

OBSTRÜKTİF HASTALIKLARDA ECCO2R'NİN YERİ

6. BÖLÜM

Dr. Burçin HALAÇLI, Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY

Hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden akciğer hastalıkları ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. En sık görülen formu olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada ölümlerin en sık dördüncü nedenidir. Hiperkapnik solunum yetmezliği ile seyreden KOAH alevlenme süreçleri hastaların prognozunu kötüleştirir¹. Bu hastaların standart tedavilerinde non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanılmaktadır. Fakat bu hastaların %26-54'ünde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı doğmaktadır. IMV'un getirdiği potansiyel volüm, basınç ve biyotravmaların katkısıyla bu hastalarda yaşam beklentisi %31-76 oranında değişmektedir². Bu nedenle bu hastalarda sürecin korunması ve tedavi edilmesi amacıyla bazı teknikler geliştirilmiştir. Bu noktada ilk olarak 1979 yılında ağır akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olan akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile giden bir hastada ekstrakorporeal karbondioksit geri alım (ECCO₂R) olarak adlandırılan ve vücut dışına alınan kandan gaz değiştirici filtre yardımı ile karbon dioksitin (CO₂) temizlenmesi mantığı ile çalışan yapay solunum destek cihazı kullanılmıştır³. Son iki dekatta ise teknolojik gelişmelerin sayesinde kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.

6.1 Patofizyoloji

Hava yollarının daralması ile hava yolu direnci artar, devam eden süreçte hava hapsi gelişerek akciğer kompliansı bozulur. Sonuçta intrensik pozitif ekspiratuar sonu basınç (iPEEP) gelişir. Bunu kompanse etmek için oluşturulan tidal volüm (TV) azalır, solunum yüzeyelleşir ve solunum sayısı (SS) artar. Bunun bedeli hiperkapni gelişmesidir. Bu noktada NIMV desteği ile dakika ventilasyonu (TV X SS) artırılarak hiperkapni sorunu çözülebilir. Fakat respiratuar mekaniklerin daha da bozulmasıyla solunum kas yorgunluğu gelişir ve takibinde hiperkapnik asidoz ile akut solunum yetmezliği görülür⁴. Aynı zamanda hiperkapni pulmoner vazokonstriksiyonun artmasına yol açar, sağ ventrikül afterloadu artar ve miyokardiyal kontraktilite azalır. Ayrıca CO₂'in artması serebral kan akımını artırarak intrakraniyel basıncı da yükseltir. Sonuçta vakaların ortalama %40'ında NIMV'dan IMV'na geçmek zorunda kalınır⁵. IMV tedavisi altında CO₂'de azalma sağlanamaması durumunda CO₂ eliminasyonu için başka yöntemlerin kullanılmasını gerekli kılar. Bu noktada ECCO₂R kullanılmasının amacı CO₂ atılımı kinetiğini desteklemektir. Fizyolojik şartlarda dakika ventilasyonu CO₂ üretimi (VO₂) ile dengelenir. Arteriyel kandaki parsiyel CO₂ basıncı (PaCO₂) VO₂ ile direkt orantılı iken alveolar ventilasyon ile ters orantılıdır. Bu şartlarda CO₂'in ekstrakorporeal olarak çıkarılması dakika ventilasyonunu sağlamak için gerekli inspiratuar kas eforunu azaltabilir,

