Review Articles/Brief Reviews

Filtration et adsorption plasmatiques couplées : principe et perspectives dans le traitement du choc septique

[Coupled plasma filtration adsorption: rationale and perspectives in septic shock]

Mathieu Page MD, Thomas Rimmelé MD

Objectif : Le choc septique est une cause fréquente de défaillance multiviscérale et de mortalité en réanimation. Sa pathogénie semble liée à une libération excessive de médiateurs pro- et anti-inflammatoires, conduisant à une hyporéactivité immunitaire. Plusieurs stratégies thérapeutiques, ayant pour but de réduire les concentrations sanguines et tissulaires de ces médiateurs, ont été développées, dont une technique d'épuration extrarénale appelée « filtration et adsorption plasmatiques couplées » (FAPC), ou « coupled plasma filtration adsorption ».

Source : Les articles en langue anglaise ou française publiés entre 1984 et 2008 ont été recherchés dans la base de données Medline. Les mots clés et les termes MeSH utilisés étaient : « coupled plasmafiltration », « plasma filtration », « adsorption », « blood purification », « cytokines », « hemofiltration » et « sepsis ». Les études pertinentes ont été extraites et examinées à la recherche d'autres sources. Neuf articles ont ainsi été retenus.

Constatations principales : La FAPC est une méthode d'épuration continue basée sur l'adsorption non spécifique des cytokines plasmatiques par une résine synthétique, couplée à une hémofiltration. Les études expérimentales ainsi que les premiers essais cliniques ont montré des résultats intéressants sur les paramètres hémodynamiques et respiratoires, mais ces travaux n'ont pas pu mettre en évidence de bénéfice sur le pronostic vital.

Conclusion : Une nouvelle évaluation semble donc nécessaire afin de préciser la place de cette technique de purification sanguine dans l'arsenal thérapeutique du choc septique.

Purpose: Septic shock is the leading cause of multiple organ failure and mortality in intensive care units. This condition seems to be related to an overproduction of both pro- and anti-inflammatory mediators, leading to an immunological dysfunction. Therapeutic strategies aimed at reducing blood and tissue concentrations of these mediators have been developed. One of these techniques, based on extra-renal filtration, is called "coupled plasma filtration and adsorption".

Source: English and French language articles published between 1984 and 2008 were identified through a computerized Medline search. Keywords and MeSH terms used were: «coupled plasmafiltration», «coupled plasma filtration», «adsorption», «blood purification», «cytokines», «hemofiltration», «sepsis». Relevant publications were retrieved and scanned for additional sources. Nine publications were found.

Principal findings: Coupled plasma filtration adsorption is an extracorporeal treatment, based on non-specific cytokine adsorption on a specially designed resin cartridge, coupled with hemofiltration. Experimental studies and the first clinical trials have shown interesting results regarding hemodynamics and respiratory parameters. However, these trials failed to demonstrate any improvement in outcome.

Conclusion: Additional evidence is needed to clarify the role of this blood purification technique for the treatment of septic shock.

CAN J ANESTH 2008 / 55: 12 / pp 847-852

Du Département d'anesthésie-réanimation, pavillon P réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France.

Adresser la correspondance à : Dr Mathieu Page, Département d'anesthésie réanimation, pavillon P réanimation, hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03 France. Téléphone : +33 4 72 11 02 13 ; Télécopieur : +33 4 72 11 02 75 ; Courriel : page.mat@gmail.com

Les auteurs affirment n'avoir aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Accepté pour publication le 9 juin 2008.

Révision acceptée le 29 août 2008.

Le choc septique est une pathologie fréquente en réanimation. Malgré d'importants progrès thérapeutiques, la mortalité liée à cette pathologie atteint encore près de 50 %.¹ De nombreuses stratégies thérapeutiques visant à améliorer ce pronostic ont vu le jour ces dernières décennies. Des mesures simples, comme l'optimisation hémodynamique par expansion volémique et amines vasopressives ainsi qu'une antibiothérapie précoce, sont les éléments essentiels du traitement.²

