



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αιμοπροσρόφηση στη σήψη - Blood Purification in sepsis

Ελένη Ν. Σερταρίδου, Βασίλειος Ε. Παπαϊωάννου
ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Σερταρίδου Ν. Ελένη, MD, MSc, PhD,
Χειρουργός – Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α'
ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης
Email: elenisertaridou@yahoo.com

Λέξεις-Κλειδιά: αιμοπροσρόφηση, αιμοδιήθηση, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18, οξεία νεφρική βλάβη, ONB, TNF-α και IFN-γ

Key words: blood purification, hemofiltration, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18, acute kidney injury, AKI, TNF-α και IFN-γ



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η Εξωσωματική Αιμοπροσρόφηση προτείνεται ως επικουρική θεραπεία στην σήψη, αποσκοπώντας στον έλεγχο της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, που συντελεί στην πολυοργανική δυσλειτουργία. Αν και από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες δεν προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις αποτελεσματικότητας των μεθόδων αυτών, η εμπειρία ολοένα αυξάνεται από την χρήση τους στην σήψη και σε άλλες υπερφλεγμονώδεις καταστάσεις. Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές, κάθε μια από τις οποίες απομακρύνει συγκεκριμένο φλεγμονώδη παράγοντα, όπως ενδοτοξίνες, κυτταροκίνες ή και τα δύο, αποσκοπώντας στην αναχαίτιση του καταρράκτη της φλεγμονής σε άλλοτε άλλο σημείο. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ταξινόμηση των διαφόρων τεχνικών αιμοπροσρόφησης, βάσει των διαμεσολαβητών-στόχων και της μεθόδου που ακολουθείται, η αναφορά της κλινικής κυρίως αποτελεσματικότητά τους από την ως τώρα εφαρμογή τους, και η προσπάθεια να διευκρινιστούν οι ενδείξεις, ο χρόνος έναρξης, η διάρκεια και η δόση των θεραπειών αυτών, καθώς επίσης και ο τρόπος ελέγχου της αποτελεσματικότητάς τους.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

Extracorporeal blood purification is proposed as an adjuvant therapy for sepsis, aiming at controlling the associated dysregulation of the immune system, which is known to induce multiorgan dysfunction. Even in the absence of strong indications deriving from clinical studies, the removal of mediators is increasingly used in septic shock and in other clinical conditions characterized by an hyperinflammatory response. Different therapies have been developed to address certain steps of the immune dysregulation. Despite the different underlying mechanisms of action, most of such available devices focus on a single target, such as the endotoxin, cytokines or both, that triggers the inflammatory cascade. The attention in this review is focused on presenting Blood Purification Techniques and the evidence of their clinical effectiveness. Furthermore, we intend to clarify the appropriate indications, ideal patient selection, timing, dosing and biomonitoring, important issues that should be solved in the future, to enable usage of these therapies in the best possible and most targeted manner.



ΕΕΙ

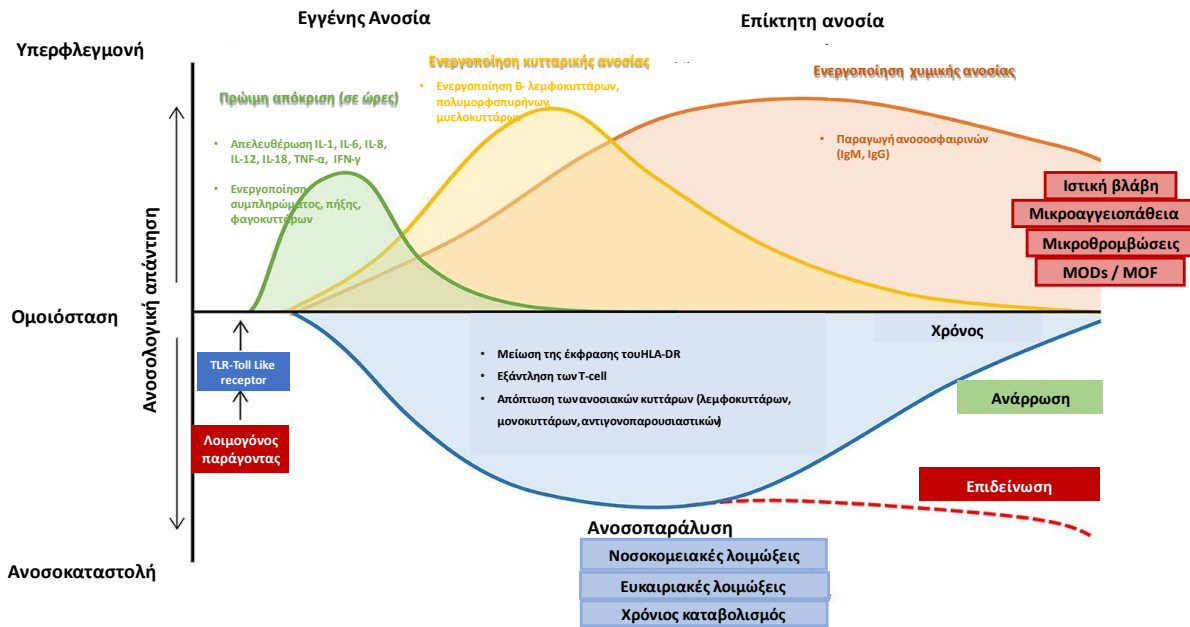


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Η σήψη είναι μια δυνητικά θανατηφόρος οργανική ανεπάρκεια, που προκαλείται από την υπερβολική απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη [1]. Πρόκειται για σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ετερογένεια και πολυπλοκότητα, γεγονός που συντελεί στην πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, εκτινάσσοντας το κόστος νοσηλείας [2]. Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης επαναλαμβάνονται αμετάβλητες τα τελευταία χρόνια. Η πρώιμη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής ευρέος φάσματος, αμέσως μετά την λήψη καλλιέργειών από τα διάφορα βιολογικά υλικά, η λελογισμένη ανάνηψη με κρυσταλλοειδή, υπό στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση, η υποστήριξη της οξυγόνωσης και του αερισμού ακόμη και με μηχανικό αερισμό εφόσον προκύψει ένδειξη και η ινότροπη υποστήριξη παραμένουν οι βασικές αρχές της αντιμετώπισης της σήψης [2]. Η θέση των μεθόδων αιμοπροσρόφησης (Blood Purification – BP), σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες συστάσεις του Surviving Sepsis Campaign, στην αντιμετώπιση της σήψης, δεν έχει αλλάξει, δεδομένης της χαμηλής ποιότητας των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων [1,2].

Στην αντιμετώπιση, πρόγνωση και τελικά έκβαση της σήψης είναι καθοριστικός ο χρόνος στον οποίο γίνεται κάποια παρέμβαση. Μια απλοϊκή προσέγγιση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στο λοιμογόνο παράγοντα περιλαμβάνει μια πρώιμη κινητοποίηση της εγγενούς, έμφυτης/φυσικής ανοσίας, με απελευθέρωση προφλεγμονωδών (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18) και αντιφλεγμονωδών διαμεσολαβητών (TNF-α και IFN-γ) και ενεργοποίηση του συμπληρώματος, της πήξης και της φαγοκυττάρωσης. Στη συνέχεια ενεργοποιείται η κυτταρική ανοσία, με τη συμμετοχή των Β-λεμφοκυττάρων, των πολυμορφοπυρήνων και των μυελοκυττάρων, ενώ τελικά πολύ καθυστερημένα η χυμική ανοσία με την παραγωγή ανοσοσφαιρινών [3]. Κατά την υπερφλεγμονώδη φάση της σήψης, η υπερβολική απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, η διέγερση του συμπληρώματος και η διέγερση της φυσικής ανοσίας οδηγεί σε ιστική βλάβη, μικροαγγειοπάθεια, μικροθρομβώσεις, απορρύθμιση του μεταβολισμού και πολυοργανική δυσλειτουργία ή/και ανεπάρκεια (Εικόνα 1) [3].



Εικόνα 1: Ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στο λοιμογόνο παράγοντα.

