

# Pumpless extracorporeal lung assist (PECLA)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 027  
ISSN online 1998-0469



# Pumpless extracorporeal lung assist (PECLA)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2009

Institut für Health Technology Assessment  
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Dr. med. univ. Brigitte Piso, MPH  
Dr. med. univ. D.I. Stefan Mathis  
Dr. scient. med. MMag. pharm. Sabine Geiger- Gritsch

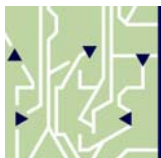
Literaturrecherche: Tarquin Mittermayr, BA

Wien, März 2009

#### IMPRESSUM

**Medieninhaber und Herausgeber:**  
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 027  
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
1 Pumpless extracorporeal lung assist.....	5
1.1 Hintergrund .....	5
1.2 Beschreibung der Leistung .....	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	7
2 Literatursuche und -auswahl .....	9
2.1 Fragestellung .....	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	10
2.4 Literaturauswahl .....	11
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion .....	13
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	13
4.2 Wirksamkeit.....	17
4.3 Sicherheit und Mortalität .....	17
5 Stärke der Evidenz.....	19
6 Diskussion .....	23
7 Empfehlung.....	25
8 Literaturverzeichnis.....	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien .....	9
Tabelle 4.1-1: description of included studies - study and patient characteristics.....	14
Tabelle 4.1-2: description of included studies - safety/ adverse events I .....	15
Tabelle 4.1-3: description of included studies - safety/ adverse events II, mortality .....	16
Tabelle 5-1: evidence profile – efficacy and safety of pumpless extracorporeal lung assist.....	20
Tabelle 5-2: evidence profile – comparative efficacy and safety of PECLA and optimised mechanical ventilation strategies.....	21
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	25

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree) .....	11
---	----



# 1 Pumpless extracorporeal lung assist

## 1.1 Hintergrund

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen ist durch die Schädigung des alveolären Epithels gekennzeichnet. Durch Verhinderung des Gasaustausches durch Flüssigkeit in den Alveolen, deren Kollaps und die Ausbildung von intrapulmonalen Shunts kann es zu einer lebensbedrohlichen Hypoxämie kommen, die trotz maschineller Beatmung bestehen bleibt [1]. Auslöser sind meist direkte pulmonale Schädigungen (z.B. Pneumonie, Lungenkontusion, Aspiration). Weiters kann das akute Lungenversagen indirekt durch extrapulmonale Faktoren ausgelöst werden (z.B. Sepsis, Pankreatitis, akute Hirnschädigung) [1]. Die schwerste Form des akuten Lungenversagens wird als akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) bezeichnet.

Epidemiologische Daten zur Inzidenz des ARDS in Österreich oder Gesamt-Europa fehlen. International liegen die Zahlen der ARDS Neuerkrankungen zwischen 14 (Skandinavien) und 59 (USA) pro 100.000 Einwohner. Trotz der Weiterentwicklung von Behandlungskonzepten in den letzten Jahrzehnten ist die Letalität hoch: diesbezügliche Angaben liegen zwischen 34% (Australien) und 58% (Europa) [2].

Intensivmedizinische Behandlungskonzepte des ARDS umfassen die Behandlung der auslösenden Grundkrankheit, lungenprotektive maschinelle Beatmungsstrategien, ein balanciertes Volumenmanagement, die intermittierende Bauchlage und die Anwendung von Vasodilatoren [2].

Pumpengetriebene extrakorporale Lungenunterstützungssysteme (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) haben bisher bei Erwachsenen mit ARDS im Gegensatz zur Anwendung bei Neugeborenen keinen Überlebensvorteil bei einer Komplikationsrate von 20-50% gezeigt [2]. ECMO wird deshalb als letzte Therapieoption bei Versagen sonstiger Behandlungsstrategien eingesetzt [3].

Vor etwa 10 Jahren wurde am Universitätsklinikum Regensburg in Deutschland mit der Entwicklung eines pumpenlosen Systems zur extrakorporalen Lungenunterstützung begonnen (PECLA= pumpless extracorporeal lung assist, auch iLA= interventional Lung Assist genannt; Prototyp- Nova-Breath®, Jostra- NovaLung®, NovaLung GmbH) [1, 2]. 2002 erfolgte die CE-Zertifizierung in Europa [4]. In den USA wurde parallel dazu ein kommerziell erhältliches PECLA System (Affinity, Avecor Cardiovascular später Medtronic, USA) getestet [5-7]. Im Englischsprachigen Raum werden PECLA Systeme auch als AVCO2R (arteriovenous CO2 removal) bezeichnet.

## 1.2 Beschreibung der Leistung

Nach steriler Vorbereitung beider Leisten und großflächiger Abdeckung erfolgt die Kanülierung der Arteria und Vena femoralis in Seldingertechnik direkt am PatientInnenbett auf der Intensivstation. Um einen ausreichenden Blutfluss durch das System bei einem ausreichenden Restlumen der Gefäße zu gewährleisten (Verlegung des arteriellen Gefäßlumens <80%), wer-

**Direkte pulmonale Schädigung oder indirekte Auslöser**

**ARDS**

**Inzidenz :14-59/ 100.00**

**Letalität: 34-58%**

**Intensivmedizinische Behandlungskonzepte**

**ECMO**

**PECLA**

**= iLA**

**= AVCO<sub>2</sub>R**

**Intervention erfolgt direkt am Krankenbett**

den die Gefäße zur Auswahl des Kanüledurchmessers zuvor mittels Ultraschalltechnik vermessen [1].

Anschließend wird das System entlüftet und mit Kochsalzlösung gefüllt, mit den Kanülen verbunden und die Sauerstoffzufuhr (ca. 10l/min) in das Membransystem gestartet.

Charakteristisch für PECLA-Systeme ist, dass der Blutfluss durch das System nicht von einer Pumpe unterstützt wird, sondern über einen peripheren arterio-venösen Shunt ausschließlich durch den arteriellen Blutdruck gewährleistet wird. Zur Verminderung des Thrombosierungsrisikos ist das System komplett und homogen mit hochmolekularem Heparin beschichtet, wodurch im Gegensatz zu herkömmlichen ECMO-Systemen auf eine Vollheparinisierung der PatientInnen zu Gunsten einer bei IntensivpatientInnen standardmäßig durchgeführten low-dose Heparinisierung („Thromboseprophylaxe“) verzichtet werden kann.