Parallèlement, des thérapeutiques adjuvantes visant à moduler la réponse inflammatoire ont été également proposées. En effet, lors du sepsis, une activation disproportionnée du système immunitaire entraîne une libération massive de médiateurs inflammatoires. Parmi ceux-ci, de petits polypeptides sont libérés précocement et jouent un rôle central dans la transduction du message d'agression.³ Elles constituent la famille des cytokines. Ces cytokines modulent la réponse immunitaire vers une voie pro-inflammatoire pour certaines [facteur de nécrose tumoral (TNF- α), interleukines (IL-1, IL-6)], ou anti-inflammatoire pour d'autres (les interleukines IL-1 Ra, IL-4, IL-10).^{3,4} D'autres substances interviennent dans cette cascade inflammatoire systémique (facteur d'activation plaquettaire, leucotriènes, thromboxanes, kinines, thrombines, protéines de choc thermique).⁵ La libération successive de ces cytokines a été décrite dans plusieurs modèles expérimentaux.⁶ En clinique, ces deux phases semblent non pas se relayer mais coexister, constituant une cascade d'interactions complexes. Ces molécules seraient alors responsables des différentes défaillances d'organes et des troubles métaboliques associés aux états septiques.⁴

L'immunomodulation par antagonistes pharmacologiques spécifiques de différents médiateurs (anticorps anti-TNF α , anticorps monoclonal dirigé contre l'endotoxine, antagoniste du récepteur de l'IL-1...), n'a pour le moment pas abouti à des résultats concluants, entraînant parfois des effets délétères.⁷ L'inhibition spécifique d'un médiateur, au sein de cette cascade inflammatoire imprévisible, semble donc inefficace. Les techniques d'épuration extrarénale ont donc été proposées dans le but d'épurer l'excès de médiateurs et restaurer l'homéostasie immunitaire, réalisant ainsi une immunomodulation non spécifique.⁵ L'hémofiltration a démontré une capacité d'épuration des cytokines, notamment par l'application d'un débit d'ultrafiltration élevé, ou de membranes possédant des pores plus larges (membranes à haut point de coupure).⁸

D'autres stratégies basées sur l'adsorption de ces médiateurs sont actuellement l'objet de recherches. Plusieurs thérapeutiques sont proposées. L'adsorption spécifique du lipopolysaccharide bactérien par résines couvertes de

polymyxine B est actuellement une voie d'étude.⁹ Une autre méthode, la filtration et adsorption plasmatiques couplées (FAPC), ou *coupled plasma filtration adsorption*, est fondée sur l'adsorption non sélective des cytokines par une résine synthétique.¹⁰ Le circuit d'adsorption est couplé à une membrane d'hémofiltration permettant l'équilibre hydro-électrolytique.

L'objectif de cette revue de la littérature est de présenter le principe de la FAPC et d'analyser les données bibliographiques actuelles évaluant cette technique dans le traitement du choc septique.

Méthode

Une recherche dans la base de données Medline a été effectuée sur la période de 1984 à 2008. Les mots clés utilisés étaient «coupled plasmafiltration», «coupled plasma filtration», «adsorption», «blood purification», «cytokines» et «sepsis». Les articles anglophones et francophones relatifs à une technique de purification sanguine extracorporelle par adsorption couplée à une filtration plasmatique au cours du choc septique ont été sélectionnés. Les publications traitant de l'épuration par hémoadsorption sur une résine adsorbante sans séparation plasmatique étaient exclues. Les articles de synthèse, les cas cliniques ainsi que les études cliniques et expérimentales ont été retenus. La bibliographie de ces publications était fouillée pour rechercher des sources additionnelles.

Parmi 13 publications identifiées abordant la technique de FAPC, neuf articles essentiels ont été retenus, et sont présentés dans le Tableau I. Quatre articles de synthèse et actes de congrès présentant des informations redondantes par de mêmes auteurs ont été exclus. Les niveaux de preuve des études cliniques sont définis selon le type de méthodologie expérimentale employée.¹¹

Concept d'épuration des cytokines

Les modalités d'épuration des cytokines de l'organisme par les techniques d'épuration extracorporelle restent encore mal comprises. En effet, de nombreuses études rapportent une réduction modérée ou parfois nulle des concentrations plasmatiques de cytokines, alors même qu'un effet clinique est observé.^{5,12}