Αυτό μεταφράζεται κλινικά σε μια πρώτη περίοδο (εντός των πρώτων ωρών) πρώιμων θανάτων, λόγω της υπερφλεγμονής, γνωστή και ως «καταιγίδα κυτταροκινών– cytokine storm» [4] και σε μια δεύτερη περίοδο όψιμων θανάτων, λόγω της ανοσοπαράλυσης και των δευτερογενών λοιμώξεων, που συμβαίνει εντός των πρώτων ημερών (έως εβδομάδα) [4,5]. Παρατηρείται και μια τρίτη και τελευταία περίοδος πολύ καθυστερημένων θανάτων, που αποδίδονται στην παρατεταμένη ανοσοανεπάρκεια, στην ανοσοκαταστολή και στο χρόνιο καταβολισμό (chronically ill patients) [4,5].

Μέθοδοι Αιμοπροσρόφησης (Blood Purification)

Σε αυτή την κατακλυσμιαία απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, οι μέθοδοι αιμοπροσρόφησης προτείνονται ως επικουρική θεραπεία, που στοχεύει στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιοστασίας κατά την πρώιμη φάση της σήψης, περιορίζοντας την ιστική βλάβη και τελικά την οργανική δυσλειτουργία [6,7]. Αποσκοπούν στην απομάκρυνση των παθογόνων παραγόντων, των ενδοτοξινών και των λευκοκυττάρων από το αίμα, στον περιορισμό των συγκεντρώσεων των κυτταροκινών και στην αναχαίτηση του καταρράκτη της φλεγμονής [6,7].



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Έχουν διατυπωθεί πολλοί θεωρητικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ενδεχόμενης δράσης των μεθόδων αυτών. Αρχικά, ο Ronco και συν. το 2003 διατύπωσαν την θεωρία «Peak concentration hypothesis», σύμφωνα με την οποία κατά την συνεχή νεφρική υποκατάσταση (CRRT) προ- και αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές απομακρύνονται αδιάκριτα με καθορισμένο ρυθμό, που εξαρτάται από τις ροές των διαλυμάτων και τον τύπο της μεμβράνης, μειώνοντας αντίστοιχα την ιστική βλάβη [8]. Ακολούθως, διατυπώθηκε από τους Rimmelé και Kellum η «Κυτταροκινητική θεωρία – Cytokinetic theory», σύμφωνα με την οποία απομακρύνονται συνεχώς κυτταροκίνες, διατηρώντας σταθερή διαφορά συγκέντρωσής τους μεταξύ του αίματος και των ιστών, βελτιώνοντας την χημειοταξία και τελικά την συγκέντρωση των πολυμορφοκυττάρων στους ιστούς-στόχους [9]. Κατά άλλους, διατηρείται μια σταθερή απομάκρυνση διαμεσολαβητών της ανοσιακής απάντησης από τους ιστούς προς το αίμα [10], ή αλληλεπιδρούν οι ποικίλες μεμβράνες που χρησιμοποιούνται με διαφορετικά ανοσιακά κύτταρα [11]. Ωστόσο, καμιά από τις ως τώρα θεωρίες δεν είναι ικανοποιητική. Πιθανά κάθε τεχνική λειτουργεί με περισσότερους από έναν μηχανισμούς σε διαφορετικά χρονικά παράθυρα της ανοσιακής απάντησης [12].

Η δυνατότητα απομάκρυνσης ουσιών από την κάθε τεχνική σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά των διαμεσολαβητών που στοχεύει να κατακρατήσει (όπως μοριακό βάρος - MB και φυσικοχημικές ιδιότητες), τη μέθοδο και τη μεμβράνη που χρησιμοποιείται (μέγεθος ουσιών που μπορεί να κατακρατήσει, ιδιότητες της επιφάνειας που έρχεται σε επαφή με το υπόστρωμα της ουσίας -στόχο και ο βαθμός σύνδεσης που προκύπτει με την προς καθαρισμό ουσία) [12]. Με τον γενικό όρο, επομένως, «Αιμοπροσρόφηση – Blood Purification» εννοούμε το σύνολο των διαφορετικών τεχνικών που αποσκοπούν στην απομάκρυνση ποικίλων διαμεσολαβητών της σήψης [12]. Διακρίνονται σε τεχνικές διεργασίας του αίματος ή του πλάσματος (blood- and plasma- processing procedures) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Τεχνικές Αιμοπροσρόφησης

Αίμα			Πλάσμα
Τεχνικές συµµεταφοράς (Convection therapies)	Τεχνικές προσρόφησης (Adsorption therapies)	Συνδυασµένες τεχνικές (Combination therapies)	Συνδυασµένες τεχνικές (Combination therapies)
Συνεχής νεφρική υποκατάσταση (CRRT)	Polymyxin B (Toraymycin – Toray) για αποµάκρυνση ενδοτοξινών	Συνδυασµός αιµοδιήθησης και προσρόφησης (π.χ. oXiris)	Συνδυασµένη προσρόφηση πλάσµατος και αιµοδιήθηση (Coupled Plasma Filtration Adsorption - CPFA)
Υψηλού όγκου αιµοδιήθηση (High Volume Hemofiltration - HVHF)	Αιµοπροσρόφηση (CytoSorb) για αποµάκρυνση κυτταροκινών	Renal Assist Device (RAD)	Πλασµαφαίρεση
High-Cut-Off membranes (HCO)	Seraph	Selective Cytapheretic Device (SCD)	

Οι αρχές που διέπουν την κάθε τεχνική που εφαρµόζεται, καθορίζουν και την αποτελεσµατικότητα της µεθόδου. Κατά την **αιµοδιάλυση (CVVHD – Continuous veno-venous hemodialysis)** µετακινείται υγρό διαµέσου µιας ηµιδιαπερατής µεµβράνης µε οδηγό τη διαφορά συγκέντρωσης µεταξύ του αίµατος και του διαλύµατος αιµοκάθαρσης (dialysate), µέσω της **διάχυσης (diffusion)**. Η βαθµίδωση της συγκέντρωσης µεγιστοποιείται µε τη συνεχή ροή διαλύµατος αιµοκάθαρσης και καθαίρονται µικρού ΜΒ ουσίες, όπως η ουρία και η κρεατινίνη [13]. Κατά την **αιµοδιήθηση (CVVHF – Continuous veno-venous hemofiltration)** **στερεές** ουσίες µεταφέρονται εκατέρωθεν της ηµιδιαπερατής µεµβράνης µαζί µε πλάσµα λόγω της βαθµίδωσης της υδροστατικής πίεσης, που διατηρείται λόγω της λειτουργίας των αντλιών. Έτσι αποβάλλονται χαµηλού και μέσου ΜΒ ουσίες, όπως οι κυτταροκίνες, µέσω **δήθησης (convection)** [13]. Ο ρυθµός κάθαρσης σε αυτή την περίπτωση καθορίζεται από τον ρυθµό αίµατος (Blood Flow) και τα τεχνικά χαρακτηριστικά της µεµβράνης [13]. Αντίθετα, η αποτελεσµατικότητα των τεχνικών προσρόφησης (Adsorption therapies)



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

καθορίζεται μόνο από τα τεχνικά χαρακτηριστικά της μεμβράνης που χρησιμοποιείται [6]. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των μεθόδων είναι η χρονοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητά τους.

- Αιμοδιήθηση (Hemofiltration - HF)

Κατά την αιμοδιήθηση νερό και στερεές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές όπως οι κυτταροκίνες, μετακινούνται διά της ημιδιαπερατής μεμβράνης μέσω διήθησης. Οι ουσίες που απομακρύνονται με την μέθοδο αυτή είναι υδρόφιλα, μικρού και μέσου MB (50 – 60 kDalton), μόρια [13]. Αργότερα προτάθηκαν οι μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (High Cut-Off membranes, High Permeability Hemofiltration), που απομάκρυναν κυτταροκίνες MB μεγαλύτερου των 60 kDalton και αλβουμίνη, προκαλώντας όμως σημαντική υπολευκωματαιμία [14].

