

Mise au point

Hémofiltration et choc septique : impact hémodynamique

Hemofiltration and septic shock: influence on haemodynamics

C. Vinsonneau *, A. Cariou, J.F. Dhainaut

Service de réanimation médicale, groupe hospitalier Cochin-Port-Royal, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Reçu et accepté le 4 janvier 2002

Résumé

L'hémofiltration est une technique d'épuration extra-rénale jouissant d'une grande popularité au sein de la communauté médicale, en raison principalement de sa réputation en termes de tolérance hémodynamique. Si certaines études chez l'animal ont retrouvé des effets hémodynamiques positifs allant jusqu'à l'amélioration des paramètres cardio-circulatoires, les études humaines menées soit chez des patients en insuffisance rénale aiguë soit chez des patients septiques n'ont pas confirmé ces données. De plus les différents marqueurs inflammatoires utilisés (cytokines, complément...) n'ont pas permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes susceptibles d'expliquer l'effet potentiel de l'hémofiltration. Il semble à la lecture des études récentes que les techniques d'hémofiltration permettant d'augmenter les capacités d'épuration s'accompagnent d'un effet clinique plus marqué. Les principaux travaux cliniques concernent l'utilisation de plus hauts volumes d'échange (hémofiltration à haut volume) et montrent une nette amélioration des paramètres hémodynamiques, voire de la survie des patients en choc septique. Ces données restent encore préliminaires mais permettent de nourrir de nouveaux espoirs, même si les mécanismes responsables de ces effets observés ne sont pas encore élucidés.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hemofiltration is a very popular renal replacement modality related to a supposed improved hemodynamic tolerance. If some animal studies found positive haemodynamic effects including myocardial performance improvement, human studies especially in the setting of acute renal failure or severe sepsis failed to demonstrate any convincing conclusion. Moreover, the analysis of inflammatory biomarkers of sepsis (cytokines, complement...) did not allow to better understand the supposed mechanism of haemodynamic improvement due to this renal replacement therapy. It seems that more efficient modalities of middle molecules removal, such as high volume hemofiltration may induce a greater clinical effect. These preliminary studies are hopeful in the era of blood purification in sepsis, even if mechanisms are still poorly understood.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Hémofiltration ; Hémofiltration à haut volume ; Médiateurs de l'inflammation ; Paramètres hémodynamiques ; Sepsis

Keywords: Haemofiltration; High volume haemofiltration; Sepsis; Inflammatory mediators; Haemodynamics

1. Introduction

Depuis sa description en 1977 par Kramer et al. [1], l'hémofiltration a bénéficié d'une popularité considérable au

sein de la communauté scientifique malgré l'absence de preuves formelles de sa supériorité par rapport aux techniques de suppléance rénale classiques (hémodialyse intermittente). De nombreuses raisons expliquent ce phénomène, parmi lesquelles une plus grande facilité d'utilisation et une base rationnelle forte concernant des effets bénéfiques en termes de tolérance hémodynamique avec un contrôle méta-

* Auteur correspondant.

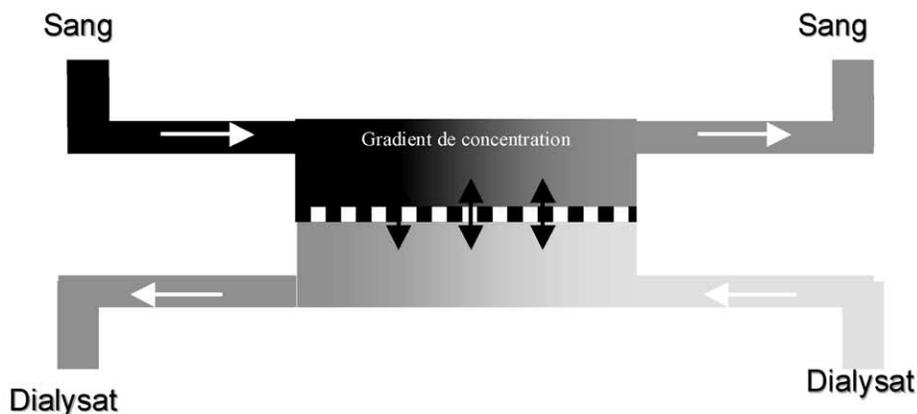
Adresse e-mail : christophe.vinsonneau@cch.ap-hop-paris.fr
(C. Vinsonneau).