Trois théories complémentaires tentent d'expliquer les conséquences de l'épuration continue des cytokines. Dans la première, proposée par Ronco et Bellomo, l'épuration non spécifique à la phase précoce du choc septique de médiateurs inflammatoires circulants réduirait leurs concentrations plasmatiques maximales et limiterait ainsi leur effet pathogène. Ce concept est appelé l'hypothèse des pics de concentration.⁵ Dans la seconde théorie, appelée hypothèse des seuils d'immunomodulation ou concept d'Honoré, l'épuration de médiateurs

TABLEAU I Principales publications sur la technique de FAPC issues de l'analyse de la littérature et niveaux de preuve des études cliniques définis selon le type de protocole expérimental¹¹

Auteur et année (référence)	Type de publication	Paramètre principal évalué	Niveau de Preuve
Tetta 1998 ²⁵	EE <i>in vitro</i>	Adsorption des cytokines	NA
Tetta 2000 ²⁶	EE animale contrôlée	Survie à 72 h	NA
Ronco 2002 ¹²	ECR	Paramètres hémodynamiques et réponse leucocytaire	Niveau II
Formica 2003 ²³	ECNC	Paramètres hémodynamiques	Niveau III
Mariano 2004 ²²	ECR	Anticoagulation par citrate	Niveau III
Ronco 2003 ²⁰	Revue		NA
Formica 2007 ¹⁸	Revue		NA
Page 2007 ¹⁹	Cas clinique	Application clinique	Niveau V
Bellomo 2003 ¹⁰	Revue		NA

FAPC = filtration et adsorption plasmatiques couplées ; EE = étude expérimentale ; ECR = essai contrôlé randomisé ; ECNC = essai clinique non contrôlé ; NA = non applicable. Niveau I = large ECR avec résultats significatifs ; niveau II = petits ECR aux résultats incertains ; niveau III = essais non randomisés ; niveau IV = études rétrospectives ; niveau V = séries de cas, cas cliniques.

inflammatoires plasmatiques entraînerait une épuration contemporaine de pro-médiateurs et de médiateurs inflammatoires du milieu interstitiel et tissulaire. Ces concentrations tissulaires, responsables des dysfonctions d'organes, seraient alors abaissées jusqu'à un seuil au-delà duquel la cascade inflammatoire serait bloquée.¹³ Enfin, dans la troisième théorie, appelée hypothèse de délivrance des médiateurs ou concept d'Alexander, de hauts volumes d'échanges réalisés par hémofiltration à haut débit d'ultrafiltration augmenteraient le débit lymphatique de l'organisme de l'ordre de 20 à 40 fois.¹⁴ Ce flux permettrait un déplacement des cytokines tissulaires vers le secteur vasculaire et ainsi leur épuration.

L'application de débits d'ultrafiltration suffisants à l'épuration de ces médiateurs reste un sujet de débats. Plusieurs études suggèrent un bénéfice à l'utilisation d'un débit supérieur à 35 mL·kg⁻¹·h⁻¹ lors de la réalisation d'une hémofiltration.^{15,16} Pourtant, ces données ont été remises en cause récemment sur une population hétérogène de patients nécessitant une épuration extrarénale en réanimation.¹⁷ La FAPC, par son principe différent d'adsorption des cytokines et non d'ultrafiltration, ne nécessite pas de tels débits d'ultrafiltration. De plus, une adsorption efficace nécessite un passage lent sur la cartouche adsorbante, incompatible avec des débits sanguins et convectifs élevés.¹⁸

Les principales techniques d'épuration extracorporelle

TABLEAU II Caractéristiques des principaux procédés d'épuration extracorporelle proposés pour le traitement du choc septique

Technique	Principe physique d'épuration	Durée de la séance par jour	Débit d'UF (mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	Molécules épurées (PM (Da))
FAPC	Adsorption	10 h d'adsorption + 14 h d'HFVVC	Variable	Petites molécules (500 à 35 000) Moyennes molécules (35 000 à 60 000)
HDI	Diffusion	4 à 12 h	Négligeable	Petites molécules
HFVVC	Convection	24 h	> 35	Petites et moyennes molécules
HFHV	Convection	24 h	50 à 200	Petites et moyennes molécules
HFHV-P	Convection	6 à 8 h en HFHV puis HFVVC	85 (4 à 8 h) puis 35	Petites et moyennes molécules
HFHP	Convection Membranes à haut point de coupure	24 h	25 à 45	Petites et moyennes molécules. Grosses molécules (> 65 000) ?