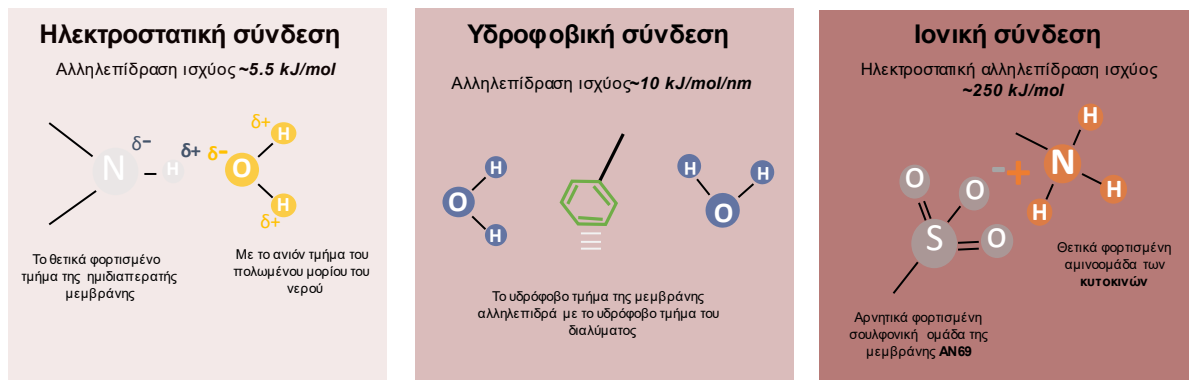
Στο πλαίσιο αυτό, δοκιμάστηκε η υψηλού όγκου αιμοδιήθηση (High Volume Hemofiltration – HVHF). Πρόκειται για συνεχή αιμοδιήθηση με ρυθμό υπερδιήθησης μεγαλύτερο από 50 ml/kg/h, αποβλέποντας στην εντατική απομάκρυνση υδρόφιλων μορίων μέσου MB [15]. Αν και οι πρώτες μελέτες σε πειραματόζωα ήταν ενθαρρυντικές, οι κλινικές μελέτες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρόλο που σε κάποιες πρώτες, μικρές μελέτες φάνηκε πως οι σηπτικοί ασθενείς βελτιώνονταν αιμοδυναμικά και παρουσίαζαν καλύτερη έκβαση [15-18], μεταγενέστερες πολυκεντρικές μελέτες [19] και μετα-αναλύσεις [20,21] δεν επαλήθευσαν τα αποτελέσματα (Πίνακας 2).

- Αιμοπροσρόφηση (Hemoadsorption – HA)

Πρόκειται για μέθοδο κατά την οποία συγκεκριμένα μόρια-στόχοι προσκολλώνται στην επιφάνεια ενός προσροφητικού μέσου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του μέσου αυτού και του μεσολαβητή-στόχου είναι είτε ηλεκτροστατική, δηλαδή τα θετικά φορτισμένα τμήματα της μεμβράνης συνδέονται με κάποιο ανιόν του μορίου-στόχου, είτε υδροφοβική, δηλαδή το υδρόφοβο τμήμα της μεμβράνης αλληλεπιδρά με υδρόφοβο τμήμα του διαλύματος, είτε τέλος ιονική, δηλαδή η αρνητικά φορτισμένη σουλφονική ομάδα της μεμβράνης προσκολλάται στην θετικά φορτισμένη αμινοομάδα των κυτταροκινών (Εικόνα 2). Τα μόρια δεν απομακρύνονται στο υπερδιήθημα, αλλά προκαλούν σταδιακά κορεσμό του προσροφητικού υλικού [12].

Ασθενέστερη σύνδεση

Ισχυρότερη σύνδεση



Εικόνα 2: Μηχανισμοί προσρόφησης του μόριου-στόχου με το προσροφητικό μέσο

Ως τώρα έχουν περιγραφεί τέσσερις τεχνικές αιμοπροσρόφησης [6,22]. Η πρώτη ήταν η συσκευή πολυμυξίνης-B (polymyxin B-immobilised fiber column - Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japan) που σχεδιάστηκε για την απορρόφηση ενδοτοξινών, και χρησιμοποιήθηκε αρχικά κυρίως στην Ιαπωνία, σε ασθενείς που έπασχαν από Gram-αρνητική σήψη. [23]. Ακολούθησε ένας ικανός αριθμός τυχαίοποιημένων μελετών που συνέκριναν τη μεμβράνη της πολυμυξίνης-B με τη συμβατική θεραπεία της σήψης, οι οποίες κατέληξαν στο ότι η αποτελεσματικότητα της μεθόδου περιορίζεται σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και επίπεδα ενεργότητας της ενδοτοξίνης (endotoxin activity levels) μεταξύ 0,6 και 0,9 [24-27]. Της ίδιας λογικής ήταν και η συσκευή Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Lund, Sweden) που αποτελείται από ένα συνθετικό πεπτιδίο, που καλύπτει την επιφάνεια πορώδους υλικό από πολυεθυλένιο. Η αποτελεσματικότητά της στην μείωση των επιπέδων ενδοτοξινών και στην αιμοδυναμική βελτίωση ασθενών με Gram-αρνητική σήψη, αν και περιγράφηκε σε μικρές σειρές περιστατικών [28-30], δεν αποδείχθηκε στην πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, προοπτική μελέτη



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ASSET (Abdominal Septic Shock Endotoxin Treatment), που τερματίστηκε πρώιμα λόγω αναποτελεσματικότητας της μεθόδου [31].

Στη δεύτερη τεχνική ο προσροφητής είναι ένας κύλινδρος συνθετικής ρητίνης, συνολικής προσροφητικής επιφάνειας περίπου 40,000 m², αποτελούμενος από μικροσφαιρίδια πολυστυρενίου και διβινυλοβενζολίου [CytoSorb® technology (CytoSorbents, Monmouth Junction, NJ, USA; Aferetica s.r.l., Bologna, Italy)], ικανός να κατακρατά υδρόφοβους, προ- και αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές MB 5-60 kDalton, αλλά όχι ενδοτοξίνες [32,33]. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί ανεξάρτητα, ή σε συνδυασμό με συνεχή νεφρική υποκατάσταση (CRRT – Continuous Renal Replacement Therapy) ή με εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation) [12]. Αν και πειραματικές μελέτες έδειξαν αποτελεσματική απομάκρυνση κυτταροκινών [33], μυσφαιρίνης, χολερυθρίνης, PAMPs και DAMPs (pathogen associated molecular patterns and damage associated molecular patterns) [32], οι κλινικές μελέτες που περιορίζονται σε μικρό αριθμό περιστατικών, διαπίστωσαν μικρή μόνο αιμοδυναμική βελτίωση και ελάττωση των επιπέδων των γαλακτικών στο αίμα [34,35]. Η τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που ακολούθησε και περιέλαβε 100 σηπτικούς ασθενείς, μηχανικά αεριζόμενους με νεφρική βλάβη, που έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία με CytoSorb® για 6 ώρες επί 7 ημέρες ή μόνο κλασική θεραπεία για τη σήψη, απέτυχε να αποδείξει σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6 στο πλάσμα ή μεταβολή στην έκβαση με την εφαρμογή της μεθόδου [36].

Το φίλτρο oXiris® (Baxter, Meyzieu, France) αποτελεί την εξέλιξη της μεμβράνης AN69ST. Πρόκειται ουσιαστικά για τη γνωστή ημιδιαπερατή μεμβράνη, που επαλείφεται με ηπαρινισμένη επιφάνεια περιεκτικότητας 4,500 UI/m² σε ηπαρίνη, σχεδιασμένη να απορροφά τόσο κυτταροκίνες, όσο και ενδοτοξίνες κατά την διάρκεια θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης [6]. Αποτελείται από τρία στρώματα: το πρώτο περιλαμβάνει την αρνητικά φορτισμένη μεμβράνη AN69ST, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη χωρητικότητα κατιόντων, λόγω της μεγάλης ηλεκτροαρνητικής διαφοράς μεταξύ της αρνητικά φορτισμένης σουλφονικής ομάδας της μεμβράνης και της θετικά φορτισμένης αμινοομάδας των κυτταροκινών, γεγονός που συντελεί στη σθεναρή απορροφητική ικανότητά της [37]. Το δεύτερο στρώμα αποτελείται από polyethyleneimine (PEI), που περιλαμβάνει θετικά φορτισμένες αμινοομάδες, που συνδέονται με τα μεγάλα, αρνητικά φορτισμένα μόρια των ενδοτοξινών. Το τρίτο και τελευταίο στρώμα της μεμβράνης oXiris® αποτελείται από επικάλυψη ηπαρίνης, που στοχεύει



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

στην τοπική αντιπηξία του φίλτρου, μειώνοντας την ανάγκη για συστηματική αντιπηξία στο ελάχιστο [9]. Επομένως, η μεμβράνη αυτή προτείνεται ως σε μία πολυσυσκευή ικανή για: νεφρική υποστήριξη (RRT), αποβολή κυτταροκινών, ενδοτοξινών και τοπική αντιπηκτική θεραπεία [6].