bolique au moins équivalent à celui de l'hémodialyse. La tolérance hémodynamique des méthodes d'épuration extra-rénale (EER) est en effet un problème majeur lorsque l'on s'adresse à des patients de réanimation instables sur le plan circulatoire. Il est connu que l'ultrafiltration seule (échange convectif) est hémodynamiquement mieux tolérée que l'échange diffusif (dialyse) associé à l'ultrafiltration, responsable de 20 à 30 % d'hypotension en cours de séance [2]. L'hémofiltration utilise ce mécanisme d'échange convectif, expliquant sa meilleure réputation en terme de tolérance hémodynamique. Les premières études cliniques se sont intéressées aux patients instables porteurs d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant une EER. Elles ont montré une bonne préservation des paramètres hémodynamiques, qu'il s'agisse de technique artério-veineuse [3] ou veino-veineuse [4] chez des patients pour lesquels il était réputé difficile de recourir à l'EER conventionnelle. De nombreux autres travaux cliniques rétrospectifs ont rapporté une bonne tolérance hémodynamique de ces techniques, sans toutefois qu'il y ait dans la littérature de données comparatives formelles entre hémodialyse et hémofiltration [5–8]. De fait la seule étude randomisée prospective ayant comparé les deux techniques ne retrouve pas de différence significative. Mais là encore, certains biais méthodologiques ne permettent pas de conclure formellement [9]. Au cours des états inflammatoires aigus (SIRS), associé ou non à une insuffisance rénale aiguë, certains auteurs ont pu rapporter non seulement une excellente tolérance hémodynamique mais surtout une amélioration des divers paramètres hémodynamiques grâce à l'utilisation de l'hémofiltration [10–12]. Si ces études humaines sont pour la plupart méthodologiquement critiquables car souvent rétrospectives et non comparatives, de nombreuses études animales ont apporté des preuves incontestables sur l'impact hémodynamique de ces techniques d'épuration à l'aide de différents modèles d'animaux septiques [13–17]. Ainsi s'est développé le concept de support rénal (« renal support » des Anglo-Saxons) dans les situations de défaillance multiviscérale où le rein apparaît comme victime, en lieu et place du concept de suppléance rénale (« renal replacement »). L'épuration extra-rénale n'apparaît plus seulement comme une méthode supplétive mais comme une arme thérapeutique permettant de moduler la réaction inflammatoire. Les évolutions technologiques ont permis le développement de nouvelles modalités d'hémofiltration, parmi lesquelles l'augmentation des volumes d'échange (hémofiltration à haut volume), l'augmentation de la perméabilité des membranes ou l'augmentation de leurs propriétés d'adsorption permettent d'explorer différents axes de recherche dont l'application clinique est probablement proche. Dans ce chapitre nous aborderons, tout d'abord les bases rationnelles qui ont permis le développement de ces travaux puis nous développerons les études animales et humaines ayant tenté de les vérifier afin de terminer par les travaux cliniques récents ayant cherché à évaluer l'impact réel de nouvelles modalités d'hémofiltration sur l'amélioration des paramètres hémodynamiques ou cardio-circulatoires.

