. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1705–1711
- [13] Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185
- [14] Westhoff M, Schonhofer B, Neumann P et al. [Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure]. *Pneumologie* 2015; 69: 719–756
- [15] Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med* 2015; 43: 120–127
- [16] Karagiannidis C, Strassmann S, Philipp A et al. Venovenous extracorporeal CO₂ removal improves pulmonary hypertension in acute exacerbation of severe COPD. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1509–1510
- [17] Brenner K, Abrams DC, Agerstrand CL et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion* 2014; 29: 26–28
- [18] Braune S, Sieweke A, Brettner F et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1437–1444

- [19] Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM et al. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1752–1762
- [20] Girou E, Schortgen F, Delclaux C et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361–2367
- [21] Herridge MS, Moss M, Hough CL et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 2016; 42: 725–738
- [22] Chandra D, Stamm JA, Taylor B et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 152–159