Η τέταρτη και τελευταία τεχνική αυτή της κατηγορίας περιλαμβάνει τη συσκευή Seraph 100® (ExThera Medical Corp, Martinez, CA, USA), που αποτελείται από πολυμερή σφαιρίδια πολυεθυλενίου υψηλού MB, επικαλυμμένα με ηπαρίνη [38]. Ο σχεδιασμός της μιμείται τις πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης της κυτταρικής μεμβράνης, που συνδέονται *in vitro* με τοξίνες, βακτήρια και ιούς, απομακρύνοντάς τα από την κυκλοφορία. Μάλιστα, επειδή φάνηκε πως οι πρωτεϊνικές ακίδες του SARS-CoV-2 συνδέονται ισχυρότερα από άλλους κορονοϊούς με την συσκευή αυτή, πρόσφατα εγκρίθηκε στις ΗΠΑ για την αντιμετώπιση ασθενών με Covid-19 [39].

- Τεχνικές επεξεργασίας του πλάσματος (Plasma processing techniques)

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τρεις τεχνικές:

1. Η πλασμαφαίρεση (PF – Plasmapheresis), που βασίζεται στη μη εκλεκτική απομάκρυνση συστατικών του πλάσματος, όπως λιποπρωτεΐνες, παραπρωτεΐνες κ.τ.λ. και φαίνεται να μην είναι αποτελεσματική στην σήψη [12].

2. Η αντικατάσταση πλάσματος (PEX – Plasma Exchange), κατά την οποία αφαιρείται ένας ή περισσότεροι όγκοι πλάσματος, που αντικαθίστανται από πλάσμα δότη ή από αλβουμίνη. Η τεχνική αποσκοπεί στην αποβολή των «τοξικών συστατικών», που εμπεριέχονται στο πλάσμα του πάσχοντα που απομακρύνεται, και την αναπλήρωση με πλάσμα του δότη, που δεν περιέχει τις ουσίες στις οποίες αποδίδεται η διαταραχή [40].

3. Η συνδυασμένη προσρόφηση πλάσματος και αιμοδιήθησης (CPFA – Coupled plasma filtration and adsorption), που περιλαμβάνει το διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα μέσω ειδικού φίλτρου, την επεξεργασία αυτής της ποσότητας του πλάσματος μέσω ενός προσροφητή, οπότε προσροφώνται φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές από μικροσωληνάρια συνθετικής ρητίνης, και τελικά την επανέγχυση του επεξεργασμένου πλάσματος στο κύκλωμα της συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοδιαδιήθησης [6,12].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Σύγκριση αποτελεσματικότητας των μεθόδων

Αναφορικά με τις θεραπείες συµµεταφοράς (Convection Therapies), αν εξαιρέσουμε την αρχική µελέτη των Ronco C. και συν. [41], στην οποία φάνηκε πως η αιµοδιήθηση σε υψηλές δόσεις βελτιώνει την έκβαση, αυτές που ακολούθησαν απέτυχαν να επαληθεύσουν τα αποτελέσµατα [13-19] (Πίνακας 2). Πρόκειται κυρίως για ετερογενείς, µικρές, µονοκεντρικές µελέτες, στις οποίες αν και φάνηκε µια αρχική αιµοδυναµική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν HVHF, δεν διαφοροποιήθηκε η έκβαση [15-18,42-44]. Εκτός από το µικρό δείγµα ασθενών που περιλαµβάνουν, κάποιες δεν έχουν οµάδα ελέγχου [16-18] και η δόση της HF είναι διαφορετική, οπότε είναι δύσκολα συγκρίσιµες µεταξύ τους. Στην µοναδική προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιηµένη µελέτη (IVOIRE trial) [19], που συµπεριέλαβε 140 σηπτικούς ασθενείς που έλαβαν HVHF 70 ml/kg/h είτε 35 ml/kg/h, δεν αποδείχθηκε διαφορά στην αιµοδυναµική κατάσταση ή στην έκβαση. Στην µεταγενέστερη RESCUE trial [45], στην οποία περιλήφθηκαν 37 σηπτικοί εγκαυµατίες ασθενείς, η υψηλότερη δόση HVHF (70 ml/kg/h) δεν µετέβαλλε τα επίπεδα κυτταροκινών ή την έκβαση και διακόπηκε πρώιµα, λόγω µη αποτελεσµατικότητας της µεθόδου και αργής εισαγωγής περιστατικών στην µελέτη. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσµατα και µε την εφαρµογή των HCO µεµβρανών. Οι µελέτες που ήταν, επίσης, ετερογενείς, µικρές και αµφιβόλου µεθοδολογίας, έδειξαν µείωση στα επίπεδα κυτταροκινών, που όµως δεν ήταν στατιστικά σηµαντική [46] ή δεν αντανakλούσε σε κλινική αποτελεσµατικότητα [47].

Σχετικά µε τις τεχνικές αιµοπροσρόφησης (Adsorption Therapies) µε τη συσκευή πολυµυξίνης-B (polymyxin B-immobilised fiber column - Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japan) αποκτήθηκε αρκετή εµπειρία (Πίνακας 2). Πρώτιστα, το 2005 οι Vincent και συν. [48] τυχαιοποίησαν 36 µετεγχειρητικούς ασθενείς µε ενδοκοιλιακή σήψη, που έλαβαν είτε µόνο τη συµβατική θεραπεία της σήψης είτε επιπλέον 2ωρη συνεδρία µε πολυµυξίνη-B. Αν και η οµάδα παρέµβασης παρουσίασε αιµοδυναµική βελτίωση και µικρότερη ανάγκη σε CRRT, δε µειώθηκαν τα επίπεδα ενδοτοξινών, η IL-6 ή το SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score. Τα αποτελέσµατα της EUPHAS trial [49], στην οποία 64 σηπτικοί ασθενείς µε Gram (-) περιτονίτιδα έλαβαν είτε δύο θεραπείες µε πολυµυξίνη-B ταυτόχρονα µε την κλασική θεραπεία, είτε µόνο την τελευταία, ήταν µάλλον ενθαρρυντικά, αφού στην οµάδα παρέµβασης µειώθηκε το SOFA score και αυξήθηκε η επιβίωση στις 28 ηµέρες. Στις πολυκεντρικές, όµως, προοπτικές, τυχαιοποιηµένες µελέτες που ακολούθησαν (ABDOMIX, µε 213 ασθενείς µε περιτονίτιδα [50] και EUPHRATES, µε 450 ασθενείς µε σήψη και δείκτη ενεργότητας



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ενδοτοξίνης (endotoxin activity assay) $>0,6$ [24]), δεν επαναλήφθηκαν ανάλογα αποτελέσματα. Σε αντιστοιχία, η εφαρμογή της σουηδικής συσκευής αιμοπροσρόφησης ενδοτοξινών Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Lund, Sweden) σε μικρές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες [28-30] φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα ενδοτοξινών, βελτιώνοντας την αιμοδυναμική κατάσταση και το SOFA score των ασθενών. Τα αποτελέσματα, όμως αυτά δεν επαληθεύτηκαν στην μελέτη ASSET [31], που διακόπηκε πρώιμα λόγω αναποτελεσματικότητας της μεθόδου.

