# Trattamento dello shock settico con l'impiego della CPFA (plasmafiltrazione e adsorbimento associate): impatto sull'emodinamica valutata con sistema PiCCO®

G. Cesano<sup>1</sup>, S. Livigni<sup>2</sup>, A. Vallero<sup>1</sup>, C. Olivieri<sup>2</sup>, M. Borca<sup>1</sup>, F. Quarello<sup>1</sup>, C. Tetta<sup>3</sup>, M. Formica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UU.OO. Nefrologia-Dialisi e <sup>2</sup>Anestesia-Rianimazione B, Ospedale Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco, Torino

<sup>3</sup>Dipartimento di Ricerca Clinica e di Laboratorio, Bellco SpA, Mirandola (MO) Attuali affiliazioni:

- G. Cesano, Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Asti Italy
- M. Formica, Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera S. Croce di Cuneo Italy
- C. Tetta, Renal Research, Division of Medicine, Fresenius Medical Care, Bad Homburg Germany

# Riassunto

**Premesse.** La sepsi rappresenta una patologia caratterizzata da un'elevata mortalità nelle unità intensive mediche o chirurgiche.

L'impiego dei trattamenti di depurazione extracorporea vede il suo razionale nella rimozione, non molecola-specifico, di vari mediatori.

**Metodi.** Abbiamo valutato i risultati di una metodica di recente acquisizione, la CPFA, che combina una plasmafiltrazione su filtro e l'adsorbimento su cartuccia di sorbente con una tradizionale seduta depurativa "slow" su 10 pazienti, 7 maschi e 3 femmine (età media 53.8±16.3), tutti in ventilazione meccanica, con un quadro clinico di shock settico e disfunzione multiorgano.

I parametri emodinamici sono stati monitorizzati con una metodica scarsamente invasiva, Pulsion PiCCO®.

**Risultati.** Miglioramenti statisticamente significativi sono stati ottenuti riguardo le differenze pre vs post-trattamento di Pressione Arteriosa Media 77.2 $\pm$ 12.5 vs 83.3 $\pm$ 14.1 mmHg (p<0.0001), Indice Cardiaco 4.03 $\pm$ 0.89 vs 3.46 $\pm$ 0.82 L/m²/min (p<0.0001), Resistenze Vascolari Sistemiche Indicizzate 1388 $\pm$ 496 vs 1753 $\pm$ 516 dynes x sec/cm⁵ (p<0.0001), rapporto PaO₂/FiO₂ 204 $\pm$ 87 vs 238 $\pm$ 82 (p<0.0001), fabbisogno di noradrenalina 0.13 $\pm$ 0.07 vs 0  $\gamma$ /kg/min dopo una media di 5.3 $\pm$ 2.7 sedute consecutive.

La sopravvivenza al 28° giorno è stata del 90%. Sette soggetti sono sopravvissuti e dimessi dalla terapia intensiva dopo una media di 37.8±24 giorni (range 10-93).

**Conclusioni.** Questi dati sembrano evidenziare un ruolo promettente della CPFA nel migliorare l'emodinamica e correggere la vasoparalisi nei quadri di sepsi grave.

Il monitoraggio non invasivo dei parametri emodinamici con il sistema PiCCO® risulta semplice e riproducibile e può quindi diventare uno strumento importante nel valutare la risposta al trattamento.

PAROLE CHIAVE: Sepsi, Plasmafiltrazione, Adsorbimento, Insufficienza renale acuta, Emodinamica

# Treatment of septic shock with the use of CPFA (Associated Plasmafiltration and Adsorption): Impact on hemodynamics monitored with PiCCO®

**Background.** Septic shock represents an emerging pathology and sepsis and its complications are the main cause of death in medical and surgical intensive care units.

Single-target therapeutic trials failed to demonstrate any benefit, suggesting that the unselective removal of different mediators may be a more appropriate approach.