#### **Engmaschiges Monitoring erforderlich**

Während des Betriebs muss ein engmaschiges Monitoring des Gerätes (Durchfluss, Gerinnselbildung), der PatientInnen (Kanülierungsstellen, Perfusionsverhältnisse der (arteriell) kanülierten unteren Extremität) sowie von Laborwerten (Blutgasanalysen, Gerinnung, Blutbild) erfolgen.

Nach dem Entfernen der Kanülen ist ein ausgiebiger, mindestens 30 Minuten dauernder manueller Druck auf die Punktionsstellen mit anschließendem Druckverband auszuüben, um Nachblutungen zu verhindern. Bei persistierender Nachblutung kann eine chirurgische Intervention erforderlich sein [2].

### **1.3 Indikation und therapeutisches Ziel**

#### **Indikation: ARDS mit Hyperkapnie, Azidose**

Für die PECLA Anwendung kommen PatientInnen mit schwerem, reversiblen Lungenversagen sowie mit durch Lungentransplantation behandelbarem irreversiblen Lungenversagen in der Überbrückungsphase bis zu einer Lungentransplantation in Frage.

#### **Hypoxämie nicht lebensbedrohlich**

Die Indikation zum PECLA Einsatz wird durch das Vorliegen eines akuten Lungenversagens mit Hyperkapnie und Azidose ( $\text{pH} < 7,25$ ), das nach Ausschöpfung aller empfohlenen Beatmungs- und Behandlungsstrategien bestehen bleibt, gestellt [8]. Darüber hinaus wird eine nicht eingeschränkte Myokardfunktion (Herzminutenvolumen größer 3-6l/min), ein mittlerer arterieller Blutdruck größer oder gleich 70 mmHg und das Vorliegen einer nicht lebensbedrohliche Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  zwischen 80 und 200mmHg) vorausgesetzt [1, 2, 8]. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, soll alternativ der Einsatz von ECMO erwogen werden [9].

#### **Arterieller Blutdruck >70mmHg**

#### **Normale Myokardfunktion**

#### **Kontraindikationen definiert**

Als Kontraindikationen für die PECLA-Anwendung gelten [1, 2] ein akutes Schocksyndrom, die dekompensierte Herzinsuffizienz (ausgeprägte Kreislaufdepression bzw. verminderte Pumpleistung des Myokards), eine Gerinnungsstörung, eine hochdosierte Vasopressorentherapie, die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) und die fortgeschrittene periphere arterielle Verschlusskrankheit.



Ein detaillierter Algorithmus zur Zuweisung von PatientInnen zu unterschiedlichen Therapiestrategien (inkl. PECLA) wurde 2008 publiziert [10]. Die bisher vorgeschlagenen Algorithmen [8, 10] basieren jedoch auf Erfahrungen bzw. der Analyse der vorliegenden Studienergebnisse und wurden bisher nicht durch prospektiv-randomisierte Studien abgesichert [1].

Ziel der PECLA Anwendung ist die erfolgreiche CO<sub>2</sub>-Elimination, um die als mögliche Begleiterscheinung der lungenprotektiven Beatmung auftretende Hyperkapnie zu reduzieren. Damit soll gewährleistet werden, dass der Patient/ die Patientin weiterhin lungenprotektiv, das heißt mit vermindertem Volumen und Druck, mechanisch beatmet werden kann, um beatmungsbedingte Lungenschäden (z.B. Barotrauma) zu minimieren.

Die Kriterien zur Beendigung der PECLA-Behandlung (PECLA-Entwöhnung, „weaning“), die dem Erfolg der Intervention entsprechen, wurden bisher uneinheitlich definiert [8, 11-14].

**Kriterien zur PECLA Anwendung basieren auf Erfahrungen und nicht auf prospektiv randomisierten Studien**

**Ziel: erfolgreiche Co<sub>2</sub> Elimination bei reduzierter Intensität der mechanischen Beatmung**

## 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Aus dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag geht die Anzahl der Österreichweit zu erwartenden PECLA Einsätze nicht hervor. Die einreichende Krankenanstalt rechnet mit 4 Anwendungen pro Jahr.

**Voraussichtliche Häufigkeit des PECLA Einsatzes nicht bekannt**

PECLA wird (mit Ausnahme von Einzelfallberichten über Krankentransporte) ausschließlich auf Intensivstationen angewendet. Das PECLA-Monitoring entspricht im Wesentlichen dem routinemäßigen, engmaschigen Monitoring intensivmedizinisch betreuter PatientInnen und wird nur durch einige interventionsspezifische Kriterien ergänzt. Als personelle Voraussetzungen werden ein Arzt/ eine Ärztin sowie ein Assistent/ eine Assistentin angegeben. Vor der PECLA-Anwendung muss eine entsprechende Einschulung erfolgen.

Die aus der Angabe notwendiger Systemwechsel in den Fallserien berechnete Anzahl von PECLA Systemen (Einwegsysteme) pro PatientIn liegt zwischen 1,1 und 1,5 Geräten (max.3) [11-16]. Die Kosten je System wurden nicht angegeben. Die Dauer der gesamten PECLA Anwendung (ohne Berücksichtigung etwaiger Systemwechsel) liegt im Mittel zwischen 4 und 16 Tagen (0- 35 Tage) [8, 11-20].

**PECLA (Einwegsystem) pro PatientIn 1,1-1,5**



## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist der additive Einsatz des pumpless extra corporeal lung assist (PECLA) - Verfahrens bei PatientInnen mit reversiblen Lungenversagen beziehungsweise bei PatientInnen zur Überbrückung der Wartezeit bis zu einer Lungentransplantation eine wirksame und sichere Alternative zu alleiniger lungenprotektiver mechanischer Beatmung?