Η μέθοδος CytoSorb® (CytoSorbents, Monmouth Junction, NJ, USA; Aferetica s.r.l., Bologna, Italy) αρχικά φάνηκε να αποδίδει σε κάποιες μικρές μελέτες παρατήρησης, που συνήθως δεν περιλάμβαναν ομάδα ελέγχου [35,51-53], καταδεικνύοντας μείωση των επιπέδων γαλακτικών, προκαλσιτονίνης, ενδοθηλίνης-1 και βελτίωση του SOFA score και των αναγκών σε ινóτροπα. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, ήταν απογοητευτικά στη μοναδική προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη [36], όπου περιλήφθηκαν 97 σηπτικοί ασθενείς. Μετά από 7 ημέρες εξάωρων συνεδριών με CytoSorb® ταυτόχρονα με την συμβατική αγωγή, όχι μόνο δεν μεταβλήθηκαν τα επίπεδα IL-6 και του SOFA score, αλλά αυξήθηκε η θνητότητα (44,7% στις 60 ημέρες στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με 26% στην ομάδα ελέγχου).

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του φίλτρου oXiris® (Baxter, Meyzieu, France), οι Rimmelé και συν. το 2009 αρχικά συνέκριναν *in vitro* το φίλτρο M100 (που αποτελείται μόνο από μεμβράνη AN69) με το oXiris® (που είναι συνδυασμός της AN69, PEI και στοιβάδας ηπαρίνης) και επαλήθευσαν τη μεγαλύτερη απορροφητική ικανότητα του δευτέρου τόσο για ενδοτοξίνες, όσο και για κυτταροκίνες [54]. Στην *in vivo* συνέχεια της ίδιας μελέτης σε πειραματικό μοντέλο σήψης από *Pseudomonas aeruginosa*, αν και τα επίπεδα κυτταροκινών δεν μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά, παρατηρήθηκε αιμοδυναμική βελτίωση, ελέγχθηκε καλύτερα το ισοζύγιο υγρών και μειώθηκαν τα επίπεδα γαλακτικών και ενδοτοξινών [54]. Πιο πρόσφατα οι Malard και συν. [33] συνέκριναν *in vitro* τις συσκευές αιμοπροσρόφησης oXiris®, CytoSorb® και Toraymyxin® και κατέληξαν πως οι ενδοτοξίνες απορροφώνται μέτρια από την oXiris®, ισχυρότερα από την Toraymyxin®, αλλά καθόλου από την CytoSorb®. Η τελευταία προσροφά ισχυρά τις κυτταροκίνες αλλά μηδενικά τις ενδοτοξίνες, η Toraymyxin® κατακρατά έντονα ενδοτοξίνες, αλλά καθόλου κυτταροκίνες, ενώ η oXiris® αν και πιο αργά από την CytoSorb®, απορροφά τόσο ενδοτοξίνες, όσο και κυτταροκίνες σε ικανοποιητικό βαθμό. Ακολούθησε ένας ικανός αριθμός μικρών κλινικών μελετών [55-59], όπου φάνηκε πως η θεραπεία με



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μεμβράνη oXiris® πλεονεκτεί σε σύγκριση με την AN69 που χρησιμοποιείται κλασικά κατά το CVVH, μειώνοντας τις ανάγκες σε ινότροπα, το SOFA score, τα επίπεδα ενδοτοξινών, κυτταροκινών και δεικτών φλεγμονής, χωρίς όμως να διαφοροποιείται η έκβαση. Ως τώρα δεν υπάρχει συγκριτική, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη ανάλογη με την *in vitro* των Malard και συν. [33], που να ελέγχει την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων συσκευών αιμοπροσρόφησης.

Επιπρόσθετα, η εμπειρία από την συσκευή αιμοπροσρόφησης (Seraph 100®, ExThera Medical Corp, Martinez, CA, USA) είναι μάλλον περιορισμένη. Στις ως τώρα διαθέσιμες κλινικές μελέτες, που περιλαμβάνουν μικρό αριθμό σηπτικών ασθενών [38], φάνηκε μόνο πως αρνητικοποιούνται νωρίτερα οι καλλιέργειες αίματος στην ομάδα παρέμβασης, συγκριτικά με αυτές των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, λόγω της ικανότητας της συσκευής να προσροφά *in vitro* τοξίνες, βακτήρια και ιούς, απομακρύνοντάς τα από την κυκλοφορία, χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε ασθενείς με Covid-19 και πολυοργανική δυσπραγία [39,60], όπου τα αρχικά αποτελέσματα υπήρξαν ενθαρρυντικά (Πίνακας 2).

Αναφορικά με τις συνδυασμένες τεχνικές (Combination therapies), η εφαρμογή Συνδυασμένης Προσρόφησης Πλάσματος και Αιμοδιήθησης (Coupled Plasma Filtration Adsorption - CPFA) σε σηπτικούς ασθενείς δεν έχει φανεί να αποδίδει (Πίνακας 2). Στην πρώτη προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη COMPACT-1 [61] που περιέλαβε 192 σηπτικούς ασθενείς, που υποβλήθηκαν είτε σε CPFA είτε σε συμβατική RRT, η αποτυχία βελτίωσης της πρόγνωσης αποδόθηκε σε ανεπαρκή δόση της CPFA. Ακολούθησε μια μικρή, αναδρομική μελέτη με 39 σηπτικούς εγκαυματίες, όπου περιγράφηκε βελτίωση της θνητότητας από 77,1% στους ασθενείς που δεν έλαβαν CPFA σε 51,3% στην ομάδα που έλαβε την θεραπεία [62]. Στη δεύτερη, ωστόσο, προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη COMPACT-2 [63] η θνητότητα αυξήθηκε στην ομάδα παρέμβασης, ειδικά όταν οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονταν σε CPFA χωρίς να έχουν ένδειξη να λάβουν RRT, οπότε η μελέτη διακόπηκε πρώιμα.

Τα ως τώρα δεδομένα αναφορικά με την πλασμαφαίρεση ως θεραπεία αιμοπροσρόφησης σε σηπτικούς ασθενείς παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα. Το 2002 ο Busund και συν. [64] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της πρώτης προοπτικής, μονοκεντρικής, μη τυχαιοποιημένης μελέτης που περιέλαβε 106 ετερογενείς, σηπτικούς ασθενείς, οι οποίοι παράλληλα με την ενδεδειγμένη θεραπεία για την σήψη έλαβαν 1-2 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης σε δόση 30-40 ml/kg βάρους σώματος.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Παρατήρησαν μείωση της θνητότητας από 53,8% σε 33,3% στην ομάδα παρέμβασης. Μάλιστα, στην υποομάδα ασθενών με ενδοκοιλιακή σήψη, που περιέλαβε 49 ασθενείς, η θνητότητα βελτιώθηκε από 69% στη ομάδα ελέγχου σε 33% στην ομάδα παρέμβασης. Κύριος περιορισμός της μελέτης ήταν η ετερογένεια του πληθυσμού παρέμβασης, η μεγαλύτερη ηλικία και το υψηλότερο APACHE II score της ομάδας ελέγχου, στοιχεία που όταν λήφθηκαν υπόψη στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μείωσαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Στις μετέπειτα κλινικές, ετερογενείς, ως προς τον πληθυσμό αλλά και τη θεραπεία που εφαρμόστηκε, μελέτες [65,66], φαίνεται πως με την πλασμαφαίρεση μειώνονται οι συγκεντρώσεις των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και οι ασθενείς βελτιώνονται αιμοδυναμικά, χωρίς όμως να μεταβάλλεται η έκβαση. Τέλος, πρόσφατα δημοσιεύτηκε το πρωτόκολλο της πρώτης προοπτικής, πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης μελέτης (EXCHANGE-2 trial) [67] που στοχεύει να περιλάβει 274 ασθενείς με πρώιμη σήψη (θα τυχαιοποιούνται σε λιγότερο από 24 ώρες από τη διάγνωση της σήψης), οι οποίοι θα λάβουν είτε μόνο τη συμβατική ενδεδειγμένη θεραπεία ή πλασμαφαίρεση επιπρόσθετα, προκειμένου να εκτιμηθεί η ενδεχόμενη μεταβολή της θνητότητας και του SOFA score.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πρόκειται για τεχνικές εξωσωματικής κυκλοφορίας, οπότε η αναγκαία χρήση κάποιας μορφής αντιπηξίας (π.χ. κλασματική ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού MB) δυνατό να προκαλέσει διαταραχές πήξης, θρομβοπενία και κίνδυνο αιμορραγίας, ειδικά σε σηπτικούς ασθενείς, λόγω της υπερβολικής αντιπηξίας σε συνδυασμό με την υπάρχουσα θρομβασθένεια. Από την άλλη, η αναποτελεσματική ή ανεπαρκής αντιπηξία ενέχει τον μη αμελητέο κίνδυνο θρομβώσεων [6]. Η αντικατάσταση της ηπαρίνης από την περιοχική αντιπηξία του κυκλώματος με κιτρικά, δυνατό να προκαλέσει γαλακταιμία, μεταβολική αλκάλωση ή οξέωση και υπερνατριαιμία. Επιπλέον, οι επιπλοκές που σχετίζονται με το φλεβικό καθετήρα και ο κίνδυνος σοβαρής υποθερμίας, αν και περιορίζονται καθώς αυξάνεται η εμπειρία εφαρμογής των μεθόδων εξωσωματικής κυκλοφορίας, δε μηδενίζονται [6]. Τέλος, η μη προβλέψιμη απομάκρυνση θρεπτικών συστατικών του αίματος (π.χ. αλβουμίνη) και αντιβιοτικών, συντελεί στη σοβαρή πιθανότητα αναποτελεσματικής αντιβιοτικής θεραπείας, λόγω υποθεραπευτικών δόσεων των χορηγούμενων αντιβιοτικών [68].