**Methods.** We evaluated a new technique (CPFA) combining a plasma-adsorption (with plasmafilter and sorbent cartridge) with a traditional "slow" extracorporeal treatment on 10 patients, 7 men and 3 women (mean age 53.8±16.3), all on mechanical ventilation, with septic shock and multiorgan failure.

To identify easily comparable clinical data, the hemodynamic parameters of the patients were monitored with a recently developed, minimally invasive technology, Pulsion PiCCO<sup>®</sup>.

**Results.** We obtained significant improvement of pre- versus post-treatment mean arterial pressure 77.2 $\pm$ 12.5 vs. 83.3 $\pm$ 14.1 mmHg (p<0.0001), cardiac index 4.03 $\pm$ 0.89 vs. 3.46 $\pm$ 0.82 L/m²/min (p<0.0001), indexed systemic vascular resistances 1388 $\pm$ 496 vs. 1753 $\pm$ 516 dynes x sec/cm⁵ (p<0.0001), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio 204 $\pm$ 87 vs. 232 $\pm$ 81 (p<0.0001), and norepinephrine requirements 0.13 $\pm$ 0.07 vs. 0  $\gamma$ kg/min after a mean of 5.3 $\pm$ 2.7 consecutive treatments.

The survival at day 28 was 90%. Seven patients were discharged from the intensive care unit after a mean of 37.8±24 days (range 10-93).

**Conclusions.** Our data suggest a promising role for CPFA in improving hemodynamics and correcting vasoparalysis in septic shock.

Moreover, the noninvasive monitoring of hemodynamic parameters with PiCCO<sup>®</sup> could become a useful tool for estimating the effect of treatment and gaining easily comparable data in different patients. (G Ital Nefrol 2003; 20: 258-63)

KEY WORDS: Sepsis, Plasmafiltration, Adsorption, Acute renal failure, Hemodynamics

# **Introduzione**

La sepsi rappresenta oggi la principale causa di morbilità e di mortalità nelle terapie intensive di tutto il mondo (1). Nella sua evoluzione tale patologia rende conto di percentuali di mortalità variabili dal 20 al 70% a seconda della severità del quadro clinico e del coinvolgimento plurisistemico, del tipo di studio considerato e del momento di inizio del trattamento (2).

I processi fisiopatologici che stanno alla base di questa complessa entità clinica sono fondamentalmente il risultato dell'interazione fra due fasi diverse, la prima caratterizzata da una prevalenza di meccanismi che determinano una liberazione di mediatori a prevalente azione pro-infiammatoria come tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukina-1, interleukina-6, interleukina-8, la seconda costituita dalla liberazione di citochine ad azione anti-infiammatoria come l'interleukina-10 e l'interleukina-4 (3). I mediatori infiammatori determinano il danno endoteliale, inducono vasoparalisi e sono responsabili della scomparsa di permeabilità selettiva con importanti ripercussioni sull'assetto emodinamico; d'altra parte, in vitro, i monociti perdono la loro capacità di produrre citochine in seguito ad un challenge infiammatorio (tipo lipopolisaccaride batterico o LPS) e definiscono uno stato di iporisposta o meglio di immunoparalisi (4).

Il sostanziale insuccesso dei trial terapeutici basati sull'antagonismo di un singolo mediatore infiammatorio ha spostato l'attenzione su approcci alternativi, quali quelli della depurazione extracorporea, basati sul razionale di una rimozione non-selettiva (5-6). Il concetto di rimozione "non-selettiva", esercitata qui dalla presenza di resine idrofobiche e permessa in altri trattamenti (tipo emoperfusione) dalla presenza di carbone ricoperto o meno, si contrappone al meccanismo "selettivo" prodotto, ad esempio, da matrici di polistirene ricoperte di polimixina B, utilizzate per l'adsorbimento, selettivo appunto, di endotossine. In generale le limitazioni dei trattamenti "classici" risiedono nei limitati volumi di scambio impiegati e nello scarso coefficiente di *sieving* che possiedono le varie sostanze implicate.

