

## Metode de epurare extrarenala in terapia intensiva – consensul anului 2008

Sanda Maria Copotoiu, Ioana Ghitescu, Leonard Azamfirei,  
Ruxandra Copotoiu, Judit Kovacs, Janos Szederjesi\*

Terapiile de substitutie renala sunt tehnologii salvatoare de viata, pentru ca se stie ca bolnavul critic nu mai moare pur si simplu avand si IRA (injurie renala acuta), ci deseori din cauza acesteia. Aproximativ 4% din pacientii critici sunt supusi RRT (renal replacement therapy) pentru injurie renala acuta (1).

Complicatiile disfunctiei renale acute, cum ar fi uremia, dezechilibrele hidro-electrolitice (hipervolemia cu oligurie) sunt tratate de o jumatate de secol deja prin metode de epurare extrarenala, dar au ramas subiecte controversate legate de momentul initierii, alegerea procedurii, dozajul optim si nu in ultimul rand, desemnarea specialitatii care sa-si asume executia procedurii.

Exista trei teorii noi referitoare la purificarea sangelui, prioritizate aici in functie de popularitatea lor.

### **Ipoteza concentratiilor de varf**

Ipoteza ii apartine cuplului Ronco – Bellomo, care se straduiesc sa indeparteze mediatorii si citokinele din sange in faza proinflamatorie a sepsii. Se spera ca indepartarea citokinelor libere sa limiteze leziunile asociate de organe, atenuand mortalitatea. Ipoteza nu tine cont de variatiile citokinelor si a mediatorilor din interstitiu si tesuturi, de valoare clinica evidenta. Sunt deci promovate metodele care epureaza sangele de mediatori si citokine in maniera consistenta si rapida. Acestea sunt: HVHF (high permeability hemo-

*\* Disciplina A.T.I., Universitatea de Medicina si Farmacie Targu-Mures. Autor corespondent: Prof. dr. Sanda Maria Copotoiu, Clinica ATI, str. Gh. Marinescu 38, Tg. Mures, e-mail: sanda\_copotoiu@yahoo.com*

filtration), VHVHF (very high volume hemofiltration), dar si terapii hibride ca HF cu permeabilitate mare HPHF (high permeability hemofiltration), SHFHF (super high flux hemofiltration), hemadsorbția sau asocierea filtrării cu adsorbția (CPFA – coupled filtration and adsorbition), dar si orice tehnica de adsorbție care utilizeaza fortele fizice sau chimice mai degraba decat fortele de driving ale tehnicilor de hemofiltrare.

### **Ipoteza imunomodularii pragului**

Atribuita lui Honore, ipoteza ia in considerare si modificarile mediatorilor din compartimentul interstitial. Conceptul Honore sustine ca atat promediatorii cat si mediatorii sunt indepartati din interstitiu si din tesuturi ca urmare a purificarii sangelui, pana la atingerea unui punct de prag la care unele cai si cascade sunt aduse in stare de „stand still”, adica sunt imobilizate functional. La acest nivel cascadele se blocheaza incetandu-si actiunea de agresare a organelor. Totusi nivelele serice ale mediatorilor in cazul HVHF nu se reduc semnificativ chiar daca HVHF se asociaza cu efecte incontestabile hemodinamice si cu cresterea supravietuirii. Se sugereaza astfel un efect asupra mediatorilor exercitat in afara compartimentului vascular. Nu se stie cum reuseste HVHF sa genereze migrarea citokinelor si a mediatorilor din tesuturi si interstitiu inspre compartimentul vascular (2).

### **Ipoteza migrării mediatorilor**

Este cunoscuta si drept conceptul Alexander si sustine ca utilizarea HVHF mai ales cu volume de inlocuire mari (3-5 l/h), ar permite o crestere de 20-40 de ori a fluxului limfatic (3). Urmarea ar consta in dragarea mediatorilor si a citokinelor spre compartimentul vascular (in sange) de unde vor epurati. Volumele mari de substitutie devin foarte importante nu numai pentru epurare, dar si pentru promovarea fluxului limfatic transportor intre interstitiu, tesuturi si sange.