**PIKO-Frage**

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien*

Population	PatientInnen mit schwerem, reversiblen Lungenversagen sowie mit durch Lungentransplantation behandelbarem irreversiblen Lungenversagen in der Überbrückungsphase bis zu einer Lungentransplantation mit Hyperkapnie (Erhöhung des CO <sub>2</sub> -Gehalts im Blut) in Intensivpflege
Intervention	Lungenprotektive mechanische Beatmung mit pumpless extracorporeal lung assist (PECLA)
Kontrollintervention	Lungenprotektive mechanische Beatmung ohne pumpless extra corporeal lung assist (PECLA)
Outcomes (Zielvariablen)	<p>1. Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CO<sub>2</sub>-Elimination, Oxygenierung</li> <li>– Dauer der mechanischen Beatmung, Dauer der intensivmedizinischen Betreuung</li> <li>– Mortalität, 6 Monate behinderungsfreies Überleben</li> </ul> <p>2. Komplikationen</p>
Studiendesign	<p>für Wirksamkeit: alle prospektiven Vergleichsstudien</p> <p>für Sicherheit: prospektive und retrospektive Vergleichsstudien und Fallserien <math>\geq 5</math> PatientInnen sofern Population, Intervention und Outcome den oben genannten Einschlusskriterien entsprechen (keine Pilotstudien, Einzelfallberichte)</p>

## 2.3 Literatursuche

### systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 10.2.2009 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medline via Ovid
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Systematic Reviews Database
- Cochrane Database of Reviews of Effects
- HTA-Datenbank des CRD York
- NHS EED-Datenbank des CRD York
- DARE-Datenbank des CRD York

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✧ NHS Institute for Health and Clinical Excellence  
(<http://www.nice.org.uk/Guidance/>)
- ✧ Universität Regensburg  
(<http://www.uni-regensburg.de/>)
- ✧ WHO Health Evidence Network  
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✧ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✧ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment  
(<http://www.ncchta.org/research/index.shtml>)?

Es gab keine Einschränkung des Publikationszeitraumes, alle bis zum 10.2.2009 publizierten Dokumente wurden identifiziert. In Medline wurde die Suche auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Die Handsuche wurde mittels SCOPUS ergänzt.

### 426 Zitate

Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 426 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

### Hersteller- informationen via Website

An den Hersteller (Novalung) wurde keine Anfrage bezüglich Literatur oder Hintergrundinformationen gestellt. Die online verfügbare Zusammenstellung publizierter Studien (iLA compendium [21]) wurde jedoch mit den Ergebnissen der Literatursuche verglichen.

Persönliche Kontaktaufnahme via Email erfolgte bezüglich der laufenden randomisiert-kontrollierten Studie mit dem Studienleiter Prof. Dr. Thomas Bein (Leiter der operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Regensburg).

## 2.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 426 Arbeiten für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

**Literatúrauswahl**  
**426 Referenzen**

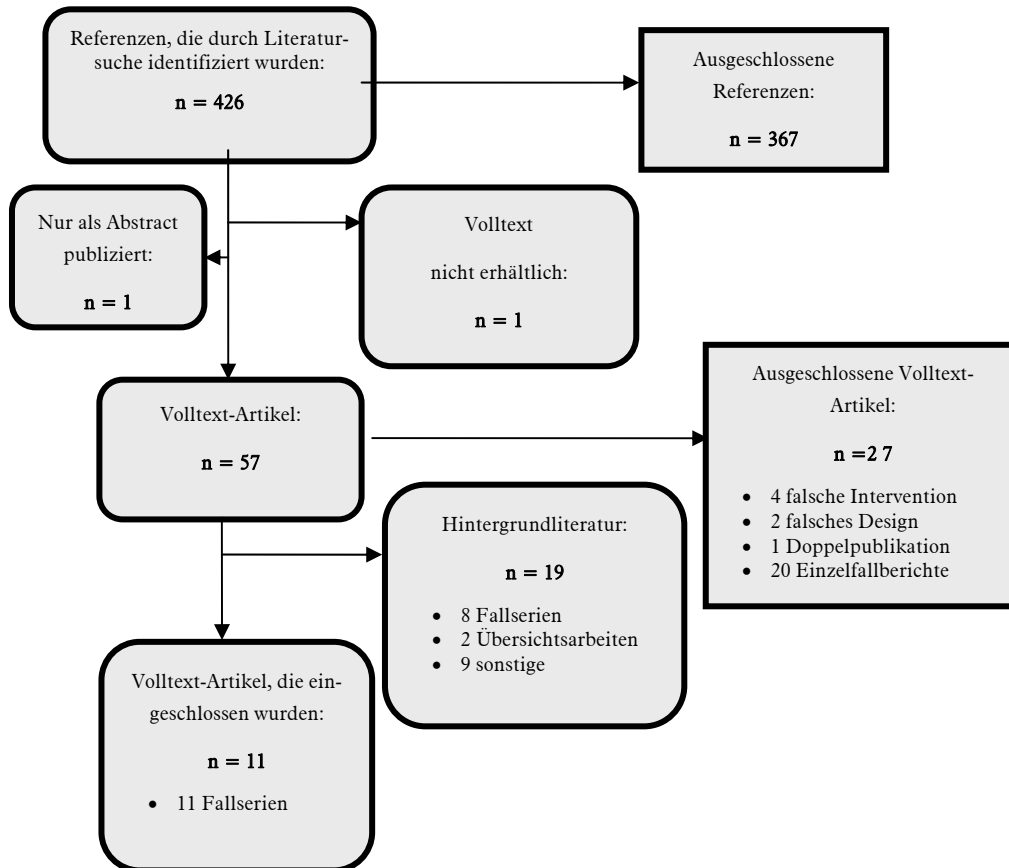


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)



### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [22].

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

In den 57 Volltextartikeln konnte zur Beantwortung der PIKO-Fragestellung keine kontrollierten Vergleichsstudien aufgefunden werden. Als bestmögliche Evidenz wurden 11 Fallserien in die Analyse eingeschlossen [8, 11-20]. Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Übersichtsarbeiten [4, 9, 23] wurden nicht in den Datentabellen dargestellt, sondern es wurden die Originaldaten der einzelnen Studien (mit Ausnahme einer ausgeschlossenen Fallserie [5]) extrahiert [11-13, 16-20].

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen weder randomisiert kontrollierte Studien noch andere Vergleichsstudien mit entsprechender Kontroll-Intervention vor. 11 Fallserien mit jeweils 5 bis 159 PatientInnen liefern eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Wirksamkeit und Sicherheit des pumpless extracorporeal lung-assist (PECLA) [8, 11-20], da sie keine Kontrollgruppen haben und daher und keine Kausalenzusammenhänge nachweisen können. Studiencharakteristika und -ergebnisse sind in Tabelle 4.1-1 bis Tabelle 4.1-3 zusammengefasst.