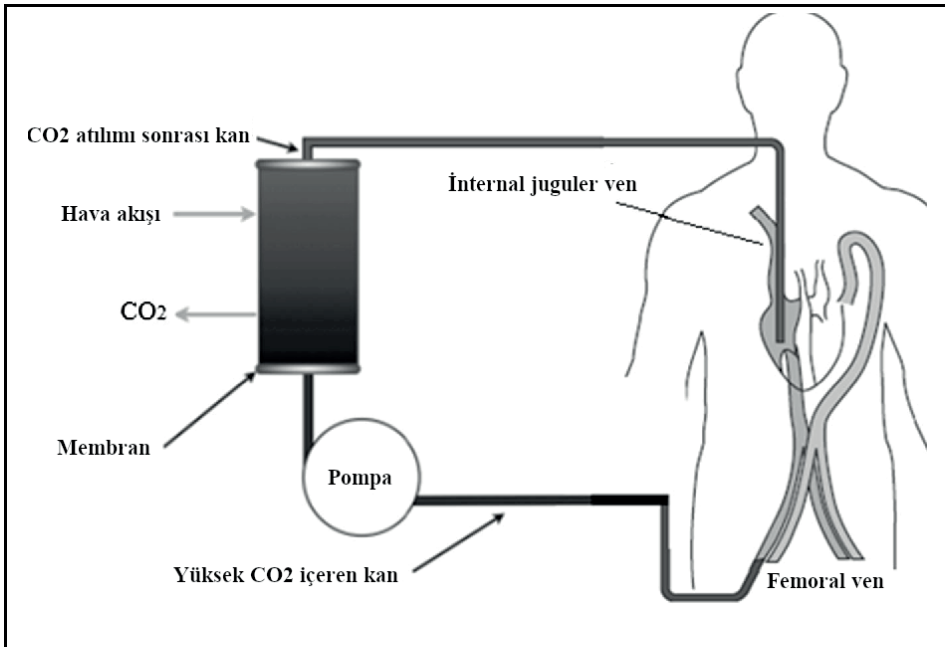
akut hiperkapni ve ciddi respiratuar asidozu düzeltebilir ve CO_2 'in akciğer yolu ile atılımı için gerekli dakika ventilasyonu ihtiyacını azaltabilir⁴. Böylelikle ekspiryum için gerekli süre uzamasıyla dinamik hiperinflasyon azalır, kısır döngü kırılır; bu da CO_2 eliminasyonunu hızlandırır. Solunum işinin azalması solunum kaslarının hücre içi asidozunun da düzelmesini sağlar. pH'daki düzelme 1 ile 24 saat arasında devam ederken, PaCO_2 ve solunum sayısı 1. saatten sonra değişmez. Hiperkapninin düzeltilmesiyle sağ kalp afterload azalması da sağlanarak pulmoner hipertansiyon gelişimi de önlenmiş olur⁶.

6.2 ECCO₂R Prensipieri

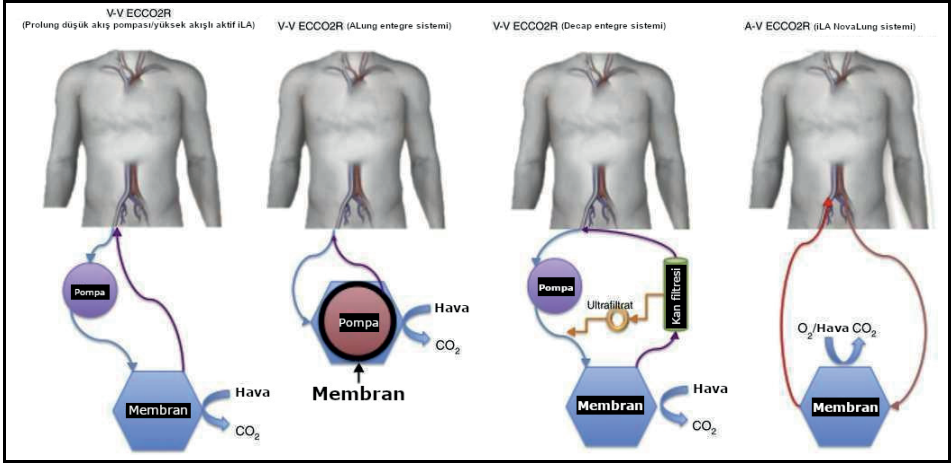
ECCO₂R düşük kan akımıyla (0.3-1.0 L/dk) kan oksijenasyonuna anlamlı bir etkinin olmadığı ekstrakorporeal venö-venöz veya arterio-venöz devre ile dekarboksilasyonun sağlandığı bir solunum destek tekniğidir. Oksijenden farklı olarak kandaki CO_2 çözünürlüğü çok yüksektir (1 L kanda yaklaşık 500 mL CO_2 bulunur). Bu hastalarda dakikada 200-250 mL CO_2 üretildiği düşünülürse, 500 mL/dk kan akımı ile bile teorik olarak tüm vücut CO_2 üretimi elimine edilebilir. Fakat teknik bazı sorunlardan dolayı <1 L/dk akımlarda ancak %30 klirens sağlanabilir⁶.