### **Mijloace**

Ca metoda fizica de epurare transportul solvitilor are loc prin difuziune, convecție sau adsorbție, independent sau combinate. Pentru IHD se utilizeaza difuziunea solvitilor conform unui gradient de concentratie printr-o membrana semipermeabila. Convecția este proprie hemofiltrării, gradientul de presiune determinand miscarea fluidelor prin membrana semipermeabila avand drept efect dragarea solvitilor, in favoarea moleculelor cu greutate moleculara medie. Exista metode intermitente – dializa intermitenta si metode continue de epurare extrarenala.

S-a dezvoltat si o tehnica hibrida, SLEDD sau slow low-efficiency daily

dialysis care utilizeaza un monitor de dializa modificat, permite adaptarea zilnica a duratei, fluxului de sange si dializat, a modului de clearance si alegerea filtrului. Se castiga in flexibilitate si se sugereaza moduri de reducere a costurilor (4).

Observatia ca multi mediatori au greutate moleculare care depasesc punctul de cut-off al hemofiltrelor conventionale, nefiind de aceea epurati, a adus pe piata filtre cu porozitatea crescuta, ca in tehnica HPHF (high porosity hemofiltration) sau SHHF (Super High Flux Hemofiltration) (5). Reversul este riscul pierderii unor molecule utile – hormoni, medicamente, nutrienti, compusi antiinflamatori. Acesta a fost inca un impuls pentru aparitia unor noi tehnici hibride, ca CPFA – Coupled Plasma Filtration Adsorption (6) sau CCHF – Coupled Cascade Hemo Filtration (7) care cresc precizia indepartarii substantelor tinta.

### **Limite si posibilitati (avantaje si dezavantaje)**

Limitele deriva din caracteristicile fiecarei metode de epurare. Avantajele teoretice ale CRRT asupra IHD (hemodializa intermitenta) sunt: doza de dializa crescuta prin medierea duratei (cantitatea totala de apa si electroliti epurata superioara IHD), stabilitate HD mai mare si posibila indepartare a citokinelor inflamatorii, control metabolic superior cu rate de recuperare renala si supravietuire superioare pentru CRRT vs IHD (2). IHD in schimb indeparteaza mai multa apa si electroliti pe ora, necesita doze mai mici de anticoagulare si imobilizeaza pacientii numai cateva ore. Costurile CRRT sunt insa mai mari (2). Bagshaw si col. au analizat recent 9 RCT urmarind efectul CRRT si al IHD asupra mortalitatii, recuperarii renale si al efectelor secundare legate de aceste modalitati terapeutice (8). Nu s-au gasit diferente intre mortalitate in functie de RRT utilizata, si nici in privinta recuperarii functiei renale. CRRT au fost insa creditate cu mai putine aritmii si mai mare stabilitate HD, in timp ce IHD s-a asociat cu un echilibru hidric cumulativ mai mare. Lipsesc insa in toate studiile protocoalele standardizate pentru momentul initiierii RRT sau dozajul metodei.

Disputa dintre cresterea volumului sau a porozitatii membranelor continua.

### **Indicatii**

Indicatiile asupra carora nu exista dubii sunt: acidoza metabolica severa, hiperkaliemia, hipervolemia cu edem pulmonar acut. Acestea sunt indicatii de urgenta, dar experienta din reanimare ne-a aratat ca exista o suma de situatii in care initierea precoce a RRT amelioreaza cel putin hemodinamica pacientilor prin reducerea necesarului de inotropice si mentinerea tensiunii