UF = ultrafiltration ; PM = poids moléculaire ; FAPC = filtration et adsorption plasmatiques couplées ; HDI = hémodialyse intermittente ; HFVVC = hémofiltration veino-veineuse continue ; HFHV = hémofiltration à haut volume ; HFHV-P = hémofiltration à haut volume pulsée ; HFHP = hémofiltration à haute perméabilité.

relle des médiateurs inflammatoires au cours du choc septique ainsi que leurs caractéristiques spécifiques sont résumées dans le Tableau II.

Principe de la FAPC

La FAPC est une méthode d'épuration extrarénale dont la mise en œuvre est proche des techniques d'hémofiltration continue employées en réanimation. L'extraction du sang est assurée par un cathéter de dialyse standard. Un débit sanguin de 150 à 200 mL·min⁻¹ est nécessaire. Une pompe entraîne le sang vers un plasmafiltre en polyéthersulfone, de 0,45 m² de surface et de point de coupure de 800 kDa.¹⁸ Une fraction de l'ordre de 15 % est alors extraite, puis circule à faible vitesse sur la résine d'adsorption (Figure).¹⁹ Ainsi, ce contact prolongé entre les médiateurs de l'inflammation du plasma et la résine permet d'améliorer les rendements d'adsorption sans risquer l'agrégation plaquettaire ou une hémolyse. De plus, la séparation du plasma évite une activation de la coagulation, inéluctable lors d'une circulation sanguine à faible débit sur un dispositif extracorporel.

FIGURE Circuit de filtration et adsorption plasmatiques couplés. Le plasma séparé du sang par le plasmafiltre circule dans la résine adsorbante puis est réinjecté dans le circuit avant le passage dans l'hémofiltre. Une hémofiltration et/ou une hémodialyse peuvent alors être réalisées.

L'épuration des médiateurs inflammatoires est assurée par une résine spécifique (Mediasorb®; Bellco Soludia, Mirandola, Italie). Ces molécules hydrosolubles établissent des liaisons physiques stables avec la structure de la résine (liaisons non covalentes, forces de Van der Waals).²⁰ Plusieurs facteurs influencent l'efficacité de l'adsorption : le type de résine et ses propriétés chimiques, la surface de contact de la résine et la durée de contact entre la résine et le plasma.¹⁸ Le plasma est ensuite restitué dans le circuit sanguin à la sortie du plasmafiltre, puis le sang circule dans un hémofiltre. Ce second filtre permet d'assurer une perte hydrique et un équilibre électrolytique, assurant une suppléance rénale. Les échanges sont le plus souvent assurés par convection, réalisant une hémofiltration continue. Le circuit permet, en cas de nécessité, l'adjonction d'un dialysat si un transfert diffusif est souhaitable. Ainsi, cette deuxième partie du circuit de FAPC peut être une hémofiltration, une hémodialyse voire une hémodiafiltration.²⁰

Un dispositif optique de mesure de l'hématocrite en continu, situé sur la ligne d'entrée du circuit sanguin (côté artériel), permet d'évaluer en continu l'état d'hydratation du compartiment intravasculaire.²¹ Au cours de la séance, la perte de poids réalisée par le système entraîne des déplacements successifs d'eau entre les différents compartiments de l'organisme. Lors de l'initiation de l'épuration, la soustraction d'eau du secteur vasculaire conduit parfois à une hypovolémie relative responsable d'une mauvaise tolérance hémodynamique. Puis, les liquides sont mobilisés du secteur interstitiel et intracellulaire vers le secteur vasculaire, restaurant une volémie et rendant possible la poursuite de la soustraction liquidienne. La perte de poids, réalisée par le générateur de FAPC, peut donc être modulée au cours du temps grâce à cette mesure continue de l'hématocrite, selon la tolérance hémodynamique du patient. Une anticoagulation du circuit est obtenue par perfusion continue d'héparine à l'entrée du circuit. Pour les patients présentant un risque hémorragique accru, une anticoagulation régionale par perfusion de citrate est également possible.²²

La durée du traitement adsorbant est approximativement de dix heures, correspondant aux durées appliquées lors des principales études.^{12,23} À la fin de la séance, par annulation du débit d'extraction plasmatique sur le générateur, l'hémofiltration peut être poursuivie seule avec le même circuit jusqu'à la séance suivante. Un schéma de quatre séances quotidiennes de FAPC est proposé dans la plupart des études. L'initiation précoce du traitement pourrait jouer un rôle essentiel mais les données soutenant cette hypothèse restent limitées.^{8,24}