Quindi, proprio per superare queste barriere è stato proposto un nuovo sistema di depurazione extracorporea che associa alla plasmafiltrazione ed allo scambio diffusivo-convettivo, l'adsorbimento su cartuccia, che è stato definito con l'acronimo CPFA (coupled plasmafiltarion-adsorption o plasmafiltrazione-adsorbimento associate).

Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'impatto sull'emodinamica sistemica di questa nuova tecnica di depurazione extracorporea in soggetti con shock settico ricoverati in terapia intensiva.

### Metodi

Abbiamo studiato 10 pazienti consecutivamente ammes-

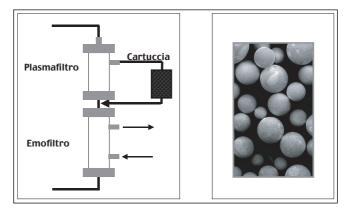


Fig. 1 - Schema del trattamento di CPFA (plasmafiltrazione e adsorbimento associate.

si con un quadro di shock settico presso la terapia intensiva del nostro ospedale. I criteri per la definizione clinica dello shock settico sono quelli riportati dall'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus (7). Tutti i pazienti erano in ventilazione meccanica ed hanno iniziato il primo trattamento con CPFA entro 6 ore dalla definizione diagnostica.

La CPFA è un trattamento modulare (Multimat B.IC, Bellco, Mirandola, Italy) che consiste (Fig. 1) nella circolazione del plasma separato tramite passaggio su plasmafiltro (Polietersulfone da 0.45 m² di superficie dotato di un cut-off di circa 800 kDa), nel successivo adsorbimento del plasma su cartuccia di resine idrofobiche (140 mL per 70 g, con una superficie adsorbente di circa 700 m<sup>2</sup>/g) ed infine nella reinfusione del plasmafiltrato nella linea ematica del circuito prima del passaggio del sangue attraverso un emofiltro in polisulfone ad alta-permeabilità di 1 m<sup>2</sup>, dove sia una fase dialitica che una emofiltrativa possono essere impiegate. Il monitor impiegato nella sperimentazione è di derivazione dal preparatore Multimat impiegato per la dialisi cronica, che è stato modificato per essere interfacciato con un modulo per la gestione del plasma. Il flusso di dializzato impiegato (nei pazienti con insufficienza renale acuta concomitante) è stato di 40 mL/min, mentre il flusso del reinfusato (nei soggetti senza insufficienza renale) è stato di 25 mL/min in post-diluizione, in quanto esiste un rapporto fisso fra i flussi sangue e dializzato (o reinfusato) essendo le specifiche linee ospitate nella stessa pompa.

Il flusso di plasmafiltrazione è stato mantenuto fra 30 e 40 mL/min ed il flusso sangue fra 150 e 180 mL/min (con una frazione di filtrazione attorno al 20-22%).

La cartuccia veniva cambiata circa ogni 3 ore in considerazione di precedenti esperienze sulla saturabilità delle resine (8).

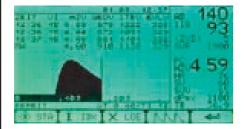
Come indice di severità è stato impiegato l'Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (9) calcolato al momento della consulenza nefrologica di avvio del trattamento.

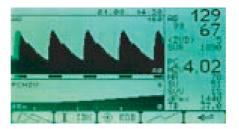
# Parametri ottenuti per termodiluizione transpolmonare:

# Parametri ottenuti per analisi del contorno di polso:

Fig. 2 - Indici ottenibili con l'impiego del sistema Picco.