arteriale la pacientii cu sepsa sau pancreatita acuta. Necesitatea controlului echilibrului acido-bazic si hidroelectrolitic urgenteaza initierea RRT ca metoda de suport renal, oarecum similara VM in disfunctia respiratorie acuta. Exista studii care sustin beneficiul initierei profilactice al epurarii extrarenale, in special HVHF (hemofiltrarea cu volume mari) in faza a doua a sepsii, cunoscuta drept faza de paralizie imuna sau de CARS – Sindromul raspunsului antiinflamator compensator. Modelul animal cel mai studiat este cel al pancreatitei acute traumatice, indusa la porci anterior indemni la care s-a practicat hemofiltrarea postagresionala la 12 ore consecutiv traumei. Sepsa intravasculara si peritonita fulminanta atribuite translocatiei bacteriene la 12 ore au indus socul septic sever. Au fost comparate diferite modele de hemofiltrare, mai ales doze mici de 20mk/kg/h asociate adsorbției sau HVHF cu viteze de 100ml/kg/h. Autorii au putut demonstra pentru prima data, chiar daca pe model animal ca epurarea extrarenala de tipul HVHF are efect benefic nu numai in faza proinflamatorie, ci si ca masura profilactica in faza a doua, de paralizie imuna. De aici entuziasmul instituirii cat mai precoce HFV in reanimare, in ideea reducerii mortalitatii. In acest fel se primesc asigurari ca epurarea in faza a doua nu dauneaza prin indepartarea mediatorilor benefici, antiinflamatori (9,10). Pe de alta parte, RRT nu sunt anodine sau lipsite de riscuri si complicatii, nu s-au banalizat atat incat sa se afle la indemana fiecarui intensivist si exista situatii in care suportul vital reuseste sa combata IRA in absenta epurarii extrarenale. Pentru ca majoritatea informatiilor au provenit la debutul erei CRRT din experienta legata de bolnavii renali in faza terminala, de obicei tratati de nefrologi, exista inca diferente in perceperea IRA de reanimatori si de nefrologi. Intensitatea catabolismului bolnavului critic determina viteze mai mari de crestere a ureei in timp ce volumele de distributie sunt instabile. Din acest motiv nefrologii franeaza initierea precoce a RRT, conducandu-se dupa modelele fiziopatologice din suferinta renala cronica. Chiar daca cifra de 100mg% reprezenta valoarea ureei serice de la care se recomanda initierea RRT, studiile clinice care o sustineau sunt deja vechi, statistic necorespunzatoare (fie retrospective, fie cu putere slaba). Nefrologii tind sa amane epurarea pana cand aceasta este tardiva in sensul instalarii complicatiilor generatoare de stop cardiac, intensivistii doresc sa epureze devreme, pentru asigurarea stabilitatii hemodinamice, inainte de instalarea tulburarilor de coagulare proprii disfunctiei multiple de organe. Mai mult, o problema cruciala nu a fost inca rezolvata. Nu s-a putut identifica un marker adecvat pentru diagnosticarea pacientilor care sufera de IRA (injurie renala acuta) severa, persistenta si precoce in evolutia unei suferinte critice. Astfel bolnavi critici care ar supravietui si in lipsa RRT, vor fi epurati din exces de zel, expusi in consecinta unor riscuri procedurale

inutile. Totusi riscul mortii prin IRA este mult mai mare decat riscurile RRT. Din acest motiv, opinia reanimatorilor europeni converge spre randomizarea pacientilor critici spre RRT in functie de criteriile RIFLE cu initierea imediata a substitutiei renale la atingerea parametrilor din criterii.

Criteriile RIFLE permit clasificarea suferintei renale in functie de gravitate, luand in considerare rata filtrarii glomerulare (RFG) asociata creatininei serice, dar si diureza orara. RIFLE este acronimul englezesc pentru succesivitatea suferintei renale esalonata in sensul agravarii: risc, injurie, insuficienta, pierdere, stadiu terminal.

Categorie	RFG si creatinina serica	Debitul urinar
Risc	RFG redusa cu >25 % Creatinina de 1,5 x nivelul bazal	< 0,5ml/kgc/h timp de 6h
Injurie	RFG redusa cu >50 % Creatinina de 2 x nivelul bazal	< 0,5ml/kgc/h timp de 12h
Insuficienta	RFG redusa cu >75 % Creatinina de 3 x nivelul bazal	< 0,3ml/kgc/h timp de 24h sau anurie timp de 12h
Pierderea (Lost) functiei	Pierdere completa, persistenta a functiei renale timp de > 4 saptamani	
Stadiu tErninal	Boala renala terminala (> 3 luni)	

