



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Hémoperfusion au cours du sepsis sévère

Hemoperfusion during severe sepsis

R. Robert^{a,*}, D. Payen^b

^a Service de réanimation médicale, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milèterie, 86021 Poitiers cedex, France

^b Département d'anesthésie–réanimation, CHU Lariboisière, 75475 Paris cedex 10, France

Reçu le 3 avril 2009 ; accepté le 13 mai 2009

Disponible sur Internet le 2 juin 2009

MOTS CLÉS

Hémoperfusion ;
 Choc septique ;
 Endotoxine ;
 Polymyxine-B ;
 Adsorption

Résumé La production d'endotoxine (ET) par les bactéries Gram négatif est le starter de la réaction inflammatoire du sepsis. La possibilité de neutraliser l'ET peut permettre d'améliorer le pronostic du choc septique. La polymyxine-B est un antibiotique dont les néphro- et neuro-toxicités empêchent l'utilisation par voie systémique. La polymyxine-B a été intégrée sur des composés polymériques de membranes artificielles pouvant être utilisées en hémoperfusion. Ainsi, il a été montré expérimentalement *in vitro* et *in vivo* que ces membranes recouvertes de polymyxine-B pouvaient permettre de réduire les taux circulants d'ET. Par voie de conséquence, la libération de médiateurs pro-inflammatoires, en particulier cytokiniques, peut être atténuée. Plusieurs études cliniques chez l'homme ont été réalisées au cours du sepsis sévère et du choc septique montrant une amélioration de l'état hémodynamique, des conditions d'oxygénation des patients, voire même de la mortalité. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude contrôlée à large échelle pour confirmer l'efficacité de ce type de dispositif. D'autres substances ayant des propriétés adsorbantes pour l'ET ou des médiateurs pro-inflammatoires, intégrées à des membranes artificielles, sont en cours d'évaluation.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hemoperfusion;
 Septic shock;
 Endotoxin;
 Polymyxin-B;
 Adsorption

Summary Endotoxin is an important pathogenic trigger for inflammatory response in sepsis. The possibility to antagonize endotoxin may improve the prognosis of septic shock. Polymyxin-B is known to bind to endotoxin, an outer membrane component of Gram negative bacteria but its renal and neural toxicities prevent the clinical use in human. Polymyxin-B has been coated to into polystyrene derived fibers that are packed in a cartridge that may be used during hemoperfusion. It has been demonstrated in experimental studies both *in vitro* and *in vivo* that hemoperfusion over immobilized polymyxin-B could remove endotoxin from the blood. The induced production of proinflammatory products, especially cytokines, could be in turn attenuated. Several clinical studies have been performed in patients with severe sepsis and septic

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : r.robert@chu-poitiers.fr (R. Robert).

shock showing an improvement of hemodynamic disorders, of oxygenation conditions and possibly of mortality. However, large study is mandatory to confirm the efficacy of this device. Other substances that may adsorb endotoxin or inflammatory products coated to different artificial cartridge are currently studied.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Malgré un certain nombre de progrès réalisés dans sa prise en charge, la mortalité du choc septique reste élevée. Au traitement classique : correction de la défaillance hémodynamique, antibiothérapie et dans certains cas chirurgie, les nombreuses tentatives d'interférer avec la réaction inflammatoire systémique ont été peu concluantes. Au cours des infections à Gram négatif, l'endotoxine (ET) ou lipopolysaccharide (LPS) joue un rôle physiopathologique déterminant. En effet, c'est elle qui initie la réaction inflammatoire et constitue la première étape de la transduction du signal permettant d'activer l'expression de médiateurs pro-inflammatoires en particulier cytokiniques. L'inhibition ou l'antagonisation de l'ET est donc un objectif cohérent dans la recherche de thérapeutiques adjuvantes du choc septique. Il existe plusieurs façons de bloquer l'ET libérée au cours d'infections sévères (Tableau 1).