- Output cardiacotranspolmonare
- Indice di funzione cardiaca CFI
- Volume ematico intratoracico ITBV
- Volume telediastolico globale GEDV
- Acqua polmonare extravascolare (ELWI)
- Output cardiaco dal contorno di polso
- Pressione arteriosa
- Frequenza cardiaca HR
- Stroke volume SV
- Variazione dello Stroke volume SVV
- Resistenze vascolari sistemiche SVR
- Indice di contrattilità ventricolare sinistra





I parametri emodinamici (pressione arteriosa media, indice cardiaco, resistenze vascolari periferiche) sono stati calcolati impiegando il sistema PiCCO, (Pulsion Medical System, Munich, Germany), all'inizio del trattamento, ogni 2 ore durante lo stesso e 2 e 4 ore dopo il termine dello stesso (10) (Fig. 2). Questa metodica, combinando l'analisi del contorno di polso (cioè della forma dell'onda pressoria, che ci permette di monitorare la gittata cardiaca in continuo) con la tecnica della termodiluizione arteriosa (cioè la registrazione della variazione della temperatura del sangue, misurata a valle del cuore dopo iniezione in una vena centrale di un determinato quantitativo di indicatore freddo, che è inversamente proporzionale al flusso ematico), permette di ottenere in maniera riproducibile e senza il posizionamento di catetere in arteria polmonare (Swan-Ganz) gli indici di contrattilità cardiaca, di riempimento del circolo e dell'interstizio polmonare e le resistenze periferiche. Con questo sistema è quindi possibile avere una valutazione del pre-carico in termini volumetrici con il semplice posizionamento di un cannula dotata di termistore e di trasduttore in un'arteria (di solito a. femorale) e di un normale CVC in una vena del collo (solitamente v. giugulare interna).

Le infusioni di noradrenalina e di dopamina (farmaci impiegati secondo il locale protocollo, quest'ultima alla dose iniziale media di 8 gamma/kg/min) sono state modificate nel tempo in accordo alla risposta emodinamica durante il trattamento extracorporeo. In alcuni pazienti (n=4) con insufficienza surrenalica è stato impiegato anche idrocortisone alla dose di 50 mg in bolo endovenoso ogni 6 ore allo scopo di ridurre la richiesta di noradre-

nalina.

In 2 pazienti è stata valutata la diffusione della  ${\rm CO_2}$  attraverso la mucosa gastrica, tramite un tonometro, come indice indiretto di perfusione splancnica (11). Il tonometro impiegato è stato di tipo automatico ad aria (Tonocap, Datex) e, in accordo con la Letteratura, abbiamo considerato come affidabile un valore registrato a 30 minuti di equilibrio dopo aver sospeso la nutrizione artificiale da almeno 1 ora.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Regione Piemonte.

Il consenso informato al trattamento è stato richiesto, ottenuto e firmato da parenti prossimi dei pazienti.

I risultati sono espressi come media ± SD. Le differenze dei vari parametri fra i valori inizio ed i valori dopo trattamento sono stati valutate tramite il t-test di Student.

Un valore di p<0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

# Risultati

I 10 pazienti arruolati per lo studio, 7 maschi e 3 femmine, con età media di 53.8±16.3 anni, sono stati sottoposti ad una mediana di 10 trattamenti con CPFA (range 4-18) per un totale di 100 sedute.

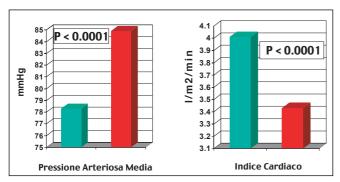
Il punteggio Apache II all'avvio del trattamento era di 24.8±5.6.

Tutti i soggetti presentavano un quadro di disfunzione multiorgano (MODS – multiorgan dysfunction syndrome), con una media di 2.8±1.1 organi coinvolti.