Promovate de ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), criteriile au fost rapid implementate in reanimariile europene, desi convingerea noastra este ca aplicarea lor este mai putin riguroasa si mai mult declarativa. Spre surprinderea noastra insa, popularitatea acestora in randul nefrologilor este mai putin evidenta (date personale in curs de evaluare). Daca reanimatorii sunt dispusi sa le utilizeze in practica lor si sa le avanseze ca argumentatie a indicatiilor de RRT, nefrologii insa sunt mai putin complianti si prefera sa se replieze in zona traditionalista a criteriilor de insuficienta renala cronica acutizata, unde asteapta zile de anurie fortand nota terapeutica cu doze industriale de diuretice in speranta nejustificata a reluarii functiei renale, refuzand sa accepte evidenta diferentei esentiale intre bolnavul critic cu disfunctie renala si renalul cronic. Inertia nefrologilor izolati in carapacea resurselor limitate din punct de vedere logistic, propulseaza pacienti care ar trebui sa beneficieze de RRT intr-un serviciu de dializa, direct in reanimare, prin transformarea postterapeutica din pacient cu disfunctie renala acuta (suferinta unica de organ), in pacient care asociaza hiperhidratarea

sau dimpotriva deshidratarea cu diselectrolitemii amenintatoare de viata. Daca peste acestea se mai adauga si efectele secundare ale dopaminei administrata periferic pe un pat vascular depletionat, avem tabloul clinic al candidatului la CRRT si alte metode de suport vital in reanimare, maltratat intr-un serviciu medical neinvaziv.

Un articol publicat de ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative a luat pozitie sugerand utilizarea HVHF cu un volum de substitutie de 35ml/kg/h si CVVH in socul septic rezistent la catecolamine (cu nivel V de evidenta si recomandare de grad C) (11), indicatie careia i-a crescut gradul de recomandare in scurt timp (Grad A) (12).

### Dozaj

Nu a fost stabilit dozajul optim, dar recomandarea de principiu este ca doza sa fie cel putin egala cu cea recomandata pentru ESRD (boala renala terminala). Pentru IHD, se calculeaza **indicele Kt/V**, unde K este clearanceul ureei, t – durata dializei si V – volumul de distributie al ureei (13).

Pentru CRRT, fluxul total efluent este aproximativ egal cu clearanceul solventilor cu greutate moleculara mica. Doza de CRRT, adica efluxul total, va fi data de suma vitezelor de ultrafiltrare si a fluxului de dializare.

Pentru ca nu exista consens asupra definirii notiunii de volum mare, se adopta in general propunerea celei de-a 12-a Conferinta Internationale despre Terapii de Substitutie Renala Continue de la San Diego (martie 2007), care propune urmatoarele: HVHF (high volume hemofiltration) continua se asociaza cu doze continue > 35ml/kg/h; pulse HVHF consta in doze de peste 45ml/kg/h timp de 4, 6 sau 8 ore urmate de HVHF de 35ml/kg/h, argumentate de un studiu al lui Ronco care sustine efectul benefic al dozelor mari (45ml/kg/h) la pacientii cu disfunctie renala acuta de etiologie septica (14,15).

## Esentialul actualizat al practicii clinice – vademecum RRT 2008

### Momentul initiarii

Nu exista raspuns clar sustinut de evidente daca initierea precoce a CRRT este de recomandat vs initierea intarziata, in primul rand pentru ca nu exista consens relativ la definitia termenilor de precoce si tardiv sau intarziat (13).

### Alegerea procedurii

La pacientii critici cu IRA (injurie renala acuta) atat CRRT, cat si IHD par a fi eficiente. Recomandare: a fi utilizate in functie de nevoile individualizate si preferintele locale.