Les études utilisant des anticorps anti-ET ont été décevantes. Un effet positif avait été rapporté dans une analyse post hoc avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-ET (anti-HA-1A) chez les patients ayant une infection documentée Gram négatif [1]. Cet effet n'avait pas été confirmé dans une seconde étude plus large [2].

Il est également possible d'interférer avec les phases précoces de la transduction du signal en bloquant la liaison de l'ET avec le complexe CD-14-PBI ou d'agir en interférant avec la voie des récepteurs toll [3]. L'utilisation de

l'épuration extrarénale, et en particulier de l'hémofiltration continue, s'est révélée décevante pour l'épuration de médiateurs pro-inflammatoires [4]. De nouvelles stratégies utilisant l'hémofiltration à très haut volume ou des membranes de haute perméabilité permettant une épuration significative de médiateurs pro-inflammatoires sont en cours d'évaluation [5,6].

L'utilisation de membranes ayant un haut pouvoir d'adsorption sur des composés endogènes ayant des effets néfastes sur l'organisme est une approche intéressante. La neutralisation précoce de l'ET par adsorption permet de prévenir la progression de la cascade pro-inflammatoire au cours du sepsis. Deux techniques ont été utilisées dans cette optique au cours du choc septique : la plasma-adsorption permettant une adsorption non sélective et l'hémoperfusion permettant une adsorption plus sélective. Nous focaliserons cette revue sur l'hémoperfusion.

Au Japon, l'hémoperfusion sur colonnes recouvertes de polymyxine B (PMX) (HP-PMX) est utilisée depuis 1994 au cours du sepsis. Ce traitement est largement utilisé et remboursé par le système de santé japonais. On estime que plus de 60 000 malades en choc septique ont été ainsi traités.

Endotoxine et sepsis

La libération d'endotoxine : une étape clé dans la physiopathologie du sepsis et du choc septique. La libération d'ET est associée à la survenue de dysfonction d'organe et au risque de décès en réanimation. Ses taux sanguins peuvent être multipliés par 1000 au cours du choc septique. Ils peuvent être élevés même en l'absence d'hémocultures positives à bactéries Gram négatif en raison de la possibilité de son passage à travers la paroi du tube digestif (translocation). Au cours du choc septique, la production et la libération d'ET dans la circulation systémique varient avec le temps. C'est par définition une étape très précoce, ce qui peut rendre difficile une stratégie de neutralisation de l'ET. Cependant, il existe fréquemment au cours du choc septique, plusieurs vagues de libération d'ET. De plus, chez les patients en choc septique ayant une endotoxémie positive, celle-ci peut rester élevée pendant plusieurs jours [7]. Danner et al. ont souligné l'importance de la réduction des taux d'ET pour un bon pronostic chez les malades en sepsis sévère [8]. La détermination des taux libérés d'ET n'est pas malheureusement simple. La méthode la plus utilisée est le *limulus amoebocyte test*. Ce test est très sensible et assez spécifique. Cependant, ce test détecte seulement l'ET circulant alors que celle-ci est rapidement captée par les cellules. Une méthode par chemoluminescence a été proposée plus récemment, intégrant la présence d'ET dans les globules blancs.

Tableau 1 Les différentes possibilités théoriques de s'opposer à l'endotoxine produite au cours du sepsis.

| | |
|---|--|
| Neutralisation immunologique de l'ET | Inhibiteurs de synthèse du lipide-A Vaccination anti-ET Anticorps anti-ET |
| Inhibition du complexe LPS/CD14/LBP | Antagonistes de la protéine LBP |
| Inhibition de la signalisation | Anticorps anti-CD14 Anticorps anti-TLR4 Blocage des récepteurs TLR Inhibition de NF-KB |
| Épuration de ET (ou d'autres composés bactériens) à partir du sang ou d'autres milieux de l'organisme | Neutralisation et élimination de ET ou d'autres composants bactériens par filtration ou adsorption |

ET : endotoxine ; LPS : lipopolysaccharide ; TLR : *toll-like receptors* ; LBP : *lipopolysaccharide binding protein*.

Dans une étude récente, les taux d'ET ont été déterminés par chemoluminescence chez plus de 800 malades en sepsis ou choc septique [9]. Une endotoxémie était présente chez près de 500 patients. Les taux les plus élevés d'ET étaient observés chez les patients ayant les scores Apache II et Sofa les plus élevés et la mortalité la plus grande [9]. Cependant, dans cette étude, le nombre de malades ayant une infection sévère était inférieur à 15% et seuls 4% avaient une infection prouvée à bacille Gram négatif.

Les membranes adsorbantes

La polymyxine-B est un antibiotique ayant une forte affinité pour l'ET mais ses toxicités rénale et neurologique empêchent son utilisation clinique par voie systémique. Elle a pu être incorporée à des fibres de polystyrène au sein d'une membrane pouvant être utilisée au cours d'une circulation extracorporelle. Pour la membrane toraymycin (Toray Industries, Tokyo, Japon), la polymyxine-B, polycationique fixée au α -chloroacétamide-méthyl des fibres de polystyrène de cette membrane. La polymyxine-B fixe l'ET au niveau du lipide A par l'intermédiaire de liaisons ioniques hydrophobes. Elle peut également agir sur l'acide lipoteichoïque des cocci Gram positif. L'absence de relargage sanguin de l'ET a été établie. La distribution du flux sanguin à travers la membrane est homogène et toute la surface d'échange est utilisée [10].

En pratique, l'hémoperfusion peut être réalisée avec la plus part des machines récentes utilisées pour l'hémofiltration continue. Le débit sanguin pour l'hémoperfusion est de 80 à 120 ml/min. Un traitement anticoagulant est nécessaire pour éviter la thrombose du circuit. La durée de la séance est de deux heures. Le plus souvent deux séances sont réalisées au cours des 24 premières heures suivant l'apparition du sepsis. Parfois, trois séances ont été proposées. La tolérance de la méthode est bonne. Seuls des cas d'éruption cutanée ont été rapportés [11].

Hémoperfusion et variation des taux d'endotoxine

La capacité d'adsorber l'ET par ce type de membrane a été démontré in vitro et dans des études expérimentales [12]. Certaines études ont rapporté une baisse rapide des taux d'ET après hémoperfusion/PMX [13,14]. Dans une étude de Nakamura et al., les taux d'ET sont réduits après l'hémoperfusion avec PMX mais cette diminution n'est observée que chez les malades survivants [15]. Dans l'étude de Vincent et al., les taux d'ET sont similaires avant et six heures après une séance d'hémoperfusion avec PMX [16]. L'utilisation tardive de l'hémoperfusion ou un nombre réduit de séance peut expliquer en partie les résultats discordants rapportés.

D'autres médiateurs précocement activés par la libération d'ET peuvent également être adsorbés par les membranes recouvertes de PMX. Ainsi, la PMX peut fixer l'anandamide, un dérivé cannabinoïde libéré par les monocytes ou macrophages et le 2-arachidonyl-glycerol produit par les plaquettes [17]. Au cours des infections à cocci Gram positif, les macrophages activés par la voie des *toll-like* récepteurs-2 produisent l'anandamide, ce qui peut

expliquer l'effet également positif de l'HM-PMX au décours d'infections Gram positif. Par ailleurs, les taux de tropoïnine T ont été trouvés réduits par le traitement par PMX [18].

Autres membranes adsorbantes

Il faut souligner qu'il existe d'autres membranes capables d'adsorber l'ET et/ou d'autres médiateurs inflammatoires.

L'utilisation en hémoperfusion d'une membrane comportant un adsorbant fait de copolymère de polystyrène-divinylbenzène recouvert de polyvinylpyrrolidone (CytoSorb, RenalTech International, New York, NY) dans un modèle de choc septique sévère murin montrait des résultats intéressants. Le contact ex vivo du sang des animaux septiques avec la membrane induisait une réduction majeure des taux de TNF α , d'IL-6, IL-10 et NF κ B. La survie des animaux traités par hémoperfusion avec cette membrane était améliorée sans modification des taux d'ET par rapport aux animaux témoins [19]. Dans une étude récente chez des patients en mort encéphalique, l'utilisation de cette membrane permettait de réduire les taux d'IL6 et à moindre degré de TNF et d'IL-10 [20].

Récemment, une membrane en polyacrylonitrile de polarité modifiée (membrane PSH; *Koch Embran System*; Wilmington, États-Unis) de haute perméabilité a été utilisée dans un modèle expérimental de sepsis à *Pseudomonas* chez le porc. Dans cette étude, la membrane PSH était comparée à une membrane en polyacrylonitrile classique (AN69). La durée du traitement était de six heures avec un changement de membrane après trois heures. Dans le groupe traité avec PSH, il existait une diminution plus importante des taux d'ET et une amélioration hémodynamique [21].

La neutralisation de composés cytokiniques ou de fractions du complément activées au cours du sepsis peut également être obtenue par immunoabsorption en intégrant des anticorps à des membranes [22].

Études animales

Plusieurs études animales ont montré que l'hémoperfusion avec les membranes recouvertes de PMX pouvaient soustraire l'ET du sang et améliorer l'état hémodynamique d'animaux septiques. Dans un modèle expérimental chez le chien, la pression artérielle était améliorée par le traitement avec PMX [23]. De manière similaire, l'état hémodynamique de moutons septiques était amélioré par l'hémoperfusion au PMX en comparaison avec un groupe témoin [24].

Dans différents modèles d'ischémie-reperfusion, l'HP-PMX démontre des effets bénéfiques. Dans un modèle d'ischémie-reperfusion intestinale chez le chien, HP-PMX permet une restauration hémodynamique systémique et mésentérique meilleure que dans le groupe témoin ainsi qu'une meilleure remontée du pH muqueux intestinal [25]. De façon similaire dans un modèle d'ischémie-reperfusion pulmonaire également chez le chien, les rapports PaO $_2$ /FiO $_2$ sont moins altérés et le contenu pulmonaire en eau est réduit chez les animaux traités [26]. De façon intéressante, l'hémoperfusion/PMX a été utilisée dans un modèle expérimental de lésions induites par l'acide chlorhydrique

(HCl) [27]. Les rats traités par HP-PMX 30 minutes après l'instillation d'HCl avaient de meilleurs rapports $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ que dans le groupe témoin. Les concentrations de *growth-related oncogene/cytokine-induced neutrophils chemoattractant-1* et d'albumine dans le liquide de lavage alvéolaire après administration de HCl étaient diminuées par le traitement par PMX traduisant une atténuation de la réaction inflammatoire pulmonaire [6].

Études cliniques au cours du sepsis chez l'homme

La majorité des études cliniques réalisées a été analysée récemment dans une revue de la littérature [28]. Dans cette étude, 28 études correspondant à un total de 1425 patients sont répertoriées. La quasi-totalité [28] de ces études sont japonaises. Neuf de ces études sont contrôlées randomisées, 16 sont prospectives et 12 sont des études comparant deux périodes sans et avec traitement par polymyxine. La gravité et le type de malades de ces études est variable avec des âges moyens allant de 39 à 78,5 ans et des scores Apache II de 8,8 à 28,5 [28].

Effets hémodynamiques

Globalement, dans les groupes traités par PMX, l'état hémodynamique est plus rapidement amélioré et la mortalité est réduite. L'interprétation des variations de pression artérielle est souvent difficile du fait des traitements vasopresseurs associés. De plus, les variations sont dépendantes du niveau de pression artérielle initial. Dans les études où la pression artérielle moyenne (PAM) de base était inférieure à 70 mmHg, le traitement par PMX induisait une amélioration plus marquée de la PAM [28]. Dans deux études ouvertes non randomisées, le sevrage en dopamine était plus rapidement obtenu chez les patients traités par PMX [29,30]. Dans une étude contrôlée portant sur un effectif réduit de patients, les patients traités par PMX avaient une augmentation précoce de leur débit cardiaque et du travail du ventricule gauche [16]. L'élévation de pression artérielle était plus marquée dans le groupe traité par PMX mais les doses de catécholamines étaient identiques dans les deux groupes [16]. Dans une étude italienne prospective non randomisée non publiée, 46 patients en choc septique avec au moins trois défaillances ont été traités par HP-PMX. Chez 46 % d'entre eux, il était possible de baisser la dose de catécholamine de moitié dès la première séance. L'étude Euphas non publiée au moment de la rédaction de ce manuscrit est une étude randomisée au cours du sepsis sévère d'origine intra-abdominale. Dans cette étude, le groupe HP-PMX montre une amélioration significative de l'état hémodynamique à j3.

Effets sur la mortalité

Les résultats poolés de mortalité montrent une réduction de la mortalité de 60,5 % dans les groupes témoin à 33,5 % pour les patients traités par PMX/hémoperfusion [28]. La mortalité des patients témoin est néanmoins particulièrement élevée. L'étude la plus importante est celle de Nakamura

et al. ayant inclus 206 patients traités par HMP-PMX comparés à 108 patients traités de façon conventionnelle. Les taux de survie dans le groupe traité à deux et quatre semaines sont de 69 et 68 % contre 36 et 32 % dans le groupe témoin. Mais cette étude n'est pas randomisée [31].

Dans une étude ouverte chez 23 patients en postopératoire de chirurgie cardiaque ayant un état de choc septique persistant malgré, l'HP-PMX a permis la survie de 14 de ces patients [32]. Cependant, les patients survivants avaient un score Sofa moins élevé que celui des non-survivants [32]. Dans l'étude Euphas citée plus haut, la mortalité du groupe HEM-PMX est réduite.

Effets sur l'oxygénation

L'amélioration des conditions d'oxygénation, évaluée par l'augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est rapportée dans trois études [16,18,33].

Dans une étude observationnelle récente, 36 patients ayant une détresse respiratoire aiguë associée au sepsis ont été traités par deux séances d'hémoperfusion/PMX avec une amélioration du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [33]. Dans cette étude, les malades avaient également une baisse rapide des taux d'IL8, d'élastase produite par les polynucléaires neutrophiles et des taux plasmatiques de PAI-I [33].

Enfin, des cas cliniques de patients ayant des pathologies pulmonaires ont été traités avec succès par hémoperfusion/PMX [34]. Il est bien sûr prématuré de suggérer une place d'un tel traitement dans la prise en charge de pathologies pulmonaires.

En résumé, de nombreux travaux expérimentaux et cliniques suggèrent un effet positif de l'hémoperfusion avec des membranes recouvertes de polymyxine-B au cours du sepsis sévère et dans d'autres situations d'inflammation systémique. Cependant, des études contrôlées avec un nombre élevé de patients inclus sont nécessaires pour confirmer ces résultats. D'autres molécules capables d'adsorber l'ET ou d'autres médiateurs pro-inflammatoires sont également en cours d'étude.

Références

- [1] The HA-1A sepsis study group, Ziegler EJ, Fisher CJr, Sprung CL, Starube RC, Sadoff JC, Foulke GE et al. Treatment of Gram negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *N Engl J Med* 1991;324:429–36.
- [2] CHESS trial study group, McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:1–5.
- [3] Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram negative and Gram positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999;11:443–51.
- [4] De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:846–53.
- [5] Honoré PM, Matson JR. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. *Crit Care* 2002;6:394–6.
- [6] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Boer W. Hemofiltration: the case of removal of sepsis mediator where they do harm. *Crit Care Med* 2006;34:2244–6.

- [7] Guidet B, Barakett V, Vassal T, Petit JC, Offenstadt G. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994;106:1194–201.
- [8] Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM, Panllo JE. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991;99:169–73.
- [9] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger P, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004;190:527–34.
- [10] Ronco C, Brendolan A, Scarbadi M, Ronco F, Nakamura T. Blood flow distribution in a polymyxin-B coated fibrous bed for endotoxin removal. Effect of a new blood path design. *Int J Artif Organs* 2001;34:167–72.
- [11] Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin-B fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial Transplant* 2003;32:602–7.
- [12] Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (toraymyxin). *Ther Apher Dial* 2003;7:108–14.
- [13] Kodama M, Tani T, Hanasawa K, Hirata K, Hirasawa H, Oda S, et al. Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *J Endotoxin Res* 1997;4:293–300.
- [14] Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriwaki K, Arai M, et al. Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patient with sepsis. *Blood Purif* 2001;19:361–9.
- [15] Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H. Combination therapy with polymyxin-B immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2003;53:58–63.
- [16] Vincent J, Laterre P, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma F, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin-B immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intraabdominal infection. *Shock* 2005;23:400–5.
- [17] Wang Y, Liu Y, Sarker KP, Sarker KP, Nakashima M, Serizawa T, et al. Polymyxin-B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 2000;470:151–5.
- [18] Nakamura T, Ushiyama C, Shoji H, Koide H. Effects of hemoperfusion on serum cardiac troponin T concentrations using polymyxin-B immobilized fibers in septic patients undergoing hemodialysis. *ASAIO J* 2002;48:41–4.
- [19] Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemo-adsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6 and interleukin-10 reduces nuclear factor- κ B DNA binding and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004;32:801–5.
- [20] Kellum JA, Venkataraman R, Powner D, Elder M, Hergenroeder G, Carter M. Feasibility study of cytokine removal by hemo-adsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med* 2008;36:268–72.
- [21] Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption property in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:421–7.
- [22] Schefold JC, von Haehling S, Corsepis M, Pohle C, Kruschke P, Zuckermann H, et al. A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immuno-adsorption of endotoxin, interleukin 6 and complement-activating products 5a. *Shock* 2007;28:418–25.
- [23] Aoki H, Hanasawa K, Tani T, et al. Comparative study between PMX-F and other adsorbents for treatment of septic shock. *Ther Plasmapheresis* 1988;312:345–50.
- [24] Yamamoto H, Koizumi T, Kaneki T, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Direct hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber improves shock and hypoxemia during endotoxemia in anesthetized sheep. *J Endotoxin Res* 2002;8:419–26.
- [25] Sato H, Oshima K, Arakawa K, Kobayashi K, Yamazaki H, Suto Y, et al. Direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized cartridge in intestinal warm ischemia reperfusion. *World J Gastroenterol* 2008;14:5436–41.
- [26] Oshima K, Akao T, Kobayashi K, Murakoa M, Matsumoto K, Takeyoshi I. The effect of hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber column (DHP-PMX therapy) on pulmonary ischemia-reperfusion injury in a canine model. *J Invest Surg* 2008;21:127–32.
- [27] Tsushima K, Koizumi T, Yoshikawa S, Obata T, Kubo K. Polymyxin B immobilized column is effective for hydrochloric acid-induced lung injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;535:270–9.
- [28] Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, del Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin-B immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47–59.
- [29] Tani T, Hanasawa K, Kodama M, Imaizumi H, Yonekawa M, Saito M, et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J Surg* 2001;25:660–8.
- [30] Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, et al. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *Artif Organs* 1998;22:1038–44.
- [31] Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin-B immobilized fiber hemoperfusion in patients with Sepsis. *Dial Transplant* 2003;32:602–7.
- [32] Murakami M, Miyauchi Y, Nishida M, Okada H, Hamano K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for septic shock after cardiac surgery. *Circ J* 2009;73:658–61.
- [33] Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005;9:653–61.
- [34] Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, Suetsugu T, Koreeda Y, Mizuno Y. Cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin-B immobilized fiber column hemoperfusion treatment. *Int Med* 2007;1447–54.