CPFA con CVVH

N°	Tipo dialisi	Causa sepsi	Germi	IRA	Organi coinvolti	Durata ricovero ICU	Outcome
1	CPFA con CVVH	Bronchiectasie	Pseudomonas + Strep. Malt.	no	3	57	
2	CPFA con CVVHD	Emocoltura	Pseudomonas	si	4	40	Dec. Shock settico
3	CPFA con CVVHD	Polmonite (BAL)	Klebsiella/E.Coli/Strep. Agal.	si	5	37	
4	CPFA con CVVH	Perforazione corpo estran.	E.Coli Pseudomonas	no	2	18	
5	CPFA con CVVH	Polmonite (BAL)	Stafilo aureo	no	2	32	
6	CPFA con CVVH	Infezione vie orinarie	Enterococco fecale	no	2	27	
7	CPFA con CVVHD	Emocoltura + BAL	Klebsiella Ox.	si	4	35	Dec. Infez. Protesi add.
8	CPFA con CVVHD	Fissatore + BAL	Enterobacter cloacae	si	2	93	
9	CPFA con CVVH	Raccolta addominale	Enterococco fecale	No	2	52	

TABELLA I - PARAMETRI CLINICI DEI PAZIENTI TRATTATI



Colture negative

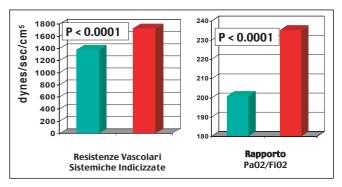
Fig. 3 - Valori di pressione arteriosa media (MAP) e indice cardiaco (CI) pre-post trattamento in 10 pazienti (100 sedute complessive)

Sei pazienti su 10 mantenevano una funzione renale normale; tutti avevano una diuresi conservata (media 112.16±49.29 mL/ora).

Cinque pazienti avevano come diagnosi di ingresso una polmonite, tre soggetti una infezione addominale, uno una infezione delle vie urinarie ed in uno non è stato possibile isolare alcun agente patogeno. I germi responsabili delle infezioni sono riassunti nella Tabella I, insieme ad alcuni dati clinici dei pazienti ed al tipo di trattamento extracorporeo cui sono stati sottoposti.

Miglioramenti statisticamente significativi delle differenze pre/post trattamento (n=100) sono stati osservati riguardo i principali parametri emodinamici e respiratori: la pressione arteriosa media (MAP) 77.2±12.5 vs 83.3±14.1 mmHg (p<0.0001), l'indice cardiaco (CI) 4.03±0.89 vs 3.46±0.82 L/m²/min (p<0.0001), le resistenze vascolari periferiche indicizzate (SVRI) 1388±496 vs 1753±516 dynes x sec/cm⁵ (p<0.0001), il rapporto pressione arteriosa dell'ossigeno/frazione di ossigeno inspirata (PO₂/FIO₂) 204±87 vs 238±82 (p<0.0001). È stato inoltre possibile sospendere l'infusione di noradrenalina, da una posologia iniziale di 0.13±0.07 γ/kg/min, dopo una media di 5.3±2.7 trattamenti di CPFA consecutivi (Figg. 3, 4).

Anche la diffusione transmucosa gastrica della CO, ha



Dec. Emorr. cerebrale

2

Fig. 4 - Valori di resistenze vascolari sistemiche indicizzate (SVRI) e rapporto PaO/FiO, pre-post trattamento in 10 pazienti (100 sedute complessive)

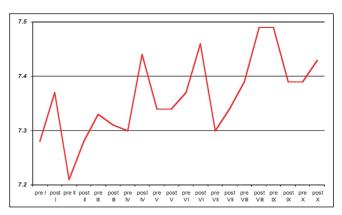


Fig. 5 - Valori di pH gastrico (come indici indiretti di perfusione splancnica) nel corso dei trattamenti.

mostrato un progressivo miglioramento, parallelamente all'emodinamica sistemica, ma con una certa latenza rispetto al corso della CPFA (Fig. 5).

Sette pazienti su 10 sono stati dimessi dalla terapia intensiva dopo una media di 37.8±24 giorni (range 10-93).

La sopravvivenza al 28° giorno è stata del 90%, a 3

mesi del 70%.