**keine kontrollierten Studien verfügbar**

Tabelle 4.1-1: description of included studies - study and patient characteristics, efficacy outcomes

Author, reference	Zimmerman n 2009 [8]	Flörchinger 2008 [14]	Iglesias 2008 [15]	Bein 2006 [19]	Zimmerman n 2006 [18]	Fischer 2006 [16]	Bein 2005 [17]	Bein 2004 [20]	Liebold 2002 [12]	Liebold 2000 [13]	Reng 2000 [11]
country	Germany	Germany	Spain	Germany	Germany	Germany	Germany	Germany	Germany	Germany	Germany
study period/ duration	2004-2008	1996-2007	2005-2006	1996-2004	„3 years“	2003-2005	not stated	2000-2003	not stated	not stated	not stated
number of patients	51	159	7	90	8	12	5	30	70	20	10
mean age (SD;range) in years	52 (SD not stated;40-59)	44 (SD 17; 7-78)	53.7 (SD 16; range not stated)	44 (median; 26-59)	36 (SD not stated; 19-62)	not stated	23 (SD not stated; 17-32)	39.9 (SD 15; range not stated)	41 (SD 18; 8-72)	41(median; 15-69)	34 (SD not stated; 17-59)
male/ female (% male)	43/8 (84%)	121/38 (76%)	7/1 <sup>G</sup> (88%)	69/21 (77%)	7/1 (88%)	not stated	4/1 (80%)	21/9 (70%)	55/15 (79%)	18/2 (90%)	9/1 (90%)
observation time	not stated	not stated	hospital stay	hospital stay	transport and "further treatment"	1year after LTx	hospital stay	hospital stay	hospital stay	hospital stay	hospital stay
mean duration of mechanical ventilation after PECLA (SD; range) in days	not stated	16.6 (SD 15.7)	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	16 (1-53)	22 (7-53)	22 (7-53)
<i>changes in arterial blood gases</i>											
PaCO <sub>2</sub> pre (SD)	73 (range 61-86)	67 (24)	70 <sup>C</sup>	60 (range 48-80)	66.9 (21.8) <sup>D</sup>	128 (42)	57 (range 41-74) <sup>E</sup>	69 (range 30-145) <sup>E</sup>	59 ( 17)	58.9 ( 17)	54 (range 29-79) <sup>E</sup>
PaCO <sub>2</sub> 24h (SD)	41 (range 34-48) <sup>A</sup>	35 (SD 7) <sup>A</sup>	40 <sup>B,C</sup>	34 (range 30-39) <sup>A</sup>	33.8 (SD 9.0) <sup>A,D</sup>	51 (SD 33)**	37 (range 30-44) <sup>B,E</sup>	36 (range 21-99) <sup>B,E</sup>	32 (SD 8) <sup>A</sup>	32.7 (SD 5) <sup>A</sup>	34 (range 25-48) <sup>B,E,F</sup>
PaO <sub>2</sub> pre (SD)	not stated	66 (24)	not stated	not stated	50.4 (17.3) <sup>D</sup>	71 (27)	not stated	not stated	46 (7)	45.9 (7)	not stated
PaO <sub>2</sub> 24h (SD)	not stated	79 (19) <sup>B</sup>	not stated	not stated	77.4 (41.4) <sup>A,D</sup>	124 (42) <sup>B</sup>	not stated	not stated	85 (21) <sup>B</sup>	84.1 (21) <sup>A</sup>	not stated

Pre= before start of PECLA therapy, 24h= 24h after PECLA insertion, <sup>A</sup> p<=0,05; <sup>B</sup> p values not stated, <sup>C</sup> from graph; <sup>D</sup> converted from KPa to mmHg for NICE guidance ( see interventional procedures overview [9]), <sup>E</sup> calculated from single patient data; <sup>F</sup> measurement "after" PECLA, <sup>G</sup> 7 patients have been included in study, therefore gender distribution (7 vs. 1) given in original publication 's patient characteristics overview is questionable



Tabelle 4.1-2: description of included studies - safety/ adverse events I

Author, reference	Zimmerman n 2009 [8]	Flörchinger 2008 [14]	Iglesias 2008 [15]	Bein 2006 [19]	Zimmermann 2006 [18]	Fischer 2006 [16]	Bein 2005 [17]	Bein 2004 [20]	Liebold 2002 [12]	Liebold 2000 [13]	Reng 2000 [11]
% systemic bleeding	not stated	not stated	not stated	2% (2/90) <sup>A</sup>	not stated	not stated	0% <sup>B</sup>	not stated	0%	0%	0%
% heamolysis	not stated	not stated	not stated	1% (1/90)	not stated	not stated	not stated	not stated	<sup>C</sup>	not stated	<sup>D</sup>
% vascular injury following insertion	2% (1/51) <sup>E</sup>	4% (6/159) <sup>F</sup>	14% (1/7) <sup>F</sup>	2% (2/90) <sup>I</sup>	not stated	not stated	not stated	13% (4/30) <sup>G</sup>	not stated	not stated	not stated
% vascular injury following removal	not stated	not stated	14% (1/7) <sup>H</sup>	not stated	25% (2/8) <sup>H</sup>	not stated	see below	10% (3/30) <sup>H</sup>	not stated	5% (1/20) <sup>H</sup>	2% (2/10) <sup>H</sup>
% ischaemia of lower limb / compartmental syndrome	6% (3/51); 2% (1/51)	8% (13/159)/ 3% (4/159)	not stated	10% (9/90) / 4% (4/90)	13% (1/8)/ not stated	0%	20% (1/5)/ not stated	10% (3/30)/ not stated	4% (3/70)/ not stated	0%	not stated
% amputation	not stated	1% (1/159)	not stated	1% (1/90)	not stated	not stated	0%	not stated	not stated	not stated	not stated
% gas/ clot embolism	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated
% clotting within cannula or device	2% (1/51)	22%(35/159)	14% (1/7)	4%(4/90)	not stated	25% (3/12)	not stated	<sup>J</sup>	11%(8/70)	35% (7/20)	not stated

<sup>A</sup> 1 diffuse bleeding/ shock syndrome during cannulation and 1 intracerebral haemorrhage, <sup>B</sup> “transfusion of 2 units of packed red blood cells was necessary for most patients to keep hemoglobin level above 10g/dl”, <sup>C</sup> “not significant in any patient”, <sup>D</sup> “only oxygenator or cannula clotting caused temporary haemolysis”, <sup>E</sup> “bleeding during cannulation”, <sup>F</sup> cannulas could not be placed transcutaneously / required open surgical insertion of cannulas, <sup>G</sup> “difficulties with cannulation”, <sup>H</sup> bleeding requiring surgical intervention after removal of arterial cannula, <sup>I</sup> hematoma/ aneurysm at cannulation site, <sup>J</sup> 3 patients with “technical problems of device including thrombosis or leakage” (see technical problems Tabelle 4.1-3)

Tabelle 4.1-3: description of included studies - safety/ adverse events II, mortality

Author, reference	Zimmermann 2009 [8]	Flörchinger 2008 [14]	Iglesias 2008 [15]	Bein 2006 [19]	Zimmermann 2006 [18]	Fischer 2006 [16]	Bein 2005 [17]	Bein 2004 [20]	Liebold 2002 [12]	Liebold 2000 [13]	Reng 2000 [11]
hypotension	0% <sup>A</sup>	not stated	not stated	0% <sup>B</sup>	0% <sup>C</sup>	not stated	not stated	13% (4/30) <sup>E</sup>	0% <sup>D</sup>	not stated	not stated
HIT	not stated	1% (2/159)	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	1% (1/70)	not stated	not stated
device failure: technical problems/ plasma leakage	not stated	1% (2/159)/ 4% (7/159) and 14% (22/159) <sup>G</sup>	not stated	not stated	not stated	not stated	not stated	10% (3/30) <sup>F</sup>	21% (15/70)/ 7% (5/70)	not stated/ 10% (2/20)	not stated
sum of adverse events/ patients on PECLA	6/51	92/159	3/7	22/90	3/8	3/12	1/5	17/30	32/70	10/70	2/10
mortality											
-overall	49% (25/51)	65% (104/159)	86% (6/7)	59% (53/90)	50% (4/8)	33% (4/12)	20% (1/5)	50% (15/30)	64% (45/70)	40% (8/20)	30% (3/10)
-on PECLA	not stated	47% (75/159)	14% (1/7)	not stated	not stated	17% 2/12	20%(1/5)	40% (12/30)	49% (34/70)	25% (5/20)	20% (2/10)
-after PECLA	not stated	18% (29/149)	0%	not stated	not stated	not stated <sup>H</sup>	0%	10% (3/30)	16% (11/70)	15% (3/20)	10% (1/10)

<sup>A</sup> PECLA “insertion did not induce haemodynamic instability (mean arterial pressure and noradrenaline infusion unchanged)”, <sup>B</sup> mean arterial pressure increased while norepinephrine therapy was stable, <sup>C</sup> “non significant change in mean arterial pressure while significant decrease in norepinephrine dosage”, <sup>D</sup> stable circulatory conditions without significant increase of catecholamin dosage, <sup>E</sup> haemodynamic instability, <sup>F</sup> Thrombosis or leakage of membrane oxygenator, <sup>G</sup> retention of air bubbles, <sup>H</sup> 17% (2/12) died after LTx

## Studien- und PatientInnencharakteristika

Insgesamt wurde die PECLA Anwendung im Rahmen von Fallserien bei 462 PatientInnen dokumentiert (jeweils 5 bis 159, Tabelle 4.1-1). Das follow-up einzelner PatientInnen geht nur in einer Fallserie über den stationären Aufenthalt hinaus [16].

70-90% der eingeschlossenen PatientInnen sind männlich, das mittlere Alter (Mittelwert oder Median) liegt zwischen 23 und 54 Jahren (7-78 Jahre).

Die Ursachen für ein reversibles Lungenversagen, bei dem PECLA eingesetzt wurde, sind sowohl zwischen den Studien als auch meist innerhalb der jeweiligen Fallserien heterogen (z.B. multiple Traumen, Sepsis, postoperative Zustände, Pneumonie, Aspiration, Pankreatitis/Peritonitis, Schädel-Hirn-Traumata u.a.). In einigen Studien wurden nur spezifische PatientInnengruppen betrachtet (z.B. Überbrückung bis zur Lungentransplantation [16], Transport zwischen verschiedenen Spitälern [18], PatientInnen mit Schädel-Hirn-Trauma [17], PatientInnen nach Lungenteilresektion [15]).

**Insgesamt 462 PatientInnen dokumentiert**

**PatientInnen meist männlich, im Mittel zwischen 23 und 54 Jahren**

**Heterogenität der zu Grunde liegenden Erkrankungen**

## 4.2 Wirksamkeit

Da keine kontrollierten Studien vorliegen, kann die Frage nach der Wirksamkeit des pumpless extracorporeal lung assist- Verfahrens (PECLA) nicht verlässlich beantwortet werden. Zentrale Probleme für die Interpretation sind die fehlenden Kontrollgruppen, die Verwendung von Surrogatparametern (beispielsweise Modifikation der mechanischen Beatmung statt beatmungspflichtiger Dauer der intensivmedizinischen Betreuung), die Heterogenität der PatientInnenpopulation (zu Grunde liegende Erkrankung, Komorbiditäten, Medikation) und der Ein- und Ausschlusskriterien und damit die Vernachlässigung potentieller Confounder (z.B. Grunderkrankung).

Die mechanische Beatmung wurde nach Beendigung der PECLA-Therapie im Mittel 16-22 Tage (min. 1 - max. 53 Tage) fortgesetzt[12-14]. Die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung sowie die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes werden in keiner der Arbeiten berichtet.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) verringerte sich in allen Studien innerhalb von 24stündiger PECLA Therapie, parallel dazu erhöhte sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>). Sofern p-Werte angegeben wurden, waren diese Veränderungen statistisch signifikant [8, 12-14, 18, 19]

**Keine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit möglich**

**mechanische Beatmung nach PECLA 16-22 Tage, keine Angaben zur Dauer der intensivmedizinischen Behandlung,**

**meist signifikante Änderungen des PaCO<sub>2</sub> und PO<sub>2</sub>**

## 4.3 Sicherheit und Mortalität

### Komplikationen

Bei Anwendung des PECLA Systems bei 462 PatientInnen traten insgesamt 191 Komplikationen auf (Tabelle 4.1-2 und Tabelle 4.1-3). Da bei einem Patienten/ einer Patientin theoretisch mehrere Komplikationen aufgetreten sein können, lässt sich die Anzahl der pro PatientIn aufgetretenen Komplikationen nicht angeben.

**191 Komplikationen bei 462 PECLA-Anwendungen**

<p><b>Häufigste Komplikationen:</b></p> <p><b>Thrombosierung im System, Ischämie der kanülierten Extremität und Fehlfunktion des Gerätes</b></p>	<p>Zu den häufigsten Komplikationen zählten (absolute Anzahl der Ereignisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombosierung im Bereich der Kanülen/ des Gerätes (59)</li> <li>– Fehlfunktion des Gerätes z.B. technische Probleme oder Plasmaaustritt (56)</li> <li>– Ischämie des kanülierten Beins (42)</li> <li>– Gefäßverletzung/ chirurgische Intervention beim Setzen/Entfernen der Kanülen (23)</li> </ul>
<p><b>Spätfolgen nicht berücksichtigt</b></p>	<p>Bei einem Patienten wird von einer Besiedelung des Gerätes mit <i>Candida albicans</i> berichtet, eine systemische Infektion wurde jedoch ausgeschlossen [13]. In einer anderen Arbeit wird von systemischen Infektionen oder Sepsis berichtet, es bleibt jedoch unklar, ob diese bereits vor der PECLA Anwendung bestanden oder erst während der Anwendung aufgetreten sind [16].</p> <p>Spätfolgen der Intervention werden in keiner der Arbeiten berücksichtigt.</p>

### Mortalität

<p><b>Gesamtmortalität 57%</b></p>	<p>In den einzelnen Fallserien verstarben 14% bis 65% der PatientInnen in einem nicht näher definierten Zeitraum des Spitalsaufenthaltes (Tabelle 4.1-1). Insgesamt liegt die Mortalität bei 57% (263/462). Bei der Interpretation der hohen Mortalitätsraten darf die an sich hohe Letalität des ARDS [2] nicht außer Acht gelassen werden. Ein Zusammenhang der Todesfälle mit der PECLA Anwendung ist unwahrscheinlich, wird jedoch nur in einer Arbeit explizit ausgeschlossen [12]. Die Todesursache entspricht in den meisten Fällen jener Erkrankung, die zur intensivmedizinischen Behandlung mit künstlicher Beatmung geführt hat, oder ist deren Folge (z.B. Multiorganversagen, Sepsis, kardiale oder cerebrale Todesursache). In einem Fall wird ein letal endendes Kammerflimmern, das während der Beendigung der PECLA-Therapie aufgetreten ist, beschrieben [13].</p>
<p><b>Zusammenhang mit PECLA Anwendung unwahrscheinlich, jedoch selten explizit ausgeschlossen</b></p>	
<p><b>Behinderungsfreies Überleben nach 6 Monaten nicht angeben</b></p>	<p>Das behinderungsfreie Überleben nach 6 Monaten (6 months survival without disability) wird in keiner der Arbeiten als Endpunkt berücksichtigt (Tabelle 4.1-1). Der einzige Beobachtungszeitraum, der über die 6 Monate hinausgeht, betrifft PatientInnen nach Lungentransplantation (1 Jahr nach LTX[16]), auch hier fehlen jedoch Angaben zum Gesundheitszustand der Überlebenden.</p>

## 5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [22]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5-1 und 5-2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit des PECLA-Verfahrens sehr niedrig.

**Stärke der Evidenz nach  
GRADE**

**sehr niedrige  
Evidenzstärke für  
Intervention**

Tabelle 5-1: evidence profile – efficacy and safety of pumpless extracorporeal lung assist

number of studies/patients	design	methodological quality	consistency of results	directness	effectsize	other modifying factors*	level of evidence
<b>Outcome: duration of mechanical ventilation after PECLA</b>							
3/249	case series	limited, no control group	no important inconsistency	no major uncertainty	cannot be assessed	sparse data	very low
<b>Outcome: duration of ICU stay/ hospital stay</b>							
no evidence							
<b>Outcome: improvement in blood gases</b>							
11/462 (PaCO <sub>2</sub> ), 5/269 (PaO <sub>2</sub> )	case series	limited, no control group	no important inconsistency	no major uncertainty	large effectsize (+1), PaCO <sub>2</sub> deterioration from 54-128 to 32-51 mmHg, Pao <sub>2</sub> increase from 46-71 to 79-124 mmHg	no	low
<b>Outcome: complications during PECLA use</b>							
11/ 462	case series	limited, no control group	important inconsistency (-1) <sup>1</sup>	some uncertainty (-1) <sup>2</sup>	cannot be assessed	imprecise data	very low
<b>Outcome: long term complications</b>							
no evidence							
<b>Outcome: mortality on PECLA</b>							
8/313	case series	limited, no control group	important inconsistency (-1) <sup>1</sup>	major uncertainty (-2) <sup>3</sup>	14-49%	no	very low
<b>Outcome: mortality after PECLA use during hospital stay</b>							
7/301	case series	limited, no control group	important inconsistency (-1) <sup>1</sup>	some uncertainty (-1) <sup>3</sup>	0-18%	no	very low
<b>Outcome: overall mortality during hospital stay</b>							
10/450	case series	limited, no control group	important inconsistency (-1) <sup>1</sup>	major uncertainty (-2) <sup>3</sup>	14-64%	no	very low
<b>Outcome: 6 months disability free survival</b>							
no evidence							

*\*low incidence, lack of precise data, strong or very strong association, high risk of reporting bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible,<sup>1</sup> wide range of results,<sup>2</sup> use of different PECLA systems might have influenced complication rate especially in long-term retrospective case series [14, 19],<sup>3</sup> underlying disease, co-morbidity, medication or duration of mechanical ventilation before PECLA might have major impact on prognosis but have not been considered as co-factors*

*Tabelle 5-2: evidence profile – comparative efficacy and safety of PECLA and optimised mechanical ventilation strategies*

number of studies/ patients	design	methodo-logical quality	consistency of results	directness	effectsize	other modifying factors <sup>+</sup>	level of evidence
<b>Outcome: duration of mechanical ventilation after PECLA and care in ICU</b>							
no evidence							
<b>Outcome: increase in blood gases</b>							
no evidence							
<b>Outcome: complications</b>							
no evidence							
<b>Outcome: long term complications</b>							
no evidence							
<b>Outcome: in-hospital mortality (total, on PECLA, after PECLA)</b>							
no evidence							
<b>Outcome: 6 month disease free survival</b>							
no evidence							

*\*low incidence, lack of precise data, strong or very strong association, high risk of Reporting Bias; Dose-efficacy Gradient; Residual Confounding plausible*





## 6 Diskussion

Eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit der PECLA-Systeme ist durch folgende Faktoren limitiert:

- Derzeit liegen keine prospektiven Vergleichsstudien vor.
- Aus den vorliegenden Publikationen ist die Gesamtzahl der bisher mit PECLA Systemen versorgten PatientInnen nicht bekannt. Walles [4] spricht von 1800 PatientInnen, die bis Dezember 2006 mit PECLA behandelt wurden, 80% dieser PatientInnen seien in Deutschland behandelt worden. Auch in dieser Übersichtsarbeit stammen 96% der PECLA Anwendungsergebnisse (443 von 462 PatientInnen) aus Regensburg. Die angegebenen Zeiträume der Studiendurchführung lassen eine Überlappung der Regensburger PatientInnenpopulation in den einzelnen Publikationen vermuten ([14] mit [11-13, 17-20] und [19] mit [11-13, 17, 18, 20]). Eine Ausnahme dürfte die zuletzt durchgeführte prospektive Fallserie darstellen [8].
- Die Ein- und Ausschlusskriterien, das Ziel der begleitenden Heparintherapie und die Entwöhnungskriterien variieren im Zeitverlauf und damit auch zwischen den einzelnen Studien, sodass auf Basis dieser Heterogenität keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden kann. Nur die kontrollierte Anwendung eines einheitlichen Algorithmus wird die Aussagekraft zukünftig verbessern.
- Die Routine des Regensburger Teams durch die jahrelange Anwendung des PECLA Systems könnte die Sicherheit der Anwendung positiv beeinflussen.
- Die in dieser Übersicht eingeschlossenen Fallserien, verwendeten alle das in Regensburg entwickelte PECLA System. Aufgrund der langen, in die Prototypphase des Systems zurückreichenden Beobachtungsdauer ist anzunehmen, dass in mindestens zwei retrospektiven Fallserien [14, 19], alle Entwicklungsstadien des PECLA Systems (Prototyp-NovaBreath®- NovaLung®) verwendet wurden. Komplikationen wie Thrombosierung in den Kanülen oder Plasmaleakage im System traten hauptsächlich bei den älteren Systemen auf. Die niedrige Komplikationsrate von 12% in der jüngsten Fallserie [8] könnte diesen Trend der System- und Anwendungsoptimierung (bei gleichzeitig engeren Einschlusskriterien) widerspiegeln.
- Die Heterogenität der PatientInnenpopulation hinsichtlich der zu Grunde liegenden Erkrankung (sowie von Komorbiditäten, Begleitmedikation, Dauer der vorangehenden mechanischen Beatmung) kann einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose haben.

**Keine Vergleichsstudien**

**Geringer Anteil von PatientInnen mit PECLA Therapie in Studien beobachtet, 96% in Regensburg**

**Mehrfach-Publikation derselben PatientInnendaten möglich**

**Heterogenität der Ein- und Ausschlusskriterien**

**Regensburger Routine**

**Verwendung unterschiedlicher Entwicklungsstadien von NovaLung – Einfluss auf Art und Anzahl der Komplikationen**

**Heterogenität in Basiskriterien hat möglicherweise Einfluss auf Prognose**

### Laufende Forschungsprojekte

Aufgrund der limitierten Evidenz für die Wirksamkeit der PECLA Systeme bei gleichzeitig vorliegenden eingeschränkten Therapiealternativen für PatientInnen mit schwerem Lungenversagen und durchaus vielversprechenden Daten aus Einzelfallbeobachtungen und Fallserien (v.a. bezüglich der erfolgreichen CO<sub>2</sub>-Elimination) wird die Durchführung randomisiert, kontrollierter Studien zur PECLA Anwendung seit einigen Jahren gefordert.

**PECLA- RCT in Rekrutierungsphase**

Derzeit werden erstmals PatientInnen für eine multizentrische randomisiert kontrollierte Studie rekrutiert („Extrapulmonary Interventional Ventilatory Support in Severe ARDS (Xtravent“)[24]. Neben der Universitätsklinik in Regensburg nehmen zwei weitere deutsche Studienzentren (Charite Berlin, Helios- Klinikum Berlin-Buch) an der Untersuchung teil. Eine Ausweitung auf ein Schweizer Zentrum (Universitätsklinikum Zürich) ist geplant. Primäres Ziel der Studie ist es, den Effekt der PECLA-Anwendung bei PatientInnen mit ARDS im Vergleich zur konventionellen lungenprotektiven Beatmung ohne PECLA auf die Anzahl der beatmungspflichtigen Tage, sowie sekundär auf die Mortalität (während des Spitalsaufenthaltes), die Tage ohne Organversagen, sowie die Auswirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch zu untersuchen. Das geplante Studienende (August 2009) kann bei einem derzeitigen Rekrutierungsstand (September 2007 - März 2009) von bisher 35 von 120 erforderlichen PatientInnen nicht eingehalten werden. Mit einer Veröffentlichung der Ergebnisse kann daher in nächster Zeit noch nicht gerechnet werden.

**Möglicherweise neue Erkenntnisse aus ECMO-RCT**

Der NHS Health Technology Assessment report [25] auf Basis der jüngst durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studie zur ECMO-Anwendung bei Erwachsenen mit ARDS (CESAR „conventional ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure“) wird im August 2009 erwartet. Da sich die für eine PECLA bzw. ECMO Anwendung in Frage kommenden PatientInnenpopulationen zumindest überlappen, sind die Ergebnisse für die zukünftige Abwägung von Therapieoptionen von Interesse.

**Reevaluierung empfohlen**

Eine Reevaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit der PECLA-Anwendung wird daher nach Vorliegen neuer Studienergebnisse empfohlen.

## NICE Empfehlung

**NICE Beurteilung ergibt limitierte Evidenz bezügl. Effektivität von PECLA, zeigt potentielle Komplikationen auf**

Auf Basis der limitierten Evidenz bezüglich der Effektivität von PECLA und unter Berücksichtigung der potentiellen Komplikationen wurde in der im Jänner 2008 veröffentlichten Guidance des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Interventional procedure guidance “arteriovenous extracorporeal membrane carbon dioxide removal” [9]) empfohlen, dass PECLA nur angewendet werden soll, wenn bestimmte Voraussetzungen für klinische Kontrolle, externe Prüfung (Audit) oder Forschung gegeben sind.

**NICE guidance definiert daher strenge Kriterien zur PECLA Anwendung**

Kliniker, die PECLA anwenden wollen, sollen sich versichern, dass PatientInnen bzw. deren Angehörige über die Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit der PECLA-Anwendung sowie potentielle Komplikationen unter Zuhilfenahme der eigens dafür entwickelten schriftlichen PatientInneninformation aufgeklärt werden [9].

Weiters soll PECLA nur von spezialisierten intensivmedizinischen Einrichtungen bei PatientInnen mit reversiblen Lungenversagen und Hyperkapnie sowie bei PatientInnen zur Überbrückung bis zu einer Lungentransplantation angewendet werden. Die Einrichtung eines zentralen Registers wird empfohlen, um Kriterien zur PatientInnenselektion und Grenzwerte für die PECLA Anwendung zu sammeln [9].

## 7 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen des pumpless extracorporeal lung assist-Verfahrens (PECLA) beurteilen zu können. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**derzeit keine Aufnahme  
in den Leistungskatalog**

*Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage*

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.



## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Bein T, Weber-Carstens S, Bein T, Weber-Carstens S. [Techniques of extracorporeal lung support]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 2008 Nov;43(11-12):786-91; quiz 93.
- [2] Bein T, Muller T, Weber-Carstens S, Bein T, Muller T, Weber-Carstens S. [Extracorporeal lung support procedures (ECMO/iLA)]. *Pneumologie*. 2008 Mar;62(3):137-42.
- [3] Brederlau J, Anetseder M, Muellenbach R, Wurmb T, Schwemmer U, Roewer N, et al. [The present role of interventional lung assist (ILA) in critical care medicine]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 2005 Feb;40(2):74-8.
- [4] Walles T, Walles T. Clinical experience with the iLA Membrane Ventilator pumpless extracorporeal lung-assist device. *Expert Review of Medical Devices*. 2007 May;4(3):297-305.
- [5] Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, Grier LR, Bidani A. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO2 removal for severe respiratory failure. *Annals of Thoracic Surgery*. 1999;68(1):181-7.
- [6] Conrad SA, Zwischenberger JB, Grier LR, Alpard SK, Bidani A, Conrad SA, et al. Total extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal in acute respiratory failure: a phase I clinical study. *Intensive Care Medicine*. 2001 Aug;27(8):1340-51.
- [7] Conrad SA, Green R, Scott LK, Conrad SA, Green R, Scott LK. Near-fatal pediatric asthma managed with pumpless arteriovenous carbon dioxide removal.[see comment]. *Critical Care Medicine*. 2007 Nov;35(11):2624-9.
- [8] Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupprecht L, Mueller T, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care*. 2009 Jan 30;13(1):R10.
- [9] National Institute for Clinical Excellence. Arteriovenous extracorporeal membrane carbon dioxide removal. London 2008.
- [10] Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, Moss M, von Dossow V, Sander M, et al. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *J Int Med Res*. 2008 Mar-Apr;36(2):211-21.
- [11] Reng M, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J, et al. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome.[see comment]. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):219-20.
- [12] Liebold A, Philipp A, Kaiser M, Merk J, Schmid FX, Birnbaum DE, et al. Pumpless extracorporeal lung assist using an arterio-venous shunt. Applications and limitations. *Minerva Anestesiologica*. 2002 May;68(5):387-91.
- [13] Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE, Liebold A, et al. Pumpless extracorporeal lung assist - experience with the first 20 cases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000 May;17(5):608-13.
- [14] Florchinger B, Philipp A, Klose A, Hilker M, Kobuch R, Rupprecht L, et al. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008 Aug;86(2):410-7; discussion 7.
- [15] Iglesias M, Martinez E, Badia JR, Macchiarini P, Iglesias M, Martinez E, et al. Extrapulmonary ventilation for unresponsive severe acute res-

- piratory distress syndrome after pulmonary resection. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008 Jan;85(1):237-44; discussion 44.
- [16] Fischer S, Simon AR, Welte T, Hoepfer MM, Meyer A, Tessmann R, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2006 Mar;131(3):719-23.
- [17] Bein T, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C, Bein T, et al. Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. 2005 Jun;58(6):1294-7.
- [18] Zimmermann M, Bein T, Philipp A, Ittner K, Foltan M, Drescher J, et al. Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist. *British Journal of Anaesthesia*. 2006 Jan;96(1):63-6.
- [19] Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia.[see comment]. *Critical Care Medicine*. 2006 May;34(5):1372-7.
- [20] Bein T, Prasser C, Philipp A, Muller T, Weber F, Schlitt HJ, et al. [Pumpless extracorporeal lung assist using arterio-venous shunt in severe ARDS. Experience with 30 cases]. *Anaesthesist*. 2004 Sep;53(9):813-9.
- [21] iLA Membrane Ventilator®- Compendium of Evidence V. 4.0. 2009 [cited 2009 23.3.]; Available from:  
[http://www.novalung.com/medical\\_professionals\\_publications.asp](http://www.novalung.com/medical_professionals_publications.asp)
- [22] Gartlehner G, Wild C, Felder-Puig R. Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA. HTA-Projektbericht Nr. 006. 2007 [cited 2009 14.3.]; Available from:  
<http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Internes%20Manual.pdf>
- [23] von Mach MA, Kaes J, Omogbehin B, Sagoschen I, Wiechelt J, Kaiser K, et al. An update on interventional lung assist devices and their role in acute respiratory distress syndrome. *Lung*. 2006 May-Jun;184(3):169-75.
- [24] Bein T, Zimmermann M. Extrapulmonary Interventional Ventilatory Support in Severe ARDS (Xtravent). 2007 [cited 2009 12.3.]; Available from:  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00538928?term=NCT00538928&rank=1>
- [25] Elbourne D. Details of HTA project "Conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR)". 2009 [cited 2009 13.3.]; Available from:  
<http://www.ncchta.org/project/1150.asp>