ΕΕΙ

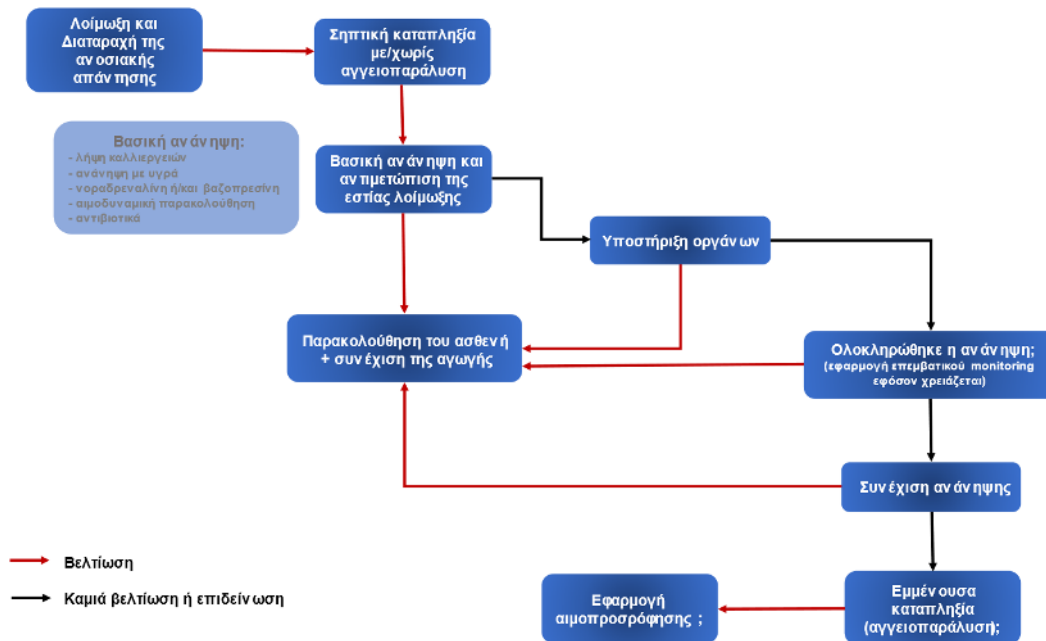


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Συζήτηση

Παρά τη σχετικά μακρόχρονη εμπειρία με την εφαρμογή μεθόδων αιμοπροσρόφησης σε πολυάριθμους ασθενείς, σε δεκάδες κλινικές μελέτες, η απόδοσή τους παραμένει αμφιλεγόμενη. Οι πλέον πρόσφατες οδηγίες του Surviving Sepsis Campaign αναφορικά με την αντιμετώπιση της σήψης, δεν συστήνουν αλλά ούτε και απορρίπτουν τις μεθόδους [2], λόγω ανεπαρκούς βιβλιογραφικής αποτελεσματικότητας. Εξαιτίας της δυσκολίας σχεδιασμού μεγάλων, ομοιογενών, τυχαιοποιημένων μελετών, η επίδραση των τεχνικών αιμοπροσρόφησης προκύπτει από πολυεθνικές καταγραφές (Registries), που αφορούν την καθημερινή κλινική εφαρμογή τους, εξάγοντας δεδομένα παρατήρησης (π.χ. οXirisNet Registry) [69].

Έτσι, φαίνεται πως οι καλύτεροι υποψήφιοι της μεθόδου είναι σηπτικοί ασθενείς, των οποίων η αιτία της σήψης αντιμετωπίζεται επαρκώς χειρουργικά ή με άλλο τρόπο (Εικόνα 3). Η έγκαιρη εφαρμογή της αιμοπροσρόφησης κατά την υπερφλεγμονώδη φάση της σήψης, σχετίζεται με καλύτερη έκβαση, ενώ είναι πιθανότατα αναποτελεσματική σε χρόνια βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα σηπτικά επεισόδια ή ευκαιριακές λοιμώξεις, λόγω ανοσοπαράλυσης. Προτείνεται, επίσης, ως θεραπεία διάσωσης (rescue therapy) σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε πολυ- ή παν-ανθεκτικά παθογόνα, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής βρίσκεται στην υπερφλεγμονώδη φάση της ανοσολογικής απάντησης στον λοιμογόνο παράγοντα και παρουσιάζει νεφρική βλάβη που χρειάζεται νεφρική υποστήριξη [6].



Εικόνα 3: Αλγόριθμος αντιμετώπισης της σηπτικής καταπληξίας: Η αιμοπροσρόφηση θα μπορούσε να εφαρμοστεί, όταν η σηπτική καταπληξία φαίνεται να μην ανταποκρίνεται στην συντηρητική αντιμετώπιση

Οι μελέτες καταλήγουν σε χρονο- και δόσο-εξαρτώμενη δράση της μεθόδου [6], αν και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η πολύ πιθανή ανεπιθύμητη απομάκρυνση θρεπτικών ουσιών και αντιβιοτικών [68]. Απαιτούνται μελέτες φαρμακοκινητικής για την τιτλοποίηση των δόσεων των αντιβιοτικών αναλόγως της μεθόδου και του ρυθμού αιμοπροσρόφησης, προκειμένου να αποφευχθεί η υποθεραπεία των ασθενών.

Επιπλέον, η μη ειδική απορρόφηση διαμεσολαβητών, που παρουσιάζουν συγκεκριμένες φυσικοχημικές ιδιότητες και αλληλεπιδρούν με το προσροφητικό μέσο στη δεδομένη φάση της νόσου που εφαρμόζεται η θεραπεία, αντίκειται στην λογική της προσωποποιημένης αντιμετώπισης και θα μπορούσε να αποβεί επιβλαβής. Θεωρητικά, θα πρέπει να γνωρίζουμε ακριβώς σε ποιο σημείο της καμπύλης ανοσολογικής απάντησης (Εικόνα 1) βρίσκεται ο ασθενής, ποιοι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές είναι ενδεχομένως επιβλαβείς τη δεδομένη στιγμή, ώστε να καθορίσουμε το προσροφητικό μέσο, τη μέθοδο, τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας [12]. Δηλαδή, θα πρέπει σε τακτά χρονικά διαστήματα να προσδιορίζονται επίπεδα κυτταροκινών, φλεγμονωδών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

διαμεσολαβητών και ενδοτοξινών, γεγονός που προς το παρόν, περιορίζεται μόνο στο πλαίσιο επιλεγμένων κλινικών μελετών, λόγω του υψηλού κόστους. Στην κλινική πράξη υπάρχουν διαθέσιμοι μόνο κλινικοί δείκτες αποτελεσματικότητας, όπως η δόση των ινοτρόπων φαρμάκων, η μεταβολή του SOFA score και ενδεχομένως η κινητική των μη ειδικών αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών λοίμωξης [7]. Απαιτούνται, επομένως, νέοι, οικονομικοί, ειδικοί, εύκολα χρησιμοποιούμενοι και επαναλαμβανόμενοι βιοδείκτες, ικανοί να παρακολουθήσουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Καταλήγοντας, η αιμοπροσρόφηση προτείνεται ως επικουρική θεραπευτική παρέμβαση (treatment) στη σήψη. Με την ευρύτερη έννοια επομένως θεωρείται «φάρμακο». Κατά αναλογία των αρχών που διέπουν τη χρήση των φαρμάκων, και ιδιαίτερα των αντιβιοτικών, θα πρέπει να αποσαφηνιστούν τα 3D (Drug = είδος θεραπείας, Dose = δόση, De-escalation = σημείο αποκλιμάκωσης δηλαδή διάρκεια εφαρμογής), που διέπουν την εφαρμογή της μεθόδου.