### Viitorul

În privința ierarhizării metodelor în terapia intensivă, ambele metode au un rol în terapia pacientului critic cu IRA. Pentru tehnicile mai noi, hibride, ca de exemplu SLEDD este nevoie de mai multe date. Oricum prin efectele lor, metodele de epurare extrarenală utilizate în reanimare pot fi încadrate în arsenalul terapeutic cu efect MOST, adică de suport multiorganic (renal, hemodinamic, antiinflamator, de reechilibrare hidro-electrolitică și antitoxic) (16). HPHF sau CFPA, tehnici cărora li s-a atribuit capacitate mai mare de epurare a mediatorilor și citokinelor din sânge, nu și-au putut demonstra în forma prezentă presupusele proprietăți de creștere a fluxului limfatic, în consecință nu pot mobiliza mediatorii și citokinele din țesuturi și din interstițiu, locul principal de agresiune. Ele au avut în ameliorarea hemodinamicii și a supraviețuirii în studiile sepsei acute pe modele animale (17). Metodele care utilizează membrane de filtrare cu porozitate mai mare și/sau hemoadsorbția ar avea șanse mai mari de epurare a mediatorilor, cu riscul risipirii antibioticelor, a nutrienților administrați, a hormonilor endogeni sau a unor metaboliți neidentificați. Tehnicile hibride pot specula calitățile fiecărei metode primare. CCHF și CPFA fiind cele mai bine cotate metode actualmente prin capacitatea lor de a restitui o mare parte din sângele tratat, evitând pierderea cantităților importante de nutrienți în condițiile în care se epurează molecule mari. Se speră ca aceste metode vor deveni mai precise, ținând moleculele pe care dorim să le eliminăm, cu pierderi neglijabile ale moleculelor prețioase.

O atenție crescută merită caracteristicile membranei de filtrare. În timp ce hemofiltrarea încearcă să modifice concentrațiile moleculelor mai mici de 45 kDa, în extrema opusă, în cazul filtrării plasmei, sunt vizate molecule de peste 900 kDa. Se pare că hemofiltrarea cu membrane cu cut-off de 60 kDa realizează un clearance al mediatorilor favorabil bolnavului aflat în septic sever (2).

### Dozaj

Pentru dializa intermitentă zilnică și CVVH/CVVHDF, se recomandă dozele de eflux de minim 35 ml/kgc/h. Pentru hemodializa intermitentă, doza similară corespunde unui pool unic și  $Kt/V$  de 1,4 /zi, ceea ce obligă la sedințe zilnice (17). Aceste recomandări sunt aplicabile tuturor pacienților critici cu insuficiență renală acută, indiferent dacă aceasta este secundară sepsei sau nu (2).

### Motivația succesului CRRT în TI

Epurarea mediatorilor și inhibiția expresiei fazei proinflamatorii prin reducerea nivelului seric al citokinelor nelegate este chintesenta simplă a unor

efecte mult mai complexe exercitate de RRT. Alte substante epurate prin HVHF sunt:

- endothelina-1, responsabila de hipertensiunea pulmonara precoce din sepsa
- endocanabinoizii autori ai vasoplegiei
- factorul depresant miocardic responsabil de depresia miocardica in sepsa (17,18,19,20)
- PAI-1, factorul inhibitor al activatorului plasminogenului, a carui scadere se coreleaza cu scoruri APACHE ridicate si rate crescute de mortalitate in sepsa. Epurarea sa reduce incidenta CID (21).
- HVHF poate diminua apoptoza celulara inflamatorie in sepsa, mai ales a macrofagelor si neutrofilelor. Explicatia ar consta in eliminarea produsilor caspazei-3 cu greutate moleculara de aproximativ 35 000 Da, si a produsilor caili caspazei -8 (22).
- Pe modele animale, HVHF reduce imunoparalizia datorate sepei, ca atare scade riscul infectiilor nozocomiale sau secundare (9,10).

#### Studii ale caror rezultate sunt asteptate

IVOIRE in Europa, va include peste 480 bolnavi critici cu soc septic si injurie renala acuta definita conform criteriilor RIFLE (23).

ATN in USA

RENAL in Australia si Noua Zeelanda. Ultimele doua includ nu numai pacienti cu injurie renala septica ci si cu disfunctie renala de alte etiologii.