ECCO₂R ekipmanı santral vene (VVCO₂R sistem) veya artere (AVCO₂R sistem) yerleştirilen drenaj kanülünü, yapay akciğeri, sentrifugal pompayı ve venöz sisteme dönen kanülü içerir

(Şekil 1). Pompasız cihazlar sadece AV konfigürasyonu için kullanılabilir. Yeterli kan akımının garanti edilmesi için ortalama arteriyel basıncı ≥ 70 mm Hg, arteriovenöz basınç grad-



Şekil 1: ECCO2R Cihazları



Şekil 2: Farklı ECCO2R mekanizmaları ile çalışan cihazlar (Novalung iLA (GmbH, Hechingen, Germany), Novalung iLA Active (GmbH, Hechingen, Germany), DECAP (Hemodec, Salerno, Italy) ve Hemolung (Alung Technologies, Pittsburgh, PA))

yenti ≥ 60 mmHg ve kardiyak indeks ise > 3 L/dk/m² olmalıdır. Hemodinamik instabilite ve/veya kalp yetmezliği durumunda kullanılamazlar⁷. AVCO₂R için literatürde kullanılan kateterler arter için 13-15 F, ven için ise 13-17 F arasında değişmekle birlikte girişim için sıklıkla femoral arter ve ven kullanılır. VVCO₂R için ise sıklıkla tekli kanül olarak 12 F kateter kullanılırken, double lümen kanül olarak 14-23 F kateterler kullanılır ve juguler ya da femoral ven girişim bölgeleridir. Literatüre göre kullanılan kan akımı 177 mL/dk-1.7 L/dk arasında değişmektedir⁸. Güncel kullanılan cihazlar Novalung iLA (GmbH, Hechingen, Germany), Novalung iLA Active (GmbH, Hechingen, Germany), DECAP (Hemodec, Salerno, Italy) ve Hemolung (Alung Technologies, Pittsburgh, PA)'dır⁹ (Şekil 2).

6.3 Klinik Kullanım

ECCO₂R dört farklı klinik durumda tedavi gerekliliğine göre kullanılabilir. Bunlar NIMV başarısızlığı riski bulunan hastalarda önleme amaçlı, NIMV başarısız olmuş hastalarda IMV uygulamasını önlemek amaçlı, IMV'da weaning amaçlı ve bunların kombinasyonu şeklinde ve akciğer nakli gibi uzun dönem tedavilere köprü amacıyla kullanılması şeklinde sınıflandırılabilir.

Burki ve arkadaşlarının¹⁰ 2013 yılında Hemolung sistemi olan VVCO₂R cihazı kullanarak 20 hasta ile yaptığı çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. İlk grupta NIMV uygulanan ve başarısızlık ihtimali yüksek hastalar, ikinci grupta NIMV'dan zor weaning yapılan hastalar, üçüncü grupta ise IMV uygulanan ve weaning için en az iki girişim yapılmış hastalar yer almaktadır. Buna göre ilk grupta bütün hastalar için IMV kullanımı önlenmiş, ikinci gruptaki hastaların tamamı NIMV'dan ayrılabilmişken, üçüncü gruptaki hastaların %50'si mekanik ventilasyondan ayrılabilmiş, geri kalanların yarısında ise ventilatör ayarları düşülebilmştir. IMV'dan ayrılamayan hastaların tamamı 2 haftadan daha fazla ventilatörde

izlenmiş olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle erken ECCO₂R uygulanması başarı ihtimalini arttırabileceği düşünülmektedir.