Études expérimentales

Sur leur modèle *in vitro*, comparant un circuit associant une filtration du plasma et une adsorption à un circuit d'hémofiltration seule au débit d'ultrafiltration de 20 mL·min⁻¹, Tetta *et coll.*²⁵ ont rapporté des taux d'épuration supérieurs par adsorption pour le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-1 Ra et IL-8, variant selon les différents types de résines employées. De plus, les auteurs ont confirmé une adsorption plus importante de cytokines avec un passage lent du plasma sur la résine.²⁵

Une étude animale, randomisée, sur un modèle de choc septique de lapin, a évalué l'effet de la FAPC sur le pronostic vital.²⁶ Dans ce modèle, une injection intraveineuse de lipopolysaccharide bactérien, capable d'induire une mortalité de 80 % des individus, était réalisée. Les animaux étaient alors répartis de façon aléatoire dans le groupe traité ou non par FAPC. Une augmentation significative de 85 % de la survie dans le groupe traité par FAPC a été observée. Ces don-

nées animales suggèrent donc un effet sur la mortalité. Les études cliniques ultérieures, n'ayant pas pu mettre en évidence cette propriété, ont toutefois montré des résultats intéressants.

Études cliniques

Une étude pilote de phase II, prospective et randomisée en deux groupes croisés, a évalué l'efficacité clinique et biologique de la FAPC chez dix patients aux soins intensifs présentant un choc septique associé à une insuffisance rénale nécessitant une épuration extrarénale.¹² Le score APACHE II calculé était de $27,6 \pm 1,8$. Ces patients bénéficiaient alors, dans un ordre aléatoire, d'une séance de FAPC durant dix heures et d'une hémodiafiltration veino-veineuse continue durant les dix heures suivantes, espacées d'une période libre nocturne. Les paramètres hémodynamiques de tension artérielle et de posologie de vasopresseurs étaient évalués. Des paramètres immunologiques étaient également étudiés, par la mesure des concentrations plasmatiques de TNF- α et d'IL-10, mais également par l'analyse de la réponse immunitaire des leucocytes des patients traités (production de TNF- α par les monocytes, stimulation de leucocytes témoins par le plasma de patients traités par FAPC). Les auteurs ont rapporté une réduction significative de la consommation des vasopresseurs et une augmentation de la tension artérielle moyenne dans le groupe FAPC. Alors que les taux mesurés de TNF- α et d'IL-10 en aval de la résine adsorbante étaient indétectables, les auteurs n'ont toutefois pas mis en évidence de réduction des taux sanguins de ces cytokines. Enfin, Ronco *et coll.*^{10,12} ont montré que le traitement par FAPC permettait de restaurer une réponse immunitaire à la stimulation endotoxinique.

Une seconde étude, prospective et en intention de traiter, sur des patients présentant ou non une insuffisance rénale et traités par FAPC a par la suite été réalisée.²³ Douze patients, admis en réanimation pour un choc septique nécessitant une ventilation mécanique, bénéficiaient de plusieurs séances de FAPC. Plusieurs paramètres hémodynamiques (tension artérielle moyenne, index cardiaque, résistances vasculaires périphériques) et respiratoires (rapport PaO₂/F_iO₂) étaient évalués au début puis à la fin des séances. Une amélioration significative de ces paramètres a été décrite par les auteurs au cours du traitement.

Par ailleurs, ces deux études cliniques rapportaient une sécurité d'application de la FAPC. Ainsi, dans l'étude menée par Ronco *et coll.*,¹² aucun effet secondaire lié à la technique n'a été observé sur une durée totale de cent heures de traitement. Aucune complication du traitement n'a été rapportée dans une secon-

de étude, publiée par Formica *et coll.*²³ Récemment, l'application clinique de la technique de FAPC a été décrite, illustrant la simplicité de sa mise en œuvre.¹⁹

Perspectives

Les premières études évaluant la FAPC ont montré des résultats intéressants. Bien que les effectifs de ces études soient de faible taille, une amélioration hémodynamique a été mise en évidence. Pourtant, d'autres résultats sont nécessaires pour préciser la place de la FAPC dans la prise en charge des états septiques graves. Une étude multicentrique a débuté en Italie en décembre 2006. Cette étude, baptisée COMPACT (pour *COMbining Plasmafiltration and Adsorption Clinical Trial*), a pour objectif de comparer l'effet sur la mortalité de l'adjonction ou non d'un traitement par FAPC à une prise en charge médicale standard du choc septique. Elle inclut des patients admis aux soins intensifs pour un choc septique ou développant un choc septique au cours de leur hospitalisation.

La pharmacocinétique de molécules thérapeutiques au cours des traitements par FAPC doit par ailleurs être étudiée. La fixation sur la résine des différentes classes d'agents anti-infectieux est peu connue. Or, une adsorption importante d'antibiotiques ou d'antifongiques peut conduire à des concentrations plasmatiques insuffisantes et se traduirait par une inefficacité sur les micro-organismes responsables du sepsis.²⁷ La détermination de l'adsorption des principaux agents anti-infectieux est donc nécessaire pour proposer des adaptations posologiques ou recommander un monitoring biologique des concentrations de certains agents lors de l'application d'une épuration par FAPC. L'identification éventuelle d'une élimination délétère d'oligoéléments et de vitamines pourrait également permettre de proposer une substitution lors des séances de FAPC.

D'autres études doivent être conçues pour apprécier la place de la FAPC dans l'arsenal thérapeutique des états septiques. L'importance d'une instauration précoce et le nombre de séances restent encore à préciser.

Conclusion

La libération des médiateurs de l'inflammation lors du choc septique entraîne des mécanismes physiopathologiques complexes, conduisant au tableau de syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). L'enjeu des techniques de purification sanguine est d'améliorer le pronostic encore grave du choc septique, par la réduction des concentrations sanguines et tissulaires de cytokines libérées par l'organisme. Ainsi, en limitant la réaction excessive du système immunitaire de l'hôte agressé, ces traitements adjuvants pourraient alors réduire l'incidence du SDMV.

La FAPC, basée sur l'adsorption des médiateurs de l'inflammation, pourrait être une technique prometteuse. L'application de cette thérapie à la phase précoce du choc septique semble améliorer les paramètres hémodynamiques des patients. L'efficacité clinique a été évaluée chez un nombre restreint de patients et ces études n'ont pas été concluantes. Des études en cours permettront probablement de préciser le rôle de la FAPC dans l'amélioration du pronostic des états septiques graves.

Références

- 1 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–53.
- 2 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–73.
- 3 Adrie C, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 364–75.
- 4 Johnson D, Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review. *Can J Anesth* 2001; 48: 502–9.
- 5 Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792–801.
- 6 Rimmelé T, Assadi A, Benatir F, et al. Validation of a pseudomonas aeruginosa porcine model of septic shock. *J Infect* 2006; 53: 199–205.
- 7 Tetta C, Bellomo R, D'Intini V, et al. Do circulating cytokines really matter in sepsis? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S69–71.
- 8 Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Schultz MJ, Vroom MB. Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J Crit Care* 2007; 22: 1–12.
- 9 Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11: R47.
- 10 Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1222–8.
- 11 Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95: 2S–4S.
- 12 Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1250–5.
- 13 Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1077–82.
- 14 Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 777–86.
- 15 Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26–30.
- 16 Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312–7.
- 17 VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network; Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7–20.
- 18 Formica M, Inguaggiato P, Bainotti S, Wratten ML. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 405–10.
- 19 Page M, Hayi-Slayman D, Ber CE, et al. Utilisation de la couplée plasma filtration adsorption au cours du traitement d'un choc septique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 990–3.
- 20 Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, Ricci Z, Wratten ML, Bellomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif* 2003; 21: 409–16.
- 21 Schroeder KL, Sallustio JE, Ross EA. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 652–6.
- 22 Mariano F, Tetta C, Stella M, Biolino P, Miletto A, Triolo G. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients treated with plasma filtration and adsorption. *Blood Purif* 2004; 22: 313–9.
- 23 Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 703–8.
- 24 Palevsky PM. Clinical review: timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 232.
- 25 Tetta C, Cavaillon JM, Camussi G, Lonnemann FG, Brendolan A, Ronco C. Continuous plasma filtration coupled with sorbents. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S186–9.
- 26 Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, et al. Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 1526–33.
- 27 Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 997–1038.