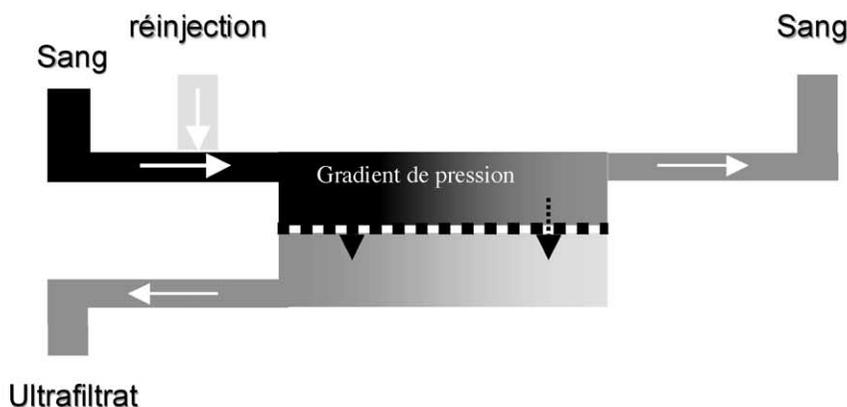
2. Bases rationnelles

Il est nécessaire préalablement de définir quelques notions fondamentales. Lorsque l'on parle d'hémofiltration, il est fait référence aux techniques d'épuration extra-rénale dont le mécanisme d'échange est convectif et non diffusif (dialyse). L'échange se fait au travers de la membrane sous l'effet d'un gradient de pression (Fig. 1) qui permet la réalisation d'un ultrafiltrat du plasma. La composition de l'ultrafiltrat ainsi réalisé dépend des propriétés de la membrane utilisée, mais est constitué d'eau et des différentes molécules dont le poids moléculaire est inférieur à la dimension des pores de la membrane (seuil de coupure). La concentration de ces différentes molécules est identique à celle du plasma, expliquant que la clairance des petites molécules soit directement proportionnelle au volume d'ultrafiltration réalisé (de l'ordre de 35 ml min⁻¹ classiquement). L'échange convectif permet par ailleurs d'augmenter notablement par rapport au mode diffusif l'épuration des molécules de taille moyenne. Les membranes synthétiques couramment utilisées permettent d'épurer des molécules jusqu'à 30 KD par simple échange convectif, mais entraînent aussi une élimination de certaines molécules par adsorption sur la membrane. La première technique décrite [1] appelée hémofiltration artério-veineuse (CAVH ou *continuous arterio-venous hemofiltration*) utilisait un double abord artériel et veineux afin de générer, grâce à la différentielle de pression entre l'artère et la veine, un gradient de pression de manière autonome. Puis à l'aide d'une pompe sur le circuit extracorporel, l'abord vasculaire a pu être réalisé par voie veino-veineuse (CVVH ou *continuous veno-venous hemofiltration*). Ceci a permis d'augmenter les volumes d'ultrafiltrat réalisés (plusieurs L/h), nécessitant de ré-injecter sur le circuit extracorporel une quantité de liquide équivalente à celle ultrafiltrée, afin de maintenir constante la volémie du patient. Devant la faible efficacité sur l'épuration des petites molécules et les difficultés techniques rencontrées pour augmenter les volumes d'échange, une part diffusive a été associée grâce à la circulation d'un dialysat à contre-courant (CVVHDF ou *continuous veno-venous hemo-diafiltration*). Si ces différents artifices techniques augmentent l'efficacité de l'épuration, on peut considérer qu'elles sont qualitativement comparables pour l'épuration des moyennes molécules. Ainsi nous regrouperons ces différentes techniques sous le terme « hémofiltration », en les caractérisant par leur efficacité relative (volume d'échange).

Concernant la tolérance hémodynamique, l'échange convectif permet de diminuer les variations rapides d'osmolalité et donc les variations volémiques rapides, comparé à l'échange diffusif où celles-ci sont très marquées. De plus l'hémofiltration pourrait assurer une meilleure préservation de la réactivité vasculaire. Ceci permet d'expliquer la parfaite tolérance hémodynamique de ces techniques mais l'amélioration des paramètres hémodynamiques fait appel à d'autres mécanismes, en particulier le concept de modulation



L'échange diffusif est bidirectionnel, dépendant du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane



L'échange convectif est unidirectionnel sous l'effet d'un gradient de pression généré au travers de la membrane.