In 26 sedute su 100 il trattamento è stato interrotto precocemente: rispetto ad una durata prevista di 10 ore, la durata reale media dei trattamenti è stata di 8.43±1.37 ore/min. Le interruzioni precoci sono state legate a motivazioni cliniche in 5 casi (valutazioni radiologiche, chirurgia d'urgenza) ed a problemi tecnici in 21 (per la maggior parte problemi del software dell'apparecchiatura, malfunzionamento del plasmafiltro, coagulazione del circuito, la maggior parte nel primo mese di impiego del monitor).

La dose media di eparina impiegata è stata di 1011±428 unità/ora (range 844-1750).

# **Discussione**

La prognosi dei pazienti con shock settico e MODS ricoverati in terapia intensiva è ancor oggi infausta (1-2) ed i tentativi finora effettuati di bloccare singoli mediatori dell'infiammazione (come TNF $\alpha$  o LPS) con anticorpi monoclonali non hanno sortito benefici effetti, probabilmente proprio in considerazione delle complesse interazioni che avvengono fra la fase pro-infiammatoria ed i processi anti-infiammatori durante l'evoluzione del quadro settico.

Nonostante di recente sia stato segnalato un vantaggio clinico consistente in termini di sopravvivenza con l'impiego della proteina C-attivata (12), un crescente interesse si è sviluppato verso l'impiego di tecniche di depurazione extracorporea (13-14). In questo ambito la CPFA ha già dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei ratti e di ristabilire la risposta immune cellulare dei monocitimacrofagi (15).

Nel marzo dell'anno 2001 abbiamo ottenuto il nulla-osta dal Comitato Etico Regionale per la conduzione di uno studio che prevedeva l'utilizzo della CPFA in pazienti con quadro di shock settico ricoverati in terapia intensiva, indipendentemente dalla presenza di insufficienza renale acuta concomitante.

In questo studio abbiamo dimostrato come la CPFA sia un trattamento sicuro e fattibile e come sia in grado di migliorare in modo significativo alcuni parametri dell'emodinamica sistemica e della funzionalità respiratoria, con la parallela riduzione, fino all'azzeramento, del fabbisogno di amine vasoattive. Interessante è sembrato anche il contemporaneo miglioramento della perfusione splancnica, valutata attraverso la diffusibilità transmucosa gastrica della CO<sub>2</sub>, che sembrerebbe avvalorare la risoluzione dello stato iperdinamico e di vasoparalisi proprio dello shock settico.

Tutti i parametri emodinamici sono stati efficacemente rilevati con il sistema non invasivo PiCCO, che ha permesso una semplice registrazione del dato ed una sua buona riproducibilità.

Il trattamento di CPFA è stato disegnato per ottimizzare

la rimozione non-selettiva dei mediatori coinvolti nello scenario dello shock settico: si può quindi speculare che le diverse combinazioni dei meccanismi di rimozione (diffusivo-convettivo-adsorbitivo) permetterebbero di ottenere una sorta di immunomodulazione con una significativa attenuazione della risposta di fase acuta.

Considerata l'elevata morbilità e mortalità dei pazienti affetti da shock settico ricoverati in terapia intensiva, l'impiego di questa nuova metodica di depurazione extracorporea sembrerebbe indurre qualche beneficio, quando precocemente impiegata, in termini di miglioramento dell'emodinamica e, forse, della sopravvivenza. Tali effetti non sarebbero limitati ai soggetti con insufficienza renale acuta concomitante, come osservato in un recente studio di Fase I (16), ma estesi a tutta la popolazione trattata confermando, a nostro avviso, la positiva interazione della procedura con i meccanismi patogenetici propri della sepsi.

Solo uno studio controllato e randomizzato su una più ampia popolazione potrà efficacemente confermare questi risultati preliminari.

### Riassunto

**Premesse.** La sepsi rappresenta una patologia caratterizzata da un'elevata mortalità nelle unità intensive mediche o chirurgiche.

L'impiego dei trattamenti di depurazione extracorporea vede il suo razionale nella rimozione, non molecola-specifico, di vari mediatori.

**Metodi.** Abbiamo valutato i risultati di una metodica di recente acquisizione, la CPFA, che combina una plasma-filtrazione su filtro e l'adsorbimento su cartuccia di sorbente con una tradizionale seduta depurativa "slow" su 10 pazienti, 7 maschi e 3 femmine (età media 53.8±16.3), tutti in ventilazione meccanica, con un quadro clinico di shock settico e disfunzione multiorgano.

I parametri emodinamici sono stati monitorizzati con una metodica scarsamente invasiva, Pulsion PiCCO®.

**Risultati.** Miglioramenti statisticamente significativi sono stati ottenuti riguardo le differenze pre vs post-trattamento riguardo la Pressione Arteriosa Media 77.2±12.5 vs  $83.3\pm14.1$  mmHg (p<0.0001), l'Indice Cardiaco  $4.03\pm0.89$  vs  $3.46\pm0.82$  L/m²/min (p<0.0001), le Resistenze Vascolari Sistemiche Indicizzate  $1388\pm496$  vs  $1753\pm516$  dynes x sec/cm⁵ (p<0.0001), il rapporto  $PaO_2/FiO_2$  204±87 vs  $238\pm82$  (p<0.0001), il fabbisogno di noradrenalina  $0.13\pm0.07$  vs 0 γ/kg/min dopo una media di  $5.3\pm2.7$  sedute consecutive.

La sopravvivenza al 28° giorno è stata del 90%. Sette soggetti sono sopravvissuti e dimessi dalla terapia intensiva dopo una media di 37.8±24 giorni (range 10-93).

**Conclusioni.** Questi dati sembrano evidenziare un ruolo promettente della CPFA nel migliorare l'emodinamica e

correggere la vasoparalisi nei quadri di sepsi grave.

Il monitoraggio non invasivo dei parametri emodinamici con il sistema PiCCO® risulta semplice e riproducibile e può quindi diventare uno strumento importante nel valutare la risposta al trattamento.

Parte di questo lavoro è stato presentato, come comunicazione orale, al 43° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia. Firenze, 22-25 maggio 2002.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Marco Formica
S.C. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle
Via Michele Coppino, 26
12100 Cuneo
e-mail: formica.m@scroce.sanitacn.it

# **Bibliografia**

- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has mortality of septic shock changed with time? Crit Care Med 1998; 26: 2078-86.
- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with sepsis. New Engl J Med 1999; 340: 207-14.
- 3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112: 235-43.
- 4. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, Fitting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine productionin not a generalized phenomenon: a review. Endotoxin Res 2001; 7 (2): 85-93.
- 5. Bellomo R, Baldwin I, Cole L, Ronco C. Preliminary experience with high volume hemofiltration in human septic shock. Kidney Int 1988; 53: 182-5.
- Reeves JH, Butt WW, Shann F, et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. Crit Care Med 1999; 27: 2096-104.
- 7. The ACCP/SCCM Consensus conference committee: Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP,Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-55.
- 8. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (6): 1458-64.
- 9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med

- 1985; 13: 818-29.
- Godje O, Hoke K, Fischlein T, Vetter H, Reichart B. Less invasive, continuous cardiac output measurement through pulse contour analysis versus conventional thermal dilution. Intensive Care Med 1996; 22: S58.
- 11. Jakob SM, Takala J. Variability of splanchnic blood flow measurements in patients with sepsis physiology, pathophysiology or measurement errors? Intensive Care Med 2001; 27: 1692-5.
- Gordon B, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinat human activated protein C for severe sepsis. New Engl J Med 2001; 344 (10): 699-709.
- 13. De Vriese AS, Vanholder RC, De Sutter JH, Colardyn FA, Lameire NH. Continuous renal replacement therapies in sepsis: where are the data? Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (6): 1362-4.
- Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume hemofiltration in human septic shock. Intensive Care Med 2001; 27: 978-86.
- Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, et al. Continuous plasmafiltration coupled with sorbent adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. Crit Care Med 2000; 28: 1526-33.
- 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.

Giunto in Redazione il Accettato il