Συμπέρασμα

Οι θεραπείες αιμοπροσρόφησης μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στην αντιμετώπιση μιας υπερβολικής, δυσλειτουργικής ανοσιακής απάντησης μέσω της απομάκρυνσης φλεγμονωδών μεσολαβητών, ως επικουρική θεραπεία στην αντιμετώπιση της σήψης. Θα μπορούσαν να ωφελήσουν κάποιους καλά επιλεγμένους ασθενείς με κριτήριο τη βαρύτητα της νόσου και το χρόνο που έχει παρέλθει από την εκδήλωση της σήψης. Αναμφισβήτητα, απαιτείται επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητά τους από καλά σχεδιασμένες, ομοιογενείς, μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες, που θα απαντούν στα καίρια ερωτήματα: Ποιος ασθενής; Πότε; Ποια μέθοδος; Πόση διάρκεια; Πώς ελέγχουμε την αποτελεσματικότητα; Όσπου, όμως, να υπάρξουν αυτές οι μελέτες, τα δεδομένα των μεγάλων Registries θα μπορούσαν να λειτουργήσουν καθοδηγητικά.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων

Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα των τεχνικών Αιμοπροσρόφησης που είναι διαθέσιμες το 2023 – Κύριες κλινικές μελέτες που αφορούν τη σήψη

Τεχνική	Μελέτη	Είδος Μελέτης	Υλικό	Μέθοδος	Αποτελέσματα
CRRT	Ronco C et al. Lancet 2000;356:26-30 [41]	Προοπτική, τυχαιοποιημένη	425 ασθενείς της ΜΕΘ με ΑΚΙ	HF 20 vs 35 vs 45 ml/kg/h	Η αυξημένη δόση HF (45 ml/kg/h) βελτίωσε την επιβίωση στις 15 ημέρες μετά την διακοπή της θεραπείας
	Tolwani AJ et al. J Am Soc Nephrol 2008;19:1233-8 [13]	Προοπτική, τυχαιοποιημένη	200 ασθενείς της ΜΕΘ με ΑΚΙ	CVVHDF 20 vs 35 ml/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> - Μικρότερη επιβίωση στις 30 ημέρες αυτοί που έλαβαν υψηλότερη δόση (49 vs 56%, p=0,32) - Μικρότερη συχνότητα αποκατάστασης του ΑΚΙ σε αυτούς που έλαβαν αυξημένη δόση (69 vs 80%, p=0,29)
High Volume Hemofiltration (HVHF)	Honore PM et al. Crit Care Med 2000;28:3581-7 [16]	Μονοκεντρική, προοπτική	20 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	Χωρίς ομάδα ελέγχου 35 lit/4 h HVHF και στη συνέχεια standard CVVHF	- Αιμοδυναμική βελτίωση
	Cole L et al. Int Care Med 2001;27:978-86 [15]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	11 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	6 lit/h HVHF vs 1 lit/h standard HF για 8 ώρες	- Αιμοδυναμική βελτίωση στο HVHF group
	Ratanarat R et al. Crit Care 2005;9:R294-302 [18]	Μονοκεντρική, προοπτική	15 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	Χωρίς ομάδα ελέγχου 85 ml/kg/h HVHF για 6-8 ώρες και στη συνέχεια 35 ml/kg/h HF	- Αιμοδυναμική βελτίωση
	Ghani RA et al. Nephrology (Carlton) 2006;11:86-93 [42]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	33 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	100 ml/kg/h HVHF vs 35 ml/kg/h standard HF για 6 ώρες	<ul style="list-style-type: none"> - Βελτίωση του SOFA στις 7 ημέρες στο HVHF group - Μείωση των επιπέδων IL-6 στο HVHF group - Καμιά διαφορά στο SOFA score την 20^η ημέρα
	Boussekey N et al. Int Care Med 2008;34:1646-53 [43]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	20 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	65 ml/kg/h HVHF vs 35 ml/kg/h standard HF	<ul style="list-style-type: none"> - Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28 ημέρες - Καμιά διαφορά στις μέρες μηχανικού αερισμού - Καμιά διαφορά στην διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ - Αιμοδυναμική βελτίωση στο HVHFgroup - Αύξηση της διούρησης στο HVHFgroup
	Zhang P et al. Nephrol Dial Transplant 2012;27:967-73 [44]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	280 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	50 ml/kg/h HVHF vs 85 ml/kg/h EHVHF	- Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28, 60 και 90 ημέρες

		Tapia P et al. J Trauma Acute Care Surg 2012;72:1228-32 [17]	Μονοκεντρική, προοπτική	31 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	Χωρίς ομάδα ελέγχου 40 ml/kg/h HVHF για 6 ώρες και στη συνέχεια <35 ml/kg/h	- Αιμοδυναμική βελτίωση
		Joannes-Boyau O et al. (IVOIRE trial). Intensive Care Med. 2013; 39: 1535-46 [19]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	140 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	70 ml/kg/h HVHF vs 35 ml/kg/h standard HF	- Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28 ημέρες - Καμιά διαφορά αιμοδυναμική - Καμιά διαφορά στην πολυοργανική ανεπάρκεια
		Chung KK et al. (RESCUE trial) Crit Care 2017;21:289 [45]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	37 ασθενείς, με έγκαιρα, σηπτική καταπληξία και AKI	70 ml/kg/h HVHF vs 20-35 ml/kg/h HF, ανάλογα με την πρακτική του κάθε κέντρου για 48 ώρες	Η μελέτη διακόπηκε πρώιμα λόγω αργής εισαγωγής ασθενών. - Αιμοδυναμική βελτίωση στις 48 ώρες στο HVHF group - Βελτίωση του SOFA στις 14 ημέρες στο HVHF group - Καμιά διαφορά στην επιβίωση - Καμιά διαφορά στις συγκεντρώσεις κυτταροκινών μετά από 48 ώρες παρέμβαση
	High-Cut-Off membranes (HCO)	Atan R et al. Int J Artif Organs 2016;39:479-86 [46]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	26 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	CVVH-HCO vs CVVH-standard φίλτρα	Η μείωση των επιπέδων των κυτταροκινών δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων
		Kade G et al. Med Sci Monit 2016;22:4338-44 [47]	Μονοκεντρική, αναδρομική	28 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	Χωρίς ομάδα ελέγχου 24 ώρες CVVH-HCO	Μείωση επιπέδων IFN-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-12
Τεχνικές Προσρόφησης (Adsorption Therapies)	Πολυμυξίνη-B (polymyxin B-immobilised fiber column - Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japan)	Vincent JL et al. Shock 2005;23:400-5 [48]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	36 μετεγχειρητικοί ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη	17 ασθενείς 2 ώρες πολυμυξίνη-B vs 19 ασθενείς κλασσική θεραπεία	- Καμιά διαφορά στα επίπεδα ενδοτοξινών και IL-6 - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση ανάγκης για CRRT στην ομάδα παρέμβασης - Καμιά μεταβολή στο SOFA score
		Cruz DN et al. (EUPHAS trial) JAMA 2009;301:2445-52 [49]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	64 σηπτικοί ασθενείς με Gram (-) περιτονίτιδα	2 θεραπείες με πολυμυξίνη-B vs μόνο κλασσική αντιμετώπιση	- Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση του SOFA score - Βελτίωση της επιβίωσης στις 28 ημέρες
		Coudroy R et al. (ABDOMIX trial). Shock 2017;47:93-99 [50]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	213 σηπτικοί ασθενείς με περιτονίτιδα	2 θεραπείες με πολυμυξίνη-B vs μόνο κλασσική αντιμετώπιση	- Καμιά διαφορά στην επιβίωση - Καμιά διαφορά στα επίπεδα κυτταροκινών