2012 yılında Kluge ve arkadaşlarının¹¹ 21 hasta ve eşleştirilmiş kontrol ile AVCO₂R cihazının güvenilirliğini ve etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığı başka bir çalışmada IMV uygulanması engellenmeye çalışılmıştır. Buna göre deneysel kolda sadece 2 hastada IMV uygulanırken, kontrol grubunun tamamında IMV uygulanmıştır. Deneysel grupta yoğun bakım yatış süresi kısa iken, 28 günlük ve 6 ay mortalite aynı bulunmuştur. Benzer amaçla yapılan diğer bir çalışmada VVCO₂R cihazı kullanılarak NIMV ile birlikte ECCO₂R (n=25) kullanılmıştır¹². Kontrol grubu olarak sadece NIMV kullanılan 21 hasta seçilmiştir. ECCO₂R grubunda entübasyon %75 oranında önlenirken hastane mortalitesi anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Diğer grupta NIMV başarısızlığı %33 tespit edilmiştir. Buna karşın ECCO₂R grubunda yan etkiler %52 gibi yüksek oranda görülmüştür. Bu nedenle ECCO₂R'in NIMV başarısız olan hasta grubu için saklanması gerektiği vurgulanmıştır.

IMV'dan ayırma amacıyla ilk olarak 2007 yılında hayatı tehdit eden astım tanısı olan iki hastada pompasız ECCO₂R cihazı kullanılmış. Hiperkapni ve ciddi asidoz düzeltilirken başarılı şekilde weaning sağlanmış¹³. 2009 yılında ise modern VVCO₂R cihazı kullanılarak bir KOAH hastası mekanik ventilatörden ayrılabilmiş¹⁴. Beş KOAH hastasından oluşan başka bir vaka serisinde ise ilk 24 saatte weaning başarılabilmiş, 48 saat içinde ECCO₂R ile hasta mobilizasyonları sağlanabilmiş¹⁵.

6.4 Yönetim

Tedavide hedef, hastaların CO₂ değerlerinden çok pH değerleri olmalıdır. Çünkü sıklıkla obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kronik CO₂ yüksekliği bulunur. Normal şartlarda, metabolik bir sorun yoksa sweep (süpürücü) gaz akımı pH'ı normal değerlerde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Bununla birlikte, kronik hiperkapnik ve kompensatuar metabolik alkalozu olan ve nakil adayı olan hastalarda alkalozun geri dönmesine izin vermek amacıyla pH rölatif alkalotik değerlerde (7.41-7.45) tutacak şekilde sweep gaz akımı ayarlanmalıdır. ECCO₂R ile dakika ventilasyonu azalmasıyla alveolar kollaps riski artması nedeniyle minimum hava yolu basıncı olacak şekilde mekanik ventilatör parametreleri ayarlanmalıdır. Kollaps nedeniyle hipoksinin derinleşebilmesi nedeniyle FiO₂'nin artırılması gerekebilir¹⁵. Düşük kan akımları nedeniyle tromboz riskinin azaltılması amacıyla, aktive parsiyel tromboplastin zamanı bazale göre 1.5-2.3 kat olacak şekilde antikoagülasyon uygulanmalıdır.

Hastaların ECCO₂R'dan ayrılması açısından değerlendirilmesi altta yatan sürecin düzelmesiyle birlikte değerlendirilmelidir. IMV ile solutulan hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon prensipleri çerçevesinde ayarlamalar yapılmalı pH değerine göre sweep gaz akımı düşürülmelidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda hastanın kan gazı dışında solunum işi de gözlemlenerek sweep gaz akımı giderek düşürülmelidir. Özellikle KOAH alevlenme nedeniyle ECCO₂R uygulanan hastalarda ayırma sürecinde yeniden dinamik hiperinflasyon ve solunum işinin artması açısından yakın takip yapılmalıdır⁸.

6.5 Komplikasyonlar

ECCO2R uygulamasında mekanik olaylara, devre yerleştirmeye bağlı ve hasta ilişkili komplikasyonlar görülebilir. Mekanik sebeplere ve kateter yerleştirilmesine bağlı olarak pompada, membranda, gaz değiştiricide fonksiyon bozukluğu veya yetersizliği, pıhtı gelişmesi veya hava embolisi, kanül bölgesinde kanama, malpozisyon, kanül yerinin bozulması ve kink yapması, vasküler oklüzyon olması, tromboz, uzuvda iskemi, hematoma veya anevrizma ya da psödoanevrizma görülebilir. Hastaya bağlı olarak ta hipokseminin kötüleşmesi, antikoagülasyon ilişkili kanama, hemoliz, heparine bağlı trombositopeni, kazanılmış von Willebrand sendromu ve faktör 13 eksikliği görülebilir⁷.

Vaka çalışmalarına göre, majör komplikasyon görülme sıklığı %10-44 arasında değişmektedir¹⁶. On çalışmanın dahil edildiği ve toplam 86 hastadan oluşan sistematik bir analizde, hastaların %47'sinde bir yan etki görülmüştür. Majör komplikasyonlar (11 major komplikasyon görülmüştür), ölüm veya tedavi edilmediği zaman hayati tehdit eden bir durumun olması, direk cihaza bağlı olarak ≥ 2 unite kan transfüzyonu veya açık cerrahi girişim ihtiyacı olması olarak tanımlanmıştır. Otuz minör komplikasyon görülen bu çalışmada, minör komplikasyon < 2 unite kan transfüzyonu ihtiyacı gerektiren kanama, klinik bir soruna yol açmayan 90×10^9 /L bulan geçici trombositopeni olarak tanımlanmıştır. Majör komplikasyon gözlenen hastaların %73'ünde, klinik olarak anlamlı kanama epizodları görülmüştür¹⁷. Dolayısıyla kanama bu hasta grubunda uygulanan ECCO2R tedavisinin en sık komplikasyonudur. Düşük kan akımının kullanılmasının en büyük avantajı küçük kateterlerin kullanılmasıdır. Fakat bu durumda pıhtılaşma riski artmaktadır. Bu nedenle tamamen antikoagülasyon ihtiyacı olmaktadır. Devre pıhtılaşması çalışmalara göre hastaların %24-27'sinde görülmüştür^{12, 18}. Yüksek kan akımı kullanılması pıhtılaşma sorunlarını minimize ederken hemorajik komplikasyonları artırır.

Diğer nadir görülen durumlardan biri de hipoksinin derinleşmesidir. Bunun nedeni hiperkapnin düzelmesiyle pulmoner vazodilatasyon ile birlikte fizyolojik hipoksik vazokonstriksiyonun ortadan kalkmasıyla pulmoner şant fraksiyonunun artmasıdır. Aynı zamanda tidal volümün azalmasıyla atelektezi riski özellikle spontan solunum sırasında artar. Bu hastalarda oluşan bu hipoksi oksijen destek tedavisi ile kolay bir şekilde düzeltilebilir⁶.

6.6 Maliyet

ECCO₂R giderek artan oranda kullanılsa da, bu kompleks ve ileri teknolojik tedavinin ekonomik etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Bu konuda literatürdeki tek çalışma, kronik solunum yetmezliği üzerine akut sorun olan hastalarda NIMV başarısızlığı nedeniyle konvansiyonel IMV uygulananlar ile AVCO₂R uygulanmasıyla IMV önlenmesi planlanan hastaların maliyet etkinliğinin karşılaştırılması hakkındadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tüm hastane masrafları açısından bir fark bulunmamıştır. AVCO₂R kolunda ortalama 7712 euro ek masraf çıkmıştır. Fakat çalışma kolunda olan hastaların hastane yatış süreleri kısa olmasıyla nedeniyle genel hastane masraflarının benzer olduğu saptanmıştır. KOAH hastalarının incelendiği alt grup çalışmasında ise AVCO₂R grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde (19610 vs 46552 euro) maliyet düşük bulunmuştur¹⁹.