Fig. 1. Mécanismes d'échange diffusif et convectif.

de la réaction inflammatoire, grâce à l'élimination des médiateurs de l'inflammation.

La possibilité d'éliminer ces molécules de taille moyenne a permis de susciter des espoirs thérapeutiques dans les états inflammatoires aigus, en particulier au cours du choc septique, où les médiateurs de l'inflammation semblent jouer un rôle central. De nombreux auteurs ont tenté de corréler l'effet clinique observé à leur élimination. En effet, le poids moléculaire des différentes cytokines pro-inflammatoires, de même que celui de la plupart des médiateurs des voies alternatives (PAF, leucotriènes, MIF, complément...) est en dessous du

seuil de coupure, tandis que celui de la plupart des cytokines anti-inflammatoires est au-dessus de ce seuil (Fig. 2). À la lumière des échecs des principales études sur la modulation spécifique de la réaction inflammatoire [18], la possibilité d'une intervention non spécifique laissait entrevoir un bénéfice possible en terme de stabilité de l'état hémodynamique, voire d'amélioration du pronostic vital.

En résumé, l'hémofiltration permet, en théorie, grâce au mode d'échange convectif qu'elle utilise, une meilleure élimination des molécules de taille moyenne, en particulier des cytokines pro-inflammatoires, ce qui associé aux plus faibles

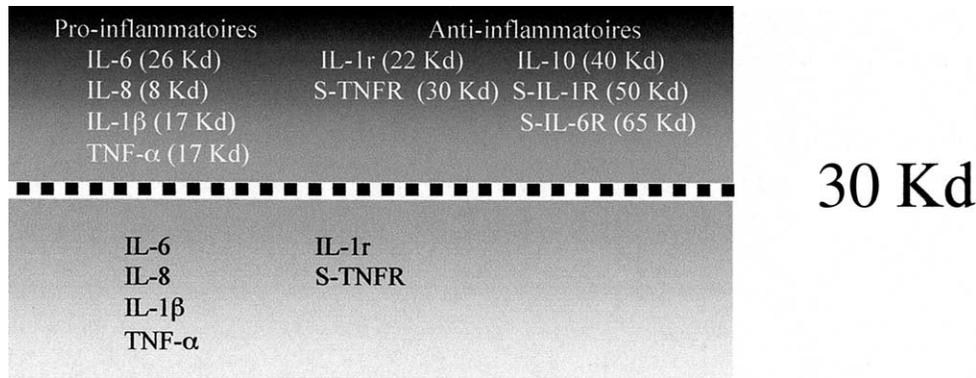


Fig. 2. Élimination des principaux médiateurs de l'inflammation en hémo­filtration.

variations d'osmolalité plasmatique induites, permet d'attendre une bonne tolérance hémodynamique, voire une amélioration hémodynamique au cours des états inflammatoires aigus.

3. Données expérimentales

Il est souvent difficile de comparer entre elles les études expérimentales, car il n'existe aucune homogénéité concernant les techniques d'hémo­filtration (CAVH, CVVH), les volumes d'ultrafiltration (bas ou haut volume), les membranes et les modèles expérimentaux utilisés (choc infectieux, choc endotoxinique). L'une des premières études à avoir montré un bénéfice clinique au cours du choc septique est celle de Gomez et al. [13]. Les auteurs réalisent un choc septique à l'aide d'injection d'*E. coli* induisant chez le chien un choc hypodynamique avec altération de la contractilité myocardique évaluée par la mesure de l'élastance télé­systolique maximale. L'hémo­filtration par CAVH à bas volume (27 ml kg⁻¹ h⁻¹) réalisée 4 h après l'induction du choc permet dans ce modèle de restaurer la fonction contractile des animaux par rapport au groupe contrôle où celle-ci n'est pas modifiée. De plus lorsqu'ils évaluent l'effet de l'ultrafiltrat sur le muscle cardiaque d'animaux sains, les auteurs constatent une altération de contractilité. Gomez et al. concluent à l'amélioration de la contractilité par hémo­filtration qui serait liée à l'épuration d'un facteur circulant cardiopresseur. Ces premières données ne sont pas confirmées par tous les auteurs, la plupart ne retrouvant pas d'effet hémodynamique notable [19–20] pour des volumes d'hémo­filtration équivalents. Ces données concernent cependant l'hémo­filtration à bas volume. Elles vont être complétées secondairement par les travaux de Grootendorst et al. qui évaluent l'effet obtenu en augmentant le volume d'échange et donc la capacité d'épuration de la technique grâce à l'utilisation de la CVVH. Ils montrent sur un modèle de choc endotoxinique chez le cochon, avec institution précoce de l'hémo­filtration à haut volume (100 ml kg⁻¹ h⁻¹), une amélioration des paramètres hémodynamiques (pression artérielle, débit cardiaque, travail systolique ventriculaire) par rapport à un groupe contrôle (choc endotoxinique sans hémo­filtration) [14,15]. Ces travaux laissent donc penser que l'effet hémodynamique obtenu

est directement dépendant du volume d'échange réalisé, probablement grâce à l'augmentation de l'épuration de certains médiateurs. En effet certains auteurs retrouvent un effet délétère de l'ultrafiltrat des animaux septiques lorsque celui-ci est injecté à des animaux sains, reproduisant le même tableau clinique que celui obtenu chez les animaux malades [21].

Le rôle du volume d'échange a été confirmé par deux travaux récents, qui montrent que l'hémo­filtration précoce (CVVH) réalisée à 80 ml kg⁻¹ min⁻¹ sur un modèle de choc endotoxinique chez le chien ne permet que d'atténuer le retentissement hémodynamique du choc [16]. Réalisée à 107 ml kg⁻¹ h⁻¹ de manière différée sur un modèle équivalent, la technique entraîne une amélioration significative du débit cardiaque et du volume d'éjection du ventricule gauche [17]. De plus, ces auteurs montrent que l'augmentation chez les mêmes animaux du volume d'échange à 215 ml kg⁻¹ h⁻¹ permet d'améliorer significativement la pression artérielle moyenne et l'index systolique du ventricule gauche par rapport au groupe contrôle.

En résumé les études animales montrent que l'hémo­filtration permet d'améliorer l'état hémodynamique lorsque l'on utilise de hauts volumes d'échange et que cet effet semble lié à l'élimination de certaines substances dans l'ultrafiltrat. Avant d'extrapoler ces résultats à l'homme, deux remarques doivent être faites. D'une part, la plupart des études sont faites sur des modèles de choc endotoxinique peu comparable au choc septique (choc hypokinétique), d'autre part l'hémo­filtration y est souvent débutée avant l'induction du choc ou au même moment, ce qui est irréaliste en pathologie humaine.

4. Études humaines

Malgré les réserves précitées, les études animales ont suscité de réels espoirs quant au rôle de modulation de la réaction inflammatoire que pourrait avoir l'hémo­filtration. De fait, de nombreuses études ont pu mettre en évidence une élimination des divers médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire du sepsis (cytokines, complément, dérivés de la voie arachidonique...) [21], soit par mécanisme convectif (dosage dans l'ultrafiltrat) soit par mécanisme d'adsorption (mesure de clairance). Il n'en reste pas moins que la clairance

ainsi obtenue est faible, que l'élimination n'est pas sélective (élimination rapportée de cytokines anti-inflammatoires) et surtout que les taux circulants mesurés de manière contemporaine ne varient que dans de faibles proportions et de manière non significative dans la plupart des études [7,11,12,22,23]. Concernant les effets cliniques, les études réalisées à bas volume ($< 50 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) retrouvent des effets inconstants qu'il s'agisse de patients septiques ou de patients porteurs d'une insuffisance rénale en contexte septique [7,8,10–12,22,23]. La plupart sont rétrospectives et les études prospectives sont ouvertes, sans groupe de comparaison (contrôle, épuration extra-rénale conventionnelle). Il n'existe actuellement aucune étude prospective ayant comparé l'impact hémodynamique de cette technique par rapport à la dialyse conventionnelle, alors qu'il s'agit de l'argument le plus utilisé pour en justifier l'utilisation. Une étude prospective randomisée multicentrique est en cours afin de comparer ces deux techniques à la fois en termes de mortalité mais aussi en termes de tolérance hémodynamique et de complications [24]. Cette étude permettra probablement de préciser l'impact réel de l'hémofiltration chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale s'intégrant dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale.

Ainsi les travaux chez l'homme restent décevants car contradictoires, qu'il s'agisse de la tolérance hémodynamique de l'hémofiltration au cours du traitement de l'insuffisance rénale aiguë ou de l'effet hémodynamique potentiel au cours du traitement des états inflammatoires. L'effet clinique obtenu à l'aide de techniques à bas volume semble discutable et l'élimination des cytokines, si elle est réelle dans l'ultrafiltrat, ne semble pas s'accompagner de variations significatives des taux plasmatiques. Néanmoins les leçons des études animales nous montrent que l'augmentation de la clairance peut augmenter l'efficacité de l'hémofiltration, que celle-ci soit réalisée par l'augmentation des volumes d'échange ou l'utilisation de membranes à plus haute perméabilité. C'est sur la base de ces travaux que se sont développées récemment quelques études sur l'impact hémodynamique de l'hémofiltration grâce à l'augmentation des volumes d'échange (hémofiltration à haut volume).

5. Données récentes

L'impact de l'hémofiltration utilisant de plus hauts volumes d'échange (hémofiltration à haut volume ou HFHV) semble apporter un bénéfice supplémentaire dans les états inflammatoires aigus. Oudemans-van Straaten et al. [25] retrouvent à l'aide d'une étude prospective de cohorte, chez des patients en insuffisance rénale aiguë traités par HFHV (5 l h^{-1}) une amélioration du pronostic avec une mortalité observée inférieure à la mortalité prédite par différents scores de gravité (47 % contre 73 %). De plus ces auteurs rapportent une excellente tolérance de l'HFHV et une amélioration significative des paramètres hémodynamiques (index cardiaque) sans modification des doses de catécholamines chez les patients en choc persistant après le traitement initial. L'effet

sur les catécholamines de l'HFHV avait déjà été rapporté par Bellomo et al. dans un travail préliminaire [26]. À l'aide d'une étude en *cross-over* sur des patients en choc septique, cette étude compare l'hémofiltration à haut volume (6 l h^{-1}) pendant 8 h à l'hémofiltration à bas volume et retrouve une nette diminution des doses de noradrénaline utilisées sous HFHV. Ces résultats ont été récemment confirmés par la même équipe [27] à l'aide d'une étude prospective randomisée en *cross-over* sur un petit collectif de patients (11 patients) porteurs d'un choc septique avec défaillance multiviscérale incluant une défaillance rénale justiciable d'une épuration extra-rénale. Les patients reçoivent soit 8 h d'HFHV (6 l h^{-1}), soit 8 h d'hémofiltration à bas volume (1 l h^{-1}) puis après une période de "wash out", ils reçoivent l'autre technique. L'analyse des résultats montre que les paramètres hémodynamiques sont comparables entre les deux périodes (pression artérielle, index cardiaque, pression artérielle pulmonaire d'occlusion), mais l'HFHV s'accompagne d'une baisse significative des catécholamines évaluée sur le pourcentage moyen de réduction de dose (-68% contre -7%), alors qu'il n'existe aucune différence significative pour la baisse de température corporelle (susceptible de modifier le tonus vasculaire) induite et que la balance des fluides est comparable.

L'étude actuellement la plus intéressante en terme d'effet hémodynamique est celle d'Honoré et al. [28]. Ils ont évalué l'impact de l'HFHV (9 l h^{-1}) pendant 4 h suivie de 4 h minimum d'hémofiltration à bas débit chez 20 patients en choc septique réfractaire. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'effet de l'hémofiltration à haut volume sur les paramètres hémodynamiques de ces patients. Les patients étaient considérés « répondeurs » à la technique s'ils amélioraient leurs paramètres hémodynamiques suivant des critères prédéfinis à la 2^e h (augmentation de l'index cardiaque $\geq 50 \%$, augmentation de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé $\geq 25 \%$) et à la quatrième heure (augmentation du pH $\geq 7,3$, diminution des doses d'adrénaline $\geq 50 \%$). L'expansion volémique et l'ajustement des doses de catécholamines en cours d'étude étaient réalisées grâce à un schéma prédéfini, identique pour chaque patient. Sur leur population, 11 patients sont considérés répondeurs, témoignant d'une amélioration des divers paramètres hémodynamiques évalués. Lorsque les auteurs étudient l'évolution des deux populations (répondeur et non répondeur) qui sont comparables (scores de gravité, paramètres hémodynamiques initiaux), ils retrouvent une survie à 28 j de 82 % chez les répondeurs tandis que tous les non répondeurs décèdent. La mortalité globale est de 55 % alors que la mortalité prédite par les scores de gravité utilisés (SAPS II, Apache II) est de 79 %. Les facteurs significativement associés à la survie comprennent le caractère répondeur, le délai d'initiation de l'hémofiltration et le poids du patient. Le rôle joué par le poids montre une fois encore l'importance du volume d'échange dans l'efficacité de la technique.

Cette étude, si elle n'est ni randomisée, ni comparative, permet cependant d'apporter de forts arguments en faveur du

rôle positif de l'hémofiltration à haut volume sur les paramètres hémodynamiques.

L'effet de plus faibles volumes d'échange (2 l h^{-1}) semble être modeste voire inexistant sur le plan hémodynamique, comme en témoigne le travail de Cole et al. [29]. Les auteurs ont randomisé 24 patients septiques en phase précoce du choc pour recevoir pour la moitié d'entre eux, en plus du traitement conventionnel une hémofiltration à bas volume pendant 48 h. L'étude ne retrouve aucun effet sur la durée d'utilisation des catécholamines, ni sur l'évolution des patients.

En marge des études sur l'augmentation des volumes d'échange (HFHV), d'autres voies de recherche explorent d'autres directions susceptibles d'augmenter la clairance de médiateurs de l'inflammation. Il s'agit de l'utilisation de membranes à très haute perméabilité (*high flux hemofiltration*) [30] et de l'utilisation de procédés augmentant l'adsorption des molécules sur la membrane [31]. Les données actuelles restent très préliminaires mais semblent donner des résultats encourageants.

En l'état actuel des connaissances, il semble que l'HFHV apporte des effets cliniques notables sur le plan hémodynamique. Néanmoins, le faible nombre d'études disponibles et l'absence d'étude contrôlée sur de grands effectifs ne nous permettent pas de disposer de preuves formelles. De plus, il n'existe pratiquement aucune donnée ayant permis de corrélérer l'effet clinique éventuel à la clairance d'un quelconque médiateur de l'inflammation.

6. Conclusion

L'hémofiltration a connu un développement considérable depuis sa première description, malgré une grande confusion sur son impact réel, tant en termes de survie au cours de l'insuffisance rénale qu'en terme d'effet hémodynamique chez les patients instables. Les études humaines disponibles sont en effet contradictoires et aucune n'est méthodologiquement recevable pour obtenir des conclusions formelles. Il n'en reste pas moins que les études animales convaincantes ont permis de poursuivre les recherches en pathologie humaine. Les données cliniques concernant les techniques permettant l'augmentation des volumes d'échange (HFHV) apportent un nouvel espoir avec des résultats très encourageants. Il est possible que cela ne soit pas la seule manière d'améliorer l'efficacité de l'hémofiltration comme en témoignent des résultats préliminaires sur les membranes à très haute perméabilité ou les techniques d'adsorption. Finalement la technique du futur associera peut-être plusieurs propriétés d'échange afin d'optimiser l'épuration. Même si à ce jour, le mécanisme n'est pas clairement élucidé, l'effet observé de l'hémofiltration au cours des états inflammatoires aigus semble probant. Ces questions non résolues sur les mécanismes impliqués témoignent probablement de notre méconnaissance des mécanismes complexes impliqués au cours des défaillances multi-viscérales.

Références

- [1] Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55: 1121–2.
- [2] Rouby JJ, Rottembourg J, Durande J, et al. Hemodynamic change induced by regular hemodialysis: a comparative study. *Kidney Int* 1980;17:801–10.
- [3] Lauer A, Alvis R, Avram M. Hemodynamic consequences of continuous arteriovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 1988;2:110–5.
- [4] Mac Kenzie SJ, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant S. The hemodynamic effects of intermittent hemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1991;17:346–9.
- [5] Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *Asaio* 1992;38:654–7.
- [6] Van Bommel E, Bouvy N, So K, et al. Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent dialysis versus continuous arteriovenous hemofiltration. *Am J Nephrol* 1995;15:192–200.
- [7] Sander A, Armbruster W, Sander B, Daul AE, Lange R, Peters J. Hemofiltration increases *IL-6* clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter *IL-6* and *TNF- α* plasma concentration. *Intensive Care Med* 1997;23:878–84.
- [8] Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous mode of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993; 21:328–38.
- [9] Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996;22:742–6.
- [10] Matamis D, Tsagourias M, Koletsos K, et al. Influence of continuous haemofiltration related hypothermia on hemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Intensive Care Med* 1994;20:431–6.
- [11] Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med* 1996;22:1360–7.
- [12] Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Beraud JJ. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying *TNF- α* and *IL-6* plasma concentration. *J Nephrol* 2002;15:150–7.
- [13] Gomez A, Wang R, Unruh H, et al. Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73:671–85.
- [14] Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Van der Hoven B, Van Leengoed LAMG, Van Osta GALM. High volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. *Journal of Critical Care* 1992;7:67–75.
- [15] Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Van der Hoven B, Van Leengoed LAMG, Van Osta GALM. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 1992;18:235–40.
- [16] Bellomo R, Kellum JA, Chandrashekar RG, Pinski MR. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1429–36.
- [17] Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincent JL. Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanism other than tumor necrosis factor- α attenuating during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1848–55.
- [18] Zeni F, Freeman B, Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25: 1095–100.

- [19] Stein B, Pfenninger E, Grünert A, Schmitz JE, Deller A, Kocher F. Influence of continuous haemofiltration on hemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med* 1990;16:494–9.
- [20] Freeman BD, Yatsiv I, Natanson C, et al. Continuous arteriovenous hemofiltration does not improve survival in a canine model of septic shock. *J Am Coll Surg* 1995;180:286–92.
- [21] Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Van Leengoed LAMG, Van Zanten ARH, Huipen HJC, Groeneveld QBJ. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care* 1993;8:161–9.
- [22] De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed by continuous renal replacement therapy? *Intensive Care Med* 1999;25:903–10.
- [23] Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, et al. Cytokines removal and cardiovascular stability in septic patients with continuous veno venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1997;23:288–96.
- [24] Vinsonneau C, pour le groupe d'étude Hémodiafe. Essai randomisé multicentrique hémodiafiltration veino-veineuse continue contre hémodialyse intermittente dans le traitement des insuffisances rénales aiguës au cours des défaillances multi-viscérales (Hémodiafe) : état des inclusions. *Réanimation* 2001;10(suppl 1):138S.
- [25] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Van der Spoel JJ, Zandstra DF. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999;25:814–21.
- [26] Bellomo R, Baldwin I, Cole L, Ronco C. Preliminary experience with high volume hemofiltration in human septic shock. *KidneyInt* 1998; 53:S182–5.
- [27] Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978–86.
- [28] Honore PM, Jomez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short term, high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:3581–7.
- [29] Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30: 100–6.
- [30] 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.
- [31] Ronco C, Brendolan A, Lonneman G, et al. Apilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1250–5.