		Dellinger RP et al. (EUPHRATES trial). JAMA 2018;320:1455-63 [24]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	450 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI (endotoxin activity assay >0,6)	2 θεραπείες με πολυμυξίνη-B (90-120 sec) vs HF	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση μόνο των επιπέδων της IL-17A - Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28 ημέρες
Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Lund, Sweden)		Yaroustovsky M et al. Blood Purif 2009; 28:227-33 [29]	Μονοκεντρική, προοπτική, μη τυχαιοποιημένη	13 Gram (-) σηπτικοί ασθενείς, μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση	6 ασθενείς με Selective LPS adsorption (ομάδα I) vs 7 με Toraymyxin (ομάδα II)	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών κατά 76% στην ομάδα I και 88% στην II - Μείωση προκαλσιτονίνης κατά 86% στην ομάδα I και 76% στην ομάδα II - Μείωση λευκοκυττάρων και θερμοκρασίας και στις δύο ομάδες - Αρνητικοποίηση καλλιέργειών αίματος
		Ala-Kokko TI et al. Blood Purif 2011;32:303-9 [28]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	9 σηπτικοί ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 15 controls	2 ώρες αιμοπροσρόφηση	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση του SOFA score - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών
		Adamik B et al. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2015;63:475-83 [30]	Μελέτη παρατήρησης	18 σηπτικοί ασθενείς	LPS adsorption και την κλασσική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση του SOFA score - Καμιά διαφορά στην έκβαση
		Lipsey M et al. (ASSET trial) Shock 2020;54:224-31 [31]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, φάσης IIa	Αρχικός στόχος οι 32 ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη και MOD	LPS adsorption vs HF	<ul style="list-style-type: none"> - Η μελέτη διακόπηκε πρώιμα (με 8 ασθενείς στην ομάδα LPS και 7 στην ομάδα ελέγχου). - Καμιά διαφορά στα επίπεδα ενδοτοξινών ή σε άλλους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές - Ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες
		Kogelmann K et al. Crit Care 2017;21:74 [35]	Μονοκεντρική, προοπτική	26 σηπτικοί ασθενείς με ανάγκη για RRT	Χωρίς ομάδα ελέγχου	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική σταθεροποίηση - Μείωση επιπέδων γαλακτικών - Καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την αναμενόμενη βάση APACHE II score
CytoSorb® technology (CytoSorbents; Monmouth Junction, NJ, USA; Aferetica s.r.l., Bologna, Italy)		Schädler D et al. PLoS One 2017;12:e0187015 [36]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	97 σηπτικοί ασθενείς	CytoSord για 6 ώρες επί 7 ημέρες vs κλασσική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Δεν φάνηκε σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6 - Η θνητότητα στις 60 ημέρες ήταν μεγαλύτερη (44,7%) σε σχέση με την

						<ul style="list-style-type: none"> ομάδα ελέγχου (26%) - Δεν μεταβλήθηκε το SOFA score
		Hawchar F et al. J Crit Care 2019;49:172-8 [51]	Προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη	20 σηπτικοί ασθενείς χωρίς AKI	10 ασθενείς CytoSord για 24 ώρες vs 10 κλασική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση επιπέδων προκαλσιτονίνης - Μείωση επιπέδων Big-endothelin-1 - Δεν μεταβλήθηκε το SOFA score
		Singh YP et al. Int J Artif Organs 2020;43:372-8 [52]	Αναδρομική, μονοκεντρική	36 σηπτικοί ασθενείς	Χωρίς ομάδα ελέγχου	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση επιπέδων προκαλσιτονίνης, - Μείωση επιπέδων λευκοκυττάρων, - Βελτίωση SOFA score - Καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την αναμενόμενη βάσει APACHE II score
		Paul R et al. World J Crit Care Med 2021;10:22-34 [53]	Προοπτική, πολυκεντρική	45 σηπτικοί ασθενείς	Χωρίς ομάδα ελέγχου	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική σταθεροποίηση - Βελτίωση SOFA και APACHE II score - Καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την αναμενόμενη βάσει APACHE II score
	oXiris® (Baxter, Meyzieu, France)	Shum HP et al. Hong Kong Med J 2013;19:491-7 [55]	Προοπτική, μονοκεντρική	6 ασθενείς με Gram (-) σήψη και AKI	6 ασθενείς CVVH με oXiris vs κλασική αγωγή	<ul style="list-style-type: none"> - Βελτίωση SOFA score κατά 37% σε 48 ώρες - Αιμοδυναμική βελτίωση - Καμιά μεταβολή στην θνητότητα
		Turani F et al. Blood Purif 2019;47 Suppl 3:1-5 [56]	Αναδρομική, μονοκεντρική	60 σηπτικοί ασθενείς	CVVH με oXiris	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση της οξυγόνωσης - Βελτίωση SOFA score - Μείωση επιπέδων IL-6, IL-10, ενδοτοξινών και προκαλσιτονίνης
		Broman ME et al. PLoS One 2019;14:e0220444 [57]	Προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη	16 σηπτικοί ασθενείς με AKI και επίπεδα ενδοτοξινών >0,03 EU/ml	CRRT με oXiris vs με AN69-ST	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών, IL-6, IL-8, IFNγ, TNF-α και γαλακτικών
		Zhai Y et al. Am J Transl Res 2021;13:3839-44 [58]	Προοπτική, μονοκεντρική	Σηπτικοί ασθενείς	23 ασθενείς CRRT με oXiris vs 30 με AN69-ST	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση SOFA score - Μείωση επιπέδων IL-6, IL-10, γαλακτικών και προκαλσιτονίνης - Βελτίωση της έκβασης
		Zang S et al. Blood Purif 2022;51:617-29 [59]	Προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη	44 σηπτικοί ασθενείς	22 ασθενείς CVVH με oXiris vs 22 με AN69-ST	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση επιπέδων κυταροκινών



						<ul style="list-style-type: none"> - Καμιά διαφορά στην έκβαση - Δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές στην πήξη
	Seraph 100® (ExThera Medical Corp, Martinez, CA, USA)	Eden G et al. Crit Care 2022;26:181 [38]	Προοπτική, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη	15 ασθενείς με (+) καλλιέργεια αίματος και AKI	4 ώρες CRRT με Seraph	Αρνητικοποιήθηκαν νωρίτερα οι καλλιέργειες αίματος
		Schmidt JJ et al. Nephrol Dial Transplant 2022;37:673-80 [60]	Αναδρομική, πολυκεντρική	82 ασθενείς με Covid-19 και MOD	Seraph αιμοπροσρόφηση	<ul style="list-style-type: none"> - Βελτίωση του SOFA score - Βελτίωση της θνητότητας (50,7% vs 56,7%)
		Chitty SA et al. Crit Care Explor 2022;4:e0662 [39]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	106 ασθενείς με Covid-19	53 ασθενείς Seraph vs κλασική αγωγή	Δεν φάνηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αιμοδυναμική κατάσταση ή την έκβαση
Συνδυασμένες τεχνικές (Combination therapies)	Coupled Plasma Filtration Adsorption - CPFA	Livigni S et al. (COMPACT-1) BMJ Open 2014;4:e003536 [61]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	192 σηπτικοί ασθενείς	CPFA vs κλασική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Δεν υπήρξε διαφορά στην θνητότητα (45,1% vs 47,3%) - Δεν υπήρξε διαφορά στην έκβαση - Αν η δόση του CPFA > 0,18 L/Kg/day, μείωση της θνητότητας
		Mariano F et al. Burns 2020;46:190-8 [62]	Αναδρομική, μονοκεντρική	39 σηπτικοί ασθενείς με έγκαυμα και AKI με RRT	39 CPFA RRT vs 87 κλασική RRT	- Βελτίωση της θνητότητας (51,3% vs 77,1%)
		Garbero E et al. (COMPACT-2 trial) