

Jari Kalliomäki

LL, erikoislääkäri
Tays, ensihoitokeskus ja teho-osasto
jari.kalliomaki[at]pshp.fi



Jaakko Långsjö

LT, erikoislääkäri
Tays, teho-osasto



Anne Kuitunen

dosentti, apulaisylilääkäri
Tays, teho-osasto

Äkillinen vaikea hengitysvajaus ja kehonulkoisen happeutushoito (ECMO)

ECMO-hoito saattaa pelastaa potilaan hengen äärimmäisen vaikeassa äkillisessä hengitysvajauksessa.

Suomessa tehohoidetuista potilaista 39% kärsii äkillisestä hengitysvajauksesta (acute respiratory failure, ARF) kuormitteen merkittävästi tehohoidon resursseja (1). ARF syntyy yleensä jonkin tautitilan (infektio, aspiraatio), keuhkovamman tai pitkäaikaisen keuhkosairauden (astma, keuhkohtaumatauti) pahenemisen seurauksena. Äkillinen vaikea hengitysvajausoireyhtymä (acute respiratory distress syndrome, ARDS) on yksi ARF:n alamuodoista. Tuoreimmassa määritelmässä ARDS jaetaan kolmeen vaikeusasteeseen: lievä, keskivaikea ja vaikea (Taulukko 1) (2). Vaikean ARF:n ja ARDS:n tehohoitokuolleisuudeksi on arvioitu 22–53%:a (1, 3) ja kuuden kuukauden kuolleisuudeksi yli 60%:a (4–5). Tuoreessa katsauksessa todettiin ARF:een liittyvän 43%:n kuolleisuus, ja että vuosina 1994–2006 se on vähentynyt 1,1% vuotta kohden (6).

Vaikean hengitysvajauksen hoidon kulmaki- viä ovat peruselintoimintojen ylläpitämisen ohella

invasiivinen hengityslaitehoito sekä hengitysvajauksen syyn selvittäminen ja hoito. Hengityslaittehoitossa pyritään estämään keuhkojen ylivenytystä välttämällä suuria kertahengitystilavuuksia sekä korkeita ilmatiepaineita. Keuhkoja suojaavan ventilaatiomallin on todettu vähentävän hengitysvajauspotilaiden kuolleisuutta (7–8).

Asentohoidoilla voidaan pyrkiä parantamaan hengitysvajauspotilaiden vointia. Esimerkiksi vatsa-asennon on todettu parantavan happeutumista vaikean hengitysvajauksen tehohoidossa (5, 9). Tuoreen meta-analyysin perusteella on näyttöä, että vaikeasta happeutumishäiriöstä ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) kärsivillä potilailla vatsamakuutus vähentää kuolleisuutta (10).

Typpioksidilla on oma roolinsa vaikean happeutumishäiriön hoidossa. Typpioksidi annostellaan potilaan hengitysilmaan erillisen annostelijan avulla. Liuetessaan keuhkorakkuloista verenkiertoon typpioksidi laajentaa kapillaarisuonia

Taulukko 1. The Berlin definition for ARDS (2)

Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging	Bilateral opacities - not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Need objective assessment (eg. echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation	
Mild ARDS	200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg, with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
Moderate ARDS	100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg, with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
Severe ARDS	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg, with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

vähentäen keuhkoverenkierron vastusta. Tämän ajatellaan parantavan verenkiertoa ja veren happeutumista ventiloituvien keuhkorakkuloiden alueella. Vaikka typpioksidihoidolla ei ole osoitettu olevan vaikutusta potilaiden kuolleisuuteen, se saattaa parantaa happeutumista lyhytaikaisesti (11).

Glukokortikoidihoito lyhentää hengityslaitteen ja tehohoidon kestoa, mikäli se aloitetaan ARDS:n varhaisvaiheessa. Kuuden kuukauden kuolleisuuteen sillä ei ole kuitenkaan todettu olevan vaikutusta (12).

Vaikeaan äkilliseen hengitysvajaukseen liittyvä kuolleisuus on viime 20–30 vuoden ajan pysynyt korkeana (yli 40%) (4–6). H1N1-pandemian aikana saatujen hyvien kokemusten rohkaisemana on vaikeasta happeutumishäiriöstä kärsiviä potilaita alettu enenevässä määrin hoitaa kehon ulkoisella happeuttimella eli ECMO:lla.

Kehonulkoinen happeutushoito (ECMO) vaikeassa hengitysvajauksessa

ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) -laite on eräänlainen sydänkeuhkokone, jota on käytetty erittäin vaikeissa happeutumis- ja ventilaatiohäiriöissä noin 40 vuotta. Satunnaistettuja tutkimuksia ECMO:n vaikutuksesta potilaiden selviytymiseen on tehty vähän. Ensimmäinen ECMO-hoitoa ja perinteistä hengityslaittehoitoa vertaileva randomoitu tutkimus tehtiin vuonna 1979 (13). Aikuisten hengitysvajauspotilaiden kuolleisuus oli siinä korkea (90%) hoitomuodosta riippumatta. Vuonna 1994 julkaisussa randomoidussa tutkimuksessa ECMO:a käytettiin hiilidioksidin poistoon vaikeassa

kaasujenvaihtohäiriössä. Tässäkään tutkimuksessa ei saatu merkitsevää eroa ryhmien välille (14).

CESAR-tutkimus vuodelta 2009 on tuorein randomoitu ECMO-tutkimus (15). Potilaat satunnaistettiin kahteen 90 potilaan ryhmään (ECMO-ryhmä ja konventionaalisen hoidon ryhmä). ECMO-ryhmän potilaita hoidettiin yhdessä ECMO-keskuksessa ja konventionaalisen ryhmän potilaita useissa kymmenissä eri sairaaloissa. ECMO-hoitoa sai 68 ECMO-ryhmään satunnaistettua potilasta, joista 63 % selvisi. ECMO-ryhmään satunnaistetuista potilaista 17 pystyttiin hoitamaan ilman ECMO:a, ja heistä selvisi 82 %. Kolme potilasta menehtyi ennen siirtoa ECMO-keskukseen ja kaksi menehtyi matkalla. Konventionaaliseen ryhmään satunnaistetuista 47 % selvisi hengissä ilman vakavaa haittaa. Ryhmien välillä oli eroja mm. siinä, että ECMO-keskuksessa potilaat saivat useammin kortikosteroideja, ja heitä ventiloitiin pienemmällä kertahengitystilavuuksilla. Seikoittavana tekijänä saattaa lisäksi olla joidenkin potilaiden ECMO-keskuksessa saama MARS- eli molecular adsorbent recycling system -hoito. Tutkijat toteavat, että ECMO-keskukseen lähetetyillä potilailla oli suurempi todennäköisyys jäädä eloon ilman vakavaa haittaa. Johtopäätös onkin osuva: ECMO-keskuksen hoito oli mahdollisesti kokonaisvaltaisesti korkeampitasoista kuin konventionaalisen ryhmän potilaiden saama hoito.

ECMO-hoidoista löytyy useita potilassarjauksuuksia. H1N1-pandemian aikaan Italiassa

Vaikeasta happeutumishäiriöstä kärsiviä potilaita on alettu enenevässä määrin hoitaa ECMO:lla

>>

**Tavoitteena on välttää
vaikean keuhkovaurion
pahentuminen ja antaa
keuhkoille aikaa parantua**

hoidettiin ECMO:lla 60 potilasta, joista selvisi 68%:a. Jos ECMO-hoito aloitettiin viikon kuluessa sairastumisesta, 77% selvisi (16). Regensburgilaisessa aineistossa ECMO:lla hoidetuista 176:sta potilaasta elossa selvisi 56%:a. Tässä tutkimuksessa trauman vuoksi ECMO-hoitoa saaneilla oli paras selviytyminen (77%) (17). Berliinissä kuvatussa potilassarjassa potilaita hoidettiin konservatiivisesti mm. inhaloitavalla typpioksidilla, korkeataajuusventilaatiolla ja sallimalla korkea valtimoverenhiilidioksidiosapaine. Mikäli potilaan tila ei korjaantunut konventionaalisilla menetelmillä, käytettiin ECMO:a. ECMO:lla hoidetuista potilaista selvisi 55%:a (18).

Yhteenvedona näistä potilassarjoista voidaan todeta, että ECMO:lla hoidetuilla potilailla oli erittäin vaikea happeutumishäiriö: ennen ECMO-hoidon aloitusta valtimoveren liuenneen hapen osamäärän suhde sisäänhengitysilman happipitoisuuteen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oli alle 80 mmHg. CESAR-tutkimuksessa ja Berliinissä tehdyssä tutkimuksessa potilaiden keuhkojen komplianssi ennen ECMO-hoidon aloitusta oli 22–29 ml/cmH₂O (15, 18). Viimeisten 20 vuoden aikana julkaistuissa tutkimuksissa laskimoiden kautta toteutetun ECMO-hoidon (VV-ECMO) jälkeinen kuolleisuus vaihtelee 32–67%:n välillä (14–18). Verrattuna konventionaalisesti hoidettujen hengitysvajauspotilaiden kuolleisuuteen, ECMO-hoidon tuloksia voidaan pitää tyydyttävänä suuresta kuolleisuuden vaihtelusta huolimatta.

ECMO-hoito käytännössä

Vaikeassa happeutumis- ja ventilaatiohäiriössä ECMO-hoito toteutetaan pääsääntöisesti laskimo-laskimo -ECMOa (VV-ECMO) käyttäen. Tässä ECMO-muodossa potilaalle asetetaan suuri (sisähalkaisijaltaan 6–9 mm) kanyyli keskeiseen laskimoon, josta veri pumpataan ECMO-laitteeseen. Laitteessa kiertävään vereen siirtyy happea, ja samalla siitä poistetaan hiilidioksidia. Tämän jälkeen veri palautetaan toisen ison kanyylin kautta lähelle sydämen oikeaa eteistä. Tyypillisesti potilaan verenkierron minuuttitilavuudesta 2–5 litraa verta kiertää ECMO-laitteen kautta.

Kaasujen vaihtimessa kaasun virtauksen ja happipitoisuuden määrää säädelään potilaan valtimoveren hiilidioksiditason ja ECMO-laitteesta

ulos tulevan veren happipitoisuuden mukaan. Mikäli hiilidioksiditaso nousee, sen poistoa lisätään kaasun virtausta suurentamalla. Jos taas happeutuminen ei ole tyydyttävää, ECMO-laitteen kautta kiertävää verimäärää pyritään lisäämään. ECMO:n kautta kiertäneen veren happikykylläisyys on käytännössä aina 100%. Kaikkea potilaan laskimoverta ei voida kierrättää ECMO:n kautta, joten osa potilaan laskimoverestä menee keuhkoihin käymättä ECMO-laitteesta. Potilaan keuhkoverenkiertoon menevän veren happikykylläisyys on täten sekoittuma, josta osa on käynyt ECMO:ssa ja osa ei. ECMO-hoidon alkuvaiheessa sekoittuneen laskimoveren happikykylläisyys vaihtelee yleensä 75–85%:n välillä. Jos potilaan keuhkoissa tapahtuva kaasujen vaihtuminen on hyvin vähäistä, ei potilaan valtimoveren happikykylläisyys juurikaan eroa sekoittuneen laskimoveren happikykylläisyydestä.

ECMO-hoidon aikana hengityslaitesäädöt ovat varsin maltilliset: frekvenssi noin 10/min, loppu-uloshengityksen positiivinen hengitystiepainne (PEEP) 5–10 cmH₂O ja sisäänhengityksen tasannepaine korkeintaan 25 cmH₂O. Sisään- ja uloshengitysaikojen suhde säädetään suunnilleen 1:1:een keuhkokuudoksen painevaurioiden vähentämiseksi. Jos potilaan tila sallii, sisäänhengitysilman happipitoisuus pyritään pitämään mahdollisimman alhaalla (n. 30%). Näillä säädöillä on keuhkoissa tapahtuva kaasujen vaihto potilaalle lähes merkityksetöntä. Hoidon alkuvaiheessa kertahengitystilavuudet jäävätkin pienimmillään alle 50 ml:n. Tavoitteena on välttää keuhkovaurion pahentuminen ja antaa keuhkoille aikaa parantua ja samalla turvata ECMO:lla riittävä veren happeutuminen.

Elimistön hapentarjontaan (DO_2) merkittävimmin vaikuttavat tekijät ovat sydämen minuuttitilavuus (CO), veren hemoglobiinipitoisuus (Hb) sekä valtimoveren hemoglobiinin happikykylläisyys (SaO_2) kaavan $\text{DO}_2 = 1,34 \times \text{CO} \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 + 0,003 \times \text{PaO}_2$ mukaisesti. PaO_2 on valtimovereen liuenneen hapen osapaine, jonka merkitys happeutumisessa jää kaavan mukaisesti muihin tekijöihin verrattuna erittäin pieneksi. VV-ECMO-hoidon alussa valtimoveren happikykylläisyys on tyypillisesti matala. Tällöin pyritään vaikuttamaan muihin hapen tarjontaan vaikuttaviin tekijöihin. ECMO-potilailla tavoitellaankin muita tehohoitopotilaita korkeampia hemoglobiinipitoisuuksia. Esimerkiksi TAYS:ssa tavoite on hoidon alussa yleensä 120g/l. Tämän ohella myös sydämen minuuttitilavuus yleensä kasvaa PEEP:in keventämisen myötä.

Keuhkojen toipuminen on havaittavissa komplianssin parantumisesta ja valtimoveren happikyllästeisyyden noususta aiemmin asetuilla hengityslaitteen ja ECMO:n asetuksilla. ECMO-hoitoajat ovat edellä mainituissa tutkimuksissa olleet keskimäärin 8–23 päivää (15–18). Yksittäistapauksissa hoitoaika voi olla pidempikin (jopa yli 100 päivää).

VV-ECMO:n indikaationa on vaikea äkillinen hengitysvajaus. Yleisin kliininen diagnoosi on viruksen tai bakteerin aiheuttama keuhkokuume, mutta sekundaarinen vaikea hengitysvajaus on myös yleinen syy. Vaikean kaasujenvaihtohäiriön voi aiheuttaa myös esim. hukkuminen tai keuhkovamma. ECMO:a käytetään myös siltahoitona keuhkon siirtoon (19).

Indikaatiot ECMO-hoitoon ovat ohjeellisia kuten myös relatiiviset kontraindikaatiot (Taulukko 2). Ylipaino lähinnä haittaa kanylointia. Hengityslaittehoitoon keston suhteen useissa ohjeissa ja tutkimuksissa on pidetty rajana 7 vuorokautta, sillä jo viikon kestoisen hengityslaittehoito korkealla sisäänhengitysilman happipitoisuudella aiheuttaa peruuttamattomia muutoksia keuhkojen rakenteissa. Vaikeassa sepsiksessä potilaalla on kaasujenvaihtohäiriön lisäksi usein verenkiertovajaus. Septinen verenkiertovaje harvoin johtuu hapenpuutteesta, mistä johtuen ECMO-hoito ei auta tilannetta. Koska ECMO-hoidon alkuun liittyy usein systeeminen inflammatorinen reaktio (SIRS), se voi pahentaa sepsispotilaan tilaa.

Omia kokemuksia Tampereelta

Tampereella ECMO-hoidot aloitettiin 2010. Potilaita on hoidettu tiiviissä yhteistyössä TAYS:n sydänkeskuksen anestesia- ja rintaelin-kirurgien kanssa. VV-ECMO:lla on syyskuuhun 2012 mennessä hoidettu 16 potilasta. Kymmenen potilasta on tullut TAYSin ulkopuolisista erityisvastaalueen (ERVA) sairaaloista. Heistä viidelle ECMO-hoito aloitettiin jän keskussairaalassa TAYSin ECMO-hoitoryhmän toimesta.

Potilaat ovat olleet 14–69-vuotiaita. Vaikean kaasujenvaihtohäiriön etiologiana on ollut mm. H1N1-infektio, pneumokokkipneumonia, aspiraatiopneumonia ja trauman aiheuttama vaikea hengitysvajaus. ECMO-hoitoajat ovat olleet 2–13 päivää. Yhdelle potilaalla hoito jouduttiin uusimaan, ja keuhkovaurio osoittautui niin vaikeaksi, että hän joutui keuhkonsiirtoon. ECMO-hoidon aikana viisi potilasta on ollut hereillä siten, että he kykenivät noudattamaan kehotuksia. Yksi potilas katseli jopa televisiota. Useammalla oli vaikea

Taulukko 2. VV-ECMO-hoidon kriteerit

ECMO:a pitäisi harkita, mikäli potilas täyttää seuraavat kriteerit:

- $PO_2/FiO_2 < 70$ mmHg, vaikka PEEP yli 10-15 cmH₂O yli 6 h
- Hyperkarbia kompensoimaton, pH < 7.25 yli 2 h
- Sisäänhengityksen tasannepaine korkea > 35-45 cmH₂O
- Staattinen komplianssi < 30 ml/cmH₂O
- Omatoiminen potilas ennen akuuttia sairastumista, ei vakavia sairauksia todettavissa
- Kohtuullinen akuutin sairastumisen jälkeen oletettavissa oleva elämänlaatu
- Palautuva vaikea keuhkovaurio
- Happeutumisindeksi (OI)>30 [OI = $FiO_2 \times$ keski-ilmatiepaineline / PaO₂]

Suhteelliset vasta-aiheet

- Lihavuus
- Hengityslaittehoitoon kesto yli 7 vuorokautta (korkea FiO₂)

Absoluuttiset vasta-aiheet

- Kallon sisäinen vuoto, tuore aivotapahtuma alle 3 kk sisällä
- Vaikea neurologinen vamma
- Koagulopatia
- Vasta-aihe elinsiirrolle
- Hoidolle reagoimaton vaikea sepsis tai septinen sokki

sepsis kanylointiaikaan ja ainakin kahdella septinen sokki, poiketen VV-ECMO-hoidon kansainvälisesti hyväksytyistä vasta-aiheista (Taulukko 2). Viidestä noudetusta potilaasta kahta oli painantaelvytetty ennen ECMO:on kytkemistä, syynä todennäköisesti hypoksemia. Yksi potilaista sai adrenaliiniboluksia kanylaation aikana, todennäköisesti hypoksemian aiheuttaman sydänlaman takia.

Suurimmaksi ECMO-hoitoon liittyväksi ongelmaksi ovat muodostuneet vuodot, jotka TAYSin potilasaineistossa eivät ole olleet henkeä uhkaavia. Kolme kuukautta ECMO-hoidon jälkeen potilaista on elossa kymmenen. Yksi potilas menehtyi monielinvaurioon ECMOsta vieroittumisen jälkeen. ECMO-hoidon aikana menehtyi kolme potilasta vaikeaan verenkiertovajeeseen. Yhdeltä potilaalta löytyi vatsaontelon karsinoosi, minkä jälkeen ECMO-hoito lopetettiin.

ECMO:lla noudetuista potilaista kolme on edelleen elossa. Otskoon pienuudesta huolimatta TAYS:n VV-ECMO-hoidon tuloksia voi pitää >>

Keuhkojen toipuminen on havaittavissa komplianssin parantumisesta ja valtimoveren happikyllästeisyyden noususta

vähintäänkin tyydyttävinä. Kymmenen potilaista tuli TAYSin ulkopuolisista erityisvastuualueen sairaaloista (Hämeenlinna, Lahti, Seinäjoki ja Vaasa), Heille ECMO-hoito aloitettiin viimeistään 24h TAYS:aan saapumisen jälkeen, valtaosalle välittömästi. Vain yksi TAYS:iin ECMO-hoitoa varten lähetetty potilas pystyttiin hoitamaan konventionaalisin keinoin. Tästä voidaan päätellä, että lähettämiskriteerit ovat tiukat, ja vaikean kaasujenvaihtohäiriön hengityslaittehoito on ERVA-alueen sairaaloissa hyvää tasoa.

Lopuksi

ECMO-hoito on yleistymässä ympäri maailmaa. Laitteet ovat kehittyneet ja hoitoon liittyvät komplikaatiot vähentyneet. Nyt ja todennäköisesti myös tulevaisuudessa, ECMO-hoito on yliopistosairaaloiden tarjoamaa hoitoa äärimmäisen vaikeassa kaasujenvaihtohäiriössä. Suurin osa hengitysvajauksesta kärsivistä potilaista pystytään hoitamaan perinteisin keinoin niin keskus- kuin yliopistosairaaloissakin. Pienellä joukolla keuhkovaurio on kuitenkin niin vaikea, että tavanomaiset keinot eivät riitä. Näissä tilanteissa ECMO-hoito voi pelastaa potilaan hengen. ECMO:lla hoidettujen potilaiden kuolleisuus on siedettävä, jos sitä verrataan konventionaalisesti hoidettujen vaikeasta hengitysvajauksesta kärsivien potilaiden kuolleisuuteen. Hoidettaessa erittäin vaikeata hengitysvajauspotilasta keskussairaalassa kannattanee konsultoida yliopistosairaalaa ajoissa ECMO-hoitomahdollisuudesta. ■

Viitteet

- Linko R, Okkonen M, Pettilä V, ym. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1352-61
- The ARDS definition task force. Acute respiratory distress syndrome, the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33
- Villar J, Kacmarek R M, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilator strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-18
- Taccone P, Pesenti A, Latini R, ym. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1997-84
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, ym. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *NEJM* 2001; 345: 568-73
- Zambon M, Vincent J-L. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008; 133: 1120-27
- THE ARDS NETWORK. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2000;342: 1301-8
- Kallet R, Jasmer R, Pittet J-F, ym. Clinical implementation of the ARDS network protocol is associated with reduced hospital mortality compared with historical controls. *Crit Care Med* 2005; 33: 925-9
- Fernandez R, Trench X, Klamburg J, ym. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1487-94
- Sud S, Friedrich J, Taccone P, ym. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 585-99
- Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome(ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7
- Meduri G, Golden E, Freire A, ym. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS. Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954-63
- Zapol W, Snider M, Hill J, ym. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1979; 242: 2193-6
- Morris A, Wallace C, Menlove R, ym. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 295-305
- Peek G, Mugford M, Tiruvoipati R, ym. Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for adult severe respiratory failure(CESAR): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63
- Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, ym. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1447-57
- Schmid C, Philipp A, Hilker M, ym. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 9-15
- Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, ym. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997; 23: 819-35
- Reeb J, Falcoz P-E, Santelmo N, Massard G. Double lumen bi-cava cannula for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation in non-intubated patient. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 125-7