6.7 Gelecek

Güncel teknolojiler, minimal invaziv cihazların gelişimi üzerine yoğunlaşmıştır. CO₂ geri alımının artırılması amacıyla bikarbonattan yoksun diyalizatlar kullanılarak solunumsal diyaliz yapılan hayvan çalışmaları vardır. Fakat bu uygulama asit-baz bozukluğu yapabileceğinden, hemolizi arttırabileceğinden, kardiyak aritmilere ve mikronutrient kaybına yol açabileceğinden dolayı klinik olarak pratik olmayan bir yöntem olarak görülmektedir²⁰. Ayrıca çalışmalarda kullanılan diğer yöntemler, ECCO₂R ile sürekli renal replasman tedavilerinin kombine edilmesi, laktik asit ile kanın asidifiye edilmesi, membrana karbonik anhidraz eklenmesi ve respiratuar elektrodiyaliz (R-ED) teknikleridir²¹. Karbonik anhidraz ile kaplanmış biyokatalitik poli-metil-penten hollow fiber membran ile kombine edilmiş asidik sweep gaz sinerjistik etki ile CO₂ geri alınması iki katına çıkartılabilir. Karbonik anhidraz ile bikarbonattan CO₂'e dönüşüm hızlandırılarak CO₂ geri alınmasının hızlandırılabilceği düşünülmektedir. Böylelikle tedavi süresinin kısaltılabileceği öngörülmüştür²². R-ED tekniğinde ise selektif olarak pH ve elektrolit konsantrasyonlarını modüle edilmek istenmektedir. Bu devre hemofilter, membran akciğer ve elektrodiyaliz ünitesinden oluşur. Kana elektrik akımı uygulanmasıyla klor ile bikarbonat değişimini ve PCO₂'yi artırır ve membran akciğerden CO₂ geri alımını genişletir²³. Bahsedilen bu yeni yöntemlerle ECCO₂R'un fizyolojik avantajları geliştirilmeye çalışılmıştır. Fakat klinik kullanım açısından bu yeni yöntemlerin güvenilirliklerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KOAH hastaları izlemleri sürecinde giderek semptomatik hale gelirler ve kronik CO₂ retansiyonu ve pulmoner hipertansiyon ile son dönem akciğer yetmezliğine ilerlerler. Bu hastalar için akciğer transplantasyonu uzun dönem tedavi seçeneği olsa da sıklıkla komorbiditeler ve yaş nedeniyle nakil için aday olamamaktadırlar. ECCO₂R ile dispne semptomlarının giderilmesi, pulmoner hipertansiyonun geriletilmesi ve rehabilitasyona ve egzersize izin vermesiyle giyilebilir yarı-kalıcı ECCO₂R cihazlarının geliştirilmesiyle ileride bu hasta grubu için ECCO₂R'un palyatif amaçla da kullanılabileceği düşünülmektedir²⁴.

6.8 Sonuç

Mevcut çalışmalar ve kanıtlar eşliğinde ECCO₂R'un obstrüktif hastalıklar için kullanılmasının risk-fayda dengesi açısından net bir sonuca varılamadığı gözükmemektedir. Bunun için yüksek kalitede, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada ECCO₂R'dan fayda sağlanması için uygun hasta seçiminin, uygun zamanda kullanılması gerekliliği gözükmemektedir. Entübasyonu engellemek amacıyla ECCO₂R'un çok erken uygulanması komplikasyon gelişimini arttırmaktadır. Aynı zamanda geç kullanılması da entübasyonun önlenmesini mümkün kılmamaktadır⁴.

İpuçları

- ❖ Obstrüktif akciğer hastalıklarının takibinde NIMV temel tedavi yöntemlerinin başında gelir.
- ❖ IMV'ya geçilmesi gerektiğinde mortalite giderek artmaktadır.
- ❖ Bu nedenle bu hastaların IMV'na geçişinin önlenmesi çok kritiktir.
- ❖ Hiperkapnik solunum yetmezliğinin pulmoner ve ekstra pulmoner etkileri bulunmaktadır.
- ❖ Bu noktada ECCO2R kullanılmasının temel mantığı CO₂ atılımını desteklemesidir.
- ❖ Oksijenasyon üzerine bir etkisi yoktur.
- ❖ VVCO2R VE AVCO2R olmak üzere iki yöntemle uygulanabilir.
- ❖ Pompasız cihazlar sadece AV konfigürasyonu için kullanılabilir.
- ❖ AVCO2R hemodinamik instabilite ve/veya kalp yetmezliği durumunda kullanılamazlar.
- ❖ ECCO2R NIMV başarısızlığını önleme amaçlı, NIMV başarısız olmuş hastalarda IMV uygulamasını önlemek amaçlı, IMV'da weaning amaçlı ve bunların kombinasyonu şeklinde ve akciğer nakli gibi uzun dönem tedavilere köprü amacıyla kullanılabilir.
- ❖ Tedavide hedef CO₂ değil pH olmalıdır.
- ❖ ECCO2R uygulamasında mekanik olaylara bağlı, devre yerleştirmeye bağlı ve hasta ilişkili komplikasyonlar görülebilir.
- ❖ En sık görülen komplikasyon kanamadır.
- ❖ Kanıtlar yeterli olmasa da maliyet etkin gibi gözükmemektedir.
- ❖ CO₂ geri alımının arttırılması amacıyla bikarbonattan yoksun diyalizatlar, ECCO2R ile sürekli renal replasman tedavilerinin kombine edilmesi, laktik asit ile kanın asidifiye edilmesi, membrana karbonik anhidraz eklenmesi ve respiratuar elektrodiyaliz (R-ED) gibi yeni teknikler geliştirilmektedir.
- ❖ Obstrüktif hastalıklar için ECCO2R'un kullanılması noktasında risk-fayda dengesi açısından net kanıtlar henüz yoktur.

KAYNAKLAR

1. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. European respiratory journal 2011;**37**(3):508-15.
2. Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, et al. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. Chest 2006;**129**(1):133-39.
3. Gattinoni L, Kolobow T, Agostoni A, et al. Clinical application of low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal (LFPPV-ECCO2R) in treatment of adult respiratory distress syndrome (ARDS). 1979.

4. Alessandri F, Pugliese F, Mascia L, et al. Intermittent extracorporeal CO₂ removal in chronic obstructive pulmonary disease patients: a fiction or an option. *Current opinion in critical care* 2018;**24**(1):29-34.
5. Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, et al. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Critical Care* 2013;**17**(6):R303.
6. Pettenuzzo T, Fan E, Del Sorbo L. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of translational medicine* 2018;**6**(2).
7. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO 2 R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive care medicine* 2017;**43**(4):519-30.
8. Brogan TV, Lequier L, Lorusso R, et al. *Extracorporeal Life Support*: Extracorporeal Life Support Organization, 2017.
9. Trahanas JM, Lynch WR, Bartlett RH. Extracorporeal Support for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Bright Future. *Journal of intensive care medicine* 2017;**32**(7):411-20.
10. 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**(3):678-86.
11. Kluge S, Braune SA, Engel M, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intensive care medicine* 2012;**38**(10):1632-39.
12. 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. *Critical care medicine* 2015;**43**(1):120-27.
13. Elliot SC, Paramasivam K, Oram J, et al. Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Critical care medicine* 2007;**35**(3):945-48.
14. Cardenas Jr VJ, Lynch JE, Ates R, et al. Venovenous carbon dioxide removal in chronic obstructive pulmonary disease: experience in one patient. *Asaio Journal* 2009;**55**(4):420-22.
15. Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, et al. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2013;**10**(4):307-14.
16. 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 medicine* 2016;**42**(9):1437-44.
17. Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intensive care medicine* 2015;**41**(10):1752-62.
18. Morelli A, D'egidio A, Orecchioni A, et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients who fail noninvasive ventilation and refuse endotracheal intubation: a case series. *Intensive care medicine experimental* 2015;**3**(S1):A824.
19. Braune S, Burchardi H, Engel M, et al. The use of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients failing non-invasive ventilation—a cost analysis. *BMC anesthesiology* 2015;**15**(1):160.
20. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, et al. Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Critical Care* 2012;**16**(5):232.
21. Taccone FS, Malfetheriner MV, Ferrari F, et al. Extracorporeal CO₂ removal in critically ill patients: a systematic review. *Minerva anesthesiologica* 2017;**83**(7):762-72.

22. Arazawa D, Kimmel J, Finn M, et al. Acidic sweep gas with carbonic anhydrase coated hollow fiber membranes synergistically accelerates CO₂ removal from blood. *Acta biomaterialia* 2015;**25**:143-49.
23. Zanella A, Castagna L, Salerno D, et al. Respiratory Electrodialysis. A Novel, Highly Efficient Extracorporeal CO₂ Removal Technique. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;**192**(6):719-26.
24. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;**145**(3):862-7; discussion 67-8.