

TRATTAMENTO EXTRACORPOREO DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (AKI) DURANTE LA SEPSI

Federico Nalesso, Alessandra Brendolan, Monica Zanella, Claudio Ronco

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Extracorporeal treatment of acute kidney injury during sepsis

The clinical syndromes known as sepsis and septic shock are a frequent cause of morbidity and mortality in intensive care units. Acute kidney injury (AKI) according to the modern RIFLE criteria complicates sepsis and increases the mortality; it often requires the implementation of methods for extracorporeal blood purification and patient support. During sepsis AKI is an independent risk factor for mortality and increases the complexity and cost of patient care. Among the treatments for AKI, hemofiltration and its pulse high-volume variant are able to support all organs and boost an immune system compromised by systemic inflammation. Thanks to modern technology, they can also apply adsorption in order to remove complex molecules such as LPS from the bloodstream during sepsis due to gram-negative bacteria, preventing endothelial damage that can result in multiorgan dysfunction and failure. These treatments can be combined to obtain other treatments to remove more specifically inflammatory molecules such as during convection combined with plasma adsorption in CPFA. Moreover, the use of high-cutoff membranes allows the implementation of methods able to remove high-molecular-weight mediators of inflammation by diffusion. Given the wide range of available treatments, there is ongoing discussion about the timing, dose and efficacy of each, and more studies are necessary to clarify their role in the management of AKI during sepsis.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Sepsis,
AKI,
ARF,
CRRT,
Extracorporeal
blood
purification,
HVHF,
HCO,
CVVH,
CPFA,
HP

PAROLE CHIAVE:

Sepsi,
AKI,
IRA,
CRRT,
Terapie
extracorporee
depurative,
HVHF,
HCO,
CVVH,
CPFA,
HP

Indirizzo degli autori:

Dr. Federico Nalesso
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e
Trapianto
Ospedale San Bortolo
Via Rodolfi 37
36100 Vicenza
e-mail: nalesso.federico@gmail.com

INTRODUZIONE

Le sindromi cliniche note come sepsi e shock settico rappresentano le più frequenti cause di morbilità e mortalità nei reparti di terapia intensiva (1). L'infiammazione sistemica, prodotta da un agente patogeno infettivo, può determinare un danno di organi che non sono stati coinvolti primariamente nel processo patologico infettivo determinando in ultima analisi una sindrome da disfunzione multipla d'organo (2): in tali pazienti il quadro clinico e l'approccio terapeutico sono complicati e richiedono cure intensive complesse.

L'insufficienza renale acuta, o come meglio definita AKI (*acute kidney injury*) secondo i moderni criteri RIFLE (3), complica la maggior parte dei quadri di sepsi (4) aumentandone la mortalità (5), e molto spesso richiede l'attuazione di metodiche di depurazione extracorporea per il supporto del paziente. Come complicanza della sepsi l'AKI è una delle più importanti in quanto rappresenta un fattore di rischio indipendente per la mortalità e determina un aumento della complessità e del costo delle cure per il paziente. Le misure che possono essere attuate dal nefrologo in questa patologia sono indirizzate alla prevenzione dell'AKI nei

pazienti a rischio, al precoce riconoscimento del danno renale, al sostegno farmacologico, alle misure che promuovono il recupero della funzione renale, e alla somministrazione di una terapia extracorporea depurativa attenta, non solo e limitatamente alla sostituzione della funzione renale, ma più ampiamente rivolta alla rimozione delle molecole che intervengono nella fisiopatologia della sepsi determinando un'immunodisregolazione del paziente (6).

RAZIONALE DEI TRATTAMENTI EXTRACORPOREI

È noto che non è possibile colpire con un singolo agente terapeutico i singoli eventi fisiopatologici che portano dall'infiammazione sistemica allo shock settico ed infine al danno d'organo; è riconosciuta invece l'aspecifica e continua rimozione dei mediatori pro ed antinfiammatori, caratteristicamente prodotti a picchi durante la sepsi, mediante l'utilizzo delle metodiche depurative extracorporee. Tale rimozione determina un effetto più globale d'immunomodulazione che si estrinseca sino al ripristino dell'immuno-omeostasi del paziente, grazie proprio a più meccanismi correlati e dipendenti.

Attualmente possiamo trattare i quadri di AKI durante la sepsi mediante la somministrazione di metodiche depurative extracorporee (*extracorporeal blood purification*, EBP) che basano il loro meccanismo sulla rimozione delle molecole prodotte durante la sepsi, le citochine, oltre a garantire la depurazione renale richiesta dai vari gradi di AKI.

TERAPIE EXTRACORPOREE E LORO UTILIZZO

Le terapie di depurazione extracorporea includono l'emofiltrazione, le plasma terapie, l'emoperfusione e le strategie combinate. Negli ultimi anni ci sono stati notevoli progressi nella comprensione della fisiopatologia della sepsi e dell'AKI, e nelle capacità tecniche nell'esecuzione di tali terapie, ma il consenso su come e quando utilizzare tale tipo di terapie rimane ancora incerto ed oggetto di molti studi e dibattiti.

Emofiltrazione

La prima metodica che è stata utilizzata per il trattamento della sepsi e dell'AKI ad essa correlata è stata l'emofiltrazione; infatti oltre a garantire la depurazione renale tale metodica offriva dei vantaggi nella rimozione, attraverso il meccanismo della convezione, di molecole a medio peso molecolare che venivano ritenute essere alla base del danno d'organo e del quadro di vasoparalisi conseguente all'infiammazione

sistemica promossa della sepsi (7). Oggigiorno l'uso dell'emofiltrazione ad alto volume (*high volume hemofiltration*, HVHF) per il trattamento della sepsi e dello shock settico (8) è ormai convalidato da molti studi (9). I suoi effetti benefici possono essere mantenuti, tra una sessione e l'altra ad alto volume, dall'uso di un'emofiltrazione a medio volume (*continuous venovenous hemofiltration*, CVVH). Gli effetti terapeutici di tale metodica definita "pulsata", appunto per il carattere di alternanza di HVHF (50-85 mL/Kg/h per 6-8 ore) e CVVH (35 mL/Kg/h per 16-18 ore) (10), sono indirizzati non solo alla pura sostituzione della funzione renale mediante la convezione, ma anche all'ottenimento di un effetto immunomodulatore sull'immunodisregolazione determinata dalla sepsi (11). Durante la fase ad alto volume l'HVHF determina un immediato e aspecifico taglio dei picchi delle citochine pro ed antinfiammatorie circolanti, determinando l'esposizione del sistema immunitario ad una minore stimolazione, producendo, quindi, un livello inferiore di immunodisregolazione; tale concetto è ben descritto dalla "*peak concentration hypothesis*" (12). Il taglio aspecifico dei picchi ematici si estrinseca con la rimozione sia delle citochine, prodotte in seguito all'insulto settico, sia dei pro-mediatori, che vengono attivati nelle varie *pathway* fisiopatologiche a livello tissutale, determinando così un equilibrio dinamico tra interstizio e circolo ematico che porta alla rimozione delle citochine e dei mediatori tissutali per redistribuzione attiva verso il comparto ematico, dove la metodica extracorporea ne opera la rimozione in modo continuo. Tale rimozione aspecifica ottiene nel tempo il raggiungimento di un punto soglia al di sotto del quale le *pathway* fisiopatologiche tissutali si spengono determinando un blocco della immunodisregolazione del sistema immunitario e dell'ulteriore produzione di mediatori infiammatori come descritto dalla "*threshold immunomodulation hypothesis*" (9). Oltre all'effetto di rimozione diretta dal torrente ematico, l'emofiltrazione ad alto volume è in grado di determinare un aumento del flusso linfatico di circa 20-40 volte rispetto ai valori basali con conseguente trascinarsi dei mediatori infiammatori e delle citochine dal tessuto linfatico-interstizio verso il circolo ematico dove il processo di depurazione continuo è in grado di rimuoverli nuovamente come descritto dalla "*mediator delivery hypothesis*" (13). In sostanza quindi l'HVHF agisce tagliando i picchi di mediatori a livello del circolo ematico. Tale riduzione dei livelli circolanti di molecole infiammatorie, anche se temporanea e transitoria, determina la redistribuzione attiva di queste molecole dall'interstizio al torrente circolatorio dove la metodica extracorporea ne continua la rimozione aspecifica. L'aumento del flusso linfatico, indotto dagli alti volumi infusi, induce un importante trascinarsi dei mediatori dal tessuto linfatico al circolo ematico

dove ne avviene l'ulteriore rimozione (14).

L'HVHF pulsata (HVHFp, combinazione di periodi di HVHF intercalati a CVVH) sembra quindi essere una metodica che offre una prestazione depurativa renale (controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico, acido-base e rimozione delle tossine uremiche) associata ad un benefico effetto immunomodulatore determinato dall'azione sinergica sui mediatori infiammatori circolanti e tissutali grazie all'azione su più livelli (15). Quindi l'uso dell'HVHF con membrane in grado di assicurare un esaltato adsorbimento delle citochine determina un'immediata, ma temporanea, riduzione delle citochine stesse dal torrente ematico che, successivamente, determina una loro redistribuzione dai tessuti ed una riduzione, conseguente, della cascata di attivazione infiammatoria a livello tissutale. Tale effetto combinato della metodica determina sia una sostituzione della funzione renale sia una rimozione efficace delle molecole implicate nel processo fisiopatologico del danno d'organo, e nello specifico nel danno renale che determina i vari gradi di AKI sino alla necessità della completa sostituzione della funzione renale mediante terapia sostitutiva extracorporea; il suo effetto si estrinseca anche a livello emodinamico migliorando i parametri emodinamici e richiedendo un dosaggio minore delle amine vasoattive per sostenere il circolo.

Emoperfusione

Nell'emoperfusione (HP), metodica nella quale uno specifico sorbente è posto a diretto contatto con il sangue mediante un circuito extracorporeo, la resina del dispositivo è in grado di legare specifiche molecole attraverso una varietà di forze, comprese le interazioni idrofobiche, ioniche, elettrostatiche, legami idrogeno e le interazioni di Van der Waals. Attualmente è possibile raggiungere un'alta selettività di legame mediante la manipolazione della struttura della fase solida dei vari sorbenti (16) determinando una variazione della dimensione dei soluti in grado di penetrare la rete porosa del materiale utilizzato rendendo quindi il dispositivo specifico per una determinata molecola target. La biocompatibilità di tali materiali è stata ulteriormente aumentata, a discapito dell'efficacia, mediante l'utilizzo di uno strato esterno biocompatibile costituito dagli stessi materiali utilizzati per la costruzione dei filtri a membrana sintetica (17). Tra tali metodiche d'interesse per il trattamento della sepsi e del danno renale acuto riveste un ruolo d'importanza crescente l'emoperfusione con cartucce specifiche per la rimozione di citochine e dell'LPS che origina dalla membrana dei batteri Gram-negativi. Tipica metodica per il trattamento della sepsi da batteri Gram-negativi è l'emoperfusione con polimixina B (PMX B) che determina la rimozione dell'LPS, e delle cellule monocito-

macrofagiche che hanno interagito con esso, dal torrente ematico. L'LPS che si libera dalla parete batterica dei batteri Gram-negativi si lega a livello ematico alla proteina legante LPS (LBP) e determina l'attivazione dei monociti-macrofagi che danno il via all'attivazione della cascata infiammatoria, con la produzione di un network citochinico infiammatorio che determina, in ultima analisi, un danno endoteliale diffuso responsabile della disfunzione, prima, e dell'insufficienza, poi, dei vari organi determinando quadri clinici complessi che vanno dalla MODS (*multiple organ dysfunction syndrome*) alla MOFS (*multiple organ failure syndrome*). In base al delineamento di queste *pathway* fisiopatologiche diventa quindi utile poter bloccare tale cascata infiammatoria attuando un trattamento indirizzato alla rimozione dell'LPS dal torrente ematico in modo tale da ridurre l'attivazione del sistema immunitario, e la conseguente infiammazione e danno d'organo tra cui riveste particolare importanza il danno renale (AKI). A tale scopo è possibile utilizzare le caratteristiche della PMX B in emoperfusione per la rimozione e neutralizzazione dell'LPS e delle cellule immunoparalizzate presenti nel torrente ematico. È disponibile in commercio un dispositivo in cui la PMX B è fissata su metilcloroacetamide in fibra di polistirene. Questo dispositivo permette di ottenere un'emoperfusione altamente efficace e specifica per la rimozione dell'LPS circolante durante le prime fasi della sepsi, senza avere immisione in circolo di PMX B, che essendo estremamente nefro e neurotossica non può essere utilizzata in via sistemica. Secondo una *review* sistematica (18) l'uso della PMX B nella sepsi da Gram-negativi induce un miglioramento della pressione arteriosa media, riduce le richieste di amine vasoattive e migliora la mortalità. Secondo lo studio EUPHAS (19) l'emoperfusione con PMX B in aggiunta alla terapia convenzionale ha significativamente migliorato l'emodinamica, la disfunzione d'organo e ridotto la mortalità a 28 giorni in una popolazione selezionata di pazienti con sepsi severa e/o shock settico dovuto ad un'infezione da batteri Gram-negativi a partenza intra-addominale.

Metodiche combinate e plasmaterapie

Oltre all'utilizzo della convezione (HVHF, HVHFp, CVVH) e dell'emoperfusione è possibile combinare più processi fisici per ottenere una depurazione delle molecole patogene prodotte durante la sepsi e sostituire o sostenere la funzione renale. Per rimuovere le citochine dal torrente ematico è anche possibile utilizzare le "*plasma therapies*" che però ottengono solo un effetto depurativo delle molecole a medio-alto peso molecolare coinvolte nella sepsi senza determinare una rimozione efficiente delle tossine uremiche ed il ripristino dell'equilibrio idroelettrolitico ed acido-base.

All'interno di tale gruppo di terapie sono comprese la plasmateresi ed il plasma-adsorbimento. Nella plasmateresi il plasma ottenuto dal sangue intero viene rimosso e sostituito o con plasma fresco congelato o con una soluzione di albumina; nel plasma adsorbimento il plasma ottenuto dal sangue intero viene depurato selettivamente dalle molecole *target* mediante il suo adsorbimento su una o più colonne di resina adsorbente. Per quanto riguarda la sepsi è possibile sfruttare, quindi, il principio del plasma adsorbimento associato ad una metodica di depurazione extracorporea quale l'emofiltrazione. L'associazione di questi 2 principi è ottenuta nella CPFA (*coupled plasma filtration adsorption*). Nella CPFA (20) si combina un'emofiltrazione del sangue intero con un plasma adsorbimento su specifica colonna di resina per la rimozione delle citochine. In dettaglio, la metodica produce plasma per filtrazione, tale plasma viene adsorbito su una cartuccia; al termine della fase di adsorbimento il plasma purificato viene reinfuso ed il sangue intero ricostituito viene sottoposto in serie ad un processo di emofiltrazione. In questo modo si aggiunge all'effetto depurativo dell'emofiltrazione l'effetto specifico della rimozione selettiva delle citochine operata sul plasma. I risultati di tale metodica sono promettenti come dimostrato da alcuni studi (21, 22).

Membrane ad alto cut-off

Un'altra strategia potenzialmente utile per aumentare la rimozione dei mediatori infiammatori è quella di utilizzare membrane dotate di un alto *cut-off* (HCO) in grado di ottenere la rimozione di molecole dal peso molecolare da 15 a 60 KDa attraverso il processo di diffusione, oltre a garantire la purificazione delle molecole uremiche durante AKI. L'utilizzazione di membrane ad alto *cut-off* nell'AKI-sepsi correlata ha una logica biochimica ampiamente accettata. La capacità di rimuovere citochine sia *in vivo* che *in vitro* è stata dimostrata ed è maggiore di quella di altre tecnologie finora utilizzate (23) ed ha dimostrato di determinare un'aumentata sopravvivenza in modelli sperimentali di sepsi (24). L'utilizzo dell'HCO sembra avere effetti benefici sulla funzione delle cellule immunitarie (25), e studi preliminari sull'uomo con emodialisi intermittenti con membrane HCO hanno confermato la capacità di rimuovere le citochine e di determinare una riduzione del dosaggio della noradrenalina in pazienti settici (26). L'utilizzo di tale metodica di depurazione extracorporea è stato testato in alcuni studi clinici senza segnalazione di gravi effetti avversi. Com'è prevedibile dalle caratteristiche della membrana, le perdite di albumina sono significativamente superiori a quelle sperimentate durante l'emodialisi ad alto flusso (7.7 g vs <1.0 g per trattamento) (27). Tale perdita di albumi-

na può essere minimizzata utilizzando tali membrane in modalità totalmente diffusiva senza quote convettive mantenendo, quindi, la *clearance* delle citochine e riducendo la perdita di albumina.

Sebbene l'uso delle EBP nella sepsi e nell'AKI-sepsi correlata sembri biochimicamente plausibile molte domande rimangono ancora senza risposta tra cui il tipo, il *timing*, la durata, la frequenza e l'intensità dei trattamenti da somministrare ai pazienti. È ormai accertato che le metodiche tradizionali sono inadeguate per la rimozione delle molecole a medio peso molecolare e che la pratica clinica locale è estremamente variabile in tutto il mondo (28, 29). È da sottolineare che vi è anche la mancanza di studi clinici randomizzati su larga scala che valutino l'efficacia di queste terapie nei confronti del miglioramento dell'*outcome* dei pazienti in termini di mortalità o d'insufficienza d'organo, piuttosto che l'impatto su marcatori surrogati o sul miglioramento transitorio di parametri fisiologici. Dopo più di un decennio in cui l'emofiltrazione continua è stata applicata ai pazienti settici non esistono ancora studi clinici prospettici che rispondano alle domande sulla reale efficacia, sul *timing* e sulla dose da somministrare. In una *review* sistematica pubblicata nel 2010 in cui sono stati inclusi 12 studi randomizzati a confronto è stato rilevato che le alte dosi non hanno avuto un effetto sulla mortalità anche nel sottogruppo dei pazienti settici (30). Attualmente la dose raccomandata da prescrivere nella terapia di sostituzione renale è di 25 mL/Kg/h (31) anche se ragionevolmente l'aumento della dose dovrebbe essere associato ad un miglioramento della sopravvivenza non vi sono ancora evidenze chiare e sicure di tale dato, anche in relazione alle limitazioni degli studi a disposizione; limitazioni queste che riguardano principalmente le differenze nelle popolazioni studiate, il tipo di metodica utilizzata (convettiva o diffusiva) e la non confrontabilità tra la dose somministrata convettiva e diffusiva. Sicuramente il monitoraggio dei parametri biochimici del paziente diventa essenziale per evitare di sottodializzare i pazienti (32), soprattutto gli ipercatabolici, gli emodinamicamente instabili ed i settici.

CONCLUSIONI

In conclusione è essenziale ribadire il concetto che è necessario poter intervenire precocemente su tutti i quadri di AKI mediante interventi atti alla prevenzione e riconoscimento precoce della disfunzione renale che dev'essere trattata prima che compaiano importanti aumenti della creatinina e significative riduzioni della diuresi sia con terapia preventiva che con la terapia farmacologica a disposizione, e le manovre rianimatorie del caso, da qui l'utilità del monitorag-

gio di tali pazienti mediante i nuovi biomarcatori di danno renale tra i quali riveste un ruolo d'interesse crescente l'N-GAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin, lipocalin-2*) (33). Essenziale diventa il trattamento dell'episodio infettivo e l'utilizzo di farmaci inotropi e vasopressori per stabilizzare l'emodinamica unitamente ad un bilancio idrico corretto per prevenire sovraccarichi idrici ed iperidratazione. La "peak concentration hypothesis" e la sua riconciliazione (15) con la "threshold immunomodulation hypothesis" e la "mediator delivery hypothesis" fornisce un paradigma razionale per l'uso delle terapie depurative extracorporee esistenti per il ripristino dell'omeostasi immunitaria del paziente. Il trattamento dell'AKI-sepsi correlata mediante l'utilizzo delle metodiche di depurazione extracorporea si avvale oggi di monitor e tecnologie che hanno minimizzato le complicazioni tecniche connesse con l'esecuzione del trattamento, rendendo tali trattamenti semplici e facili da somministrare; inoltre la disponibilità di metodiche diverse apre notevolmente lo spettro di terapie che possono essere somministrate ai pazienti rendendo possibile la personalizzazione del singolo trattamento per la situazione clinica del paziente senza l'esclusione dell'eventuale associazione di più metodiche nel paziente. Sicuramente sono necessari ulteriori studi per chiarire la tipologia, il timing, la frequenza, la dose e l'efficacia del singolo trattamento, ma i dati a nostra disposizione confermano già l'utilità di tali trattamenti che rivestono efficacie diverse a seconda delle politiche locali proprio in funzione delle singole esperienze e delle realtà in cui vengono somministrati.

RIASSUNTO

Le sindromi cliniche note come sepsi e shock settico rappresentano le più frequenti cause di morbidità e mortalità nei reparti di terapia intensiva. L'insufficienza renale acuta, o come meglio definita AKI (acute kidney injury)

secondo i moderni criteri RIFLE, complica la maggior parte dei quadri di sepsi aumentandone la mortalità, e molto spesso richiede l'attuazione di metodiche di depurazione extracorporea per il supporto del paziente. Come complicanza della sepsi l'AKI è una delle più importanti in quanto rappresenta un fattore di rischio indipendente per la mortalità e determina un aumento della complessità e del costo delle cure per il paziente. Tra le metodiche extracorporee per il trattamento dell'AKI rivestono particolare importanza l'emofiltrazione nella sua configurazione ad alto volume e pulsata che determina, oltre ad un supporto renale, un effetto immunomodulatore sul sistema immunitario. Durante le sepsi sostenute da batteri Gram-negativi è possibile rimuovere l'LPS dal torrente ematico mediante l'utilizzo dell'adsorbimento riducendo così lo stimolo infiammatorio ed il conseguente danno endoteliale che risulta essere alla base del danno d'organo, compreso quello renale con conseguente AKI. L'associazione dell'emofiltrazione al plasma adsorbimento nella Coupled Plasma Filtration Adsorption permette di agire sinergicamente sulla rimozione delle molecole infiammatorie sfruttando 2 principi fisici, la convezione e l'adsorbimento del plasma su specifico sorbente. L'utilizzo delle membrane ad alto cutoff in diffusione apre, inoltre, la strada all'utilizzo di metodiche in grado di rimuovere citochine mediante processi puramente diffusivi. Vista l'ampia gamma di terapie disponibili rimane aperta la discussione sulla tipologia del trattamento, sul timing, sulla dose e sull'efficacia del singolo trattamento in termini di outcome.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Parmar A, Langenberg C, Wan L, et al. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 1169-78.
2. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012; 78: 1-8.
3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-14.
4. Parikh A, Shaw A. The economics of renal failure and kidney disease in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2012; 28: 99-111.
5. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 904-9.
6. Nalesso F, Ricci Z, Ronco C. Management of acute renal dysfunction in sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2012; in press.
7. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL. High volume hemofiltration improves

- right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 1992; 18: 235-40.
8. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005; 9: R294-302.
 9. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 387-95.
 10. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial* 2006; 19: 69-74.
 11. Yu C, Liu ZH, Chen ZH, Gong DH, Ji DX, Li LS. Improvement of monocyte function and immune homeostasis by high volume continuous venovenous hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 882-90.
 12. Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792-801.
 13. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 777-86.
 14. Ronco C. The immunomodulatory effect of extracorporeal therapies in sepsis: A reconciliation of three theories. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 855-7.
 15. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Boer W, Collin V. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 24: 354-7.
 16. Cruz DN, Bellomo R, Ronco C. Clinical effects of polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients. *Contrib Nephro* 2007; 156: 444-51.
 17. Winchester JF, Silberzweig J, Ronco C, et al. Sorbents in acute renal failure and end-stage renal disease: middle molecule and cytokine removal. *Blood Purif* 2004; 22: 73-7.
 18. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11: R47.
 19. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 2445-52.
 20. Formica M, Inguaggiato P, Bainotti S, Wratten ML. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 405-10.
 21. Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1222-8.
 22. 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.
 23. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. A new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 2002; 28: 651-5.
 24. Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR. Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1998; 26: 730-7.
 25. Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, et al. High permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2570-6.
 26. Morgera S, Haase M, Kuss T, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2099-104.
 27. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: A phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 296-304.
 28. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. A worldwide practice survey—The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563-70.
 29. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators Writing Committee: Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 281-92.
 30. Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, et al. University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1360-9.
 31. RENAL Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Design and challenges of the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy (RENAL) Trial: high-dose versus standard-dose hemofiltration in acute renal failure. *Blood Purif* 2008; 26: 407-16.
 32. Ronco C, Cruz D, Oudemans van Straaten H, et al. Dialysis dose in acute kidney injury: no time for therapeutic nihilism—a critical appraisal of the Acute Renal Failure Trial Network study. *Crit Care* 2008; 12: 308.
 33. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61.