#### Lista de abrevieri

ADQI Acute Dialysis Quality Initiative; Initiativa Asigurarii Calitatii in Dializa Acuta

CARS Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome, Sindromul raspunsului compensator antiinflamator

CCHF Cascade hehofiltration; hemofiltrarea in cascada

CPFA Coupled filtration and adsorbition; Filtrare si adsorbție asociate

CRRT Continuous renal replacement therapy; Terapii de substitutie renala continua

CVVH continuous venovenous hemofiltration; Hemofiltrare continua veno-venoasa

CVVHDF continuous venovenous hemodiafiltration; Hemodiafiltrare continua veno-venoasa

ESRD End stage renal disease; Boala renala in stadiu terminal

HPHF High permeability hemofiltration; Hemofiltrare cu permeabilitate mare

HVHF High volume hemofiltration; Hemofiltrare cu volum mare  
 IHD Intermittent hemodialysis, sau HDI hemodializa intermitenta  
 IRA Injuria renala acuta  
 MOST multiple organ support therapy; Terapia de suport multiorganica  
 PAI-1 Inhibitorul activatorului plasminogenului  
 RIFLE risk, injury, failure, loss, end stage – risc, injurie, insuficienta, pierdere, stadiu final  
 RRT renal replacement therapy – terapii de substitutie renala  
 SHHF Superhigh flux hemofiltration; Hemofiltrare cu flux suprinalt  
 SLEDD Slow low efficiency daily dialysis; Dializa zilnica cu eficienta lenta  
 VHVHF Very high volume hemofiltration; Hemofiltrare cu flux foarte mare

#### BIBLIOGRAFIE

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multi-center study. *JAMA* 2005; 294:813-8.
2. Honore PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood purification techniques in Sepsis and SIRS, in 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Ed by JL Vincent, Springer, 2008 :434-43.
3. Di Carlo JV, Alexander SR, Hemofiltration for cytokine –driven illness: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs*, 2005; 28: 777-86.
4. Berbec AN, Richardson RM, Sustained low-efficiency dialysis in the ICU; cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70: 963-8.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 2002; 28: 651-5.
6. Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorbition. *Intensive Care Med* 2003; 29:1222-8.
7. Valbonesi M, Carlier P, Icone A, et al. Cascade filtration: a new filter for secondary filtration– a multicentric study. *Int J Artif Organs* 2004; 27:513-5.
8. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:610-7.
9. Yekebas EF, Strate T, Zolmajd S, et al. Impact of different modalities of continuous veno-venous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis. *Kidney Int* 2002; 62;1806-18.
10. Wang H, Zhang ZH, Yan XW, et al. Amelioration of Haemodynamics on oxygen metabolism by continuous veno-venous hemofiltration in experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:127-31.
11. Bellomo R, Honore PM, Matson JR, et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. Consensus statement. Position paper. ADQI III Conference. *Int J Artif Organs* 2005; 28:450-8.
12. Bouman CSC, Oudemans-van-Straaten HM. Guidelines for timing, dose, and mode of continuous replacement therapy for acute renal failure in the critically ill. *Neth J Crit Care* 2006, 10:561-8.
13. Singbartl K, Kellum J. Renal Replacement therapies: When, how, and how much? in *Controversies in Intensive Care Medicine*, Ed by Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A, Medizinisch Wissenschaftliche Vergesellschaft, Berlin, 2008, p. 145-52.
14. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000; 356:26-30.
15. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role of CVVH. *EDTRA ERCA J* 2002; 2:13-8.
16. Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: From renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs* 2002; 25:733-47.
17. 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.
18. Honore PM, Joannes-Boyau O, Meurson L, et al. The Big Bang of Haemofiltration: the beginning of

- a new era in the third Millenium for extra-corporeal blood purification! *Int J Artif Organs* 2006; 29:649-59.
19. Honore PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156:387-95.
  20. Honore PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: high volume hemofiltration- a global view. *Contrib Nephrol* 2007; 156:387-95.
  21. Garcia Fernandez N, Lavilla FJ, Rocha E, et al. Haemostatic changes in systemic inflammatory response syndrome during continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 2000; 18:282-9.
  22. Bordoni V, Balgon I, Brendolan A, et al. Caspase 3 and 8 activation and cytokine removal with a novel cellulose tracetate super-permeable membrane in vitro sepsis model. *Int J Artif Organs* 2003; 26:897-905.
  23. [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00241228](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00241228). The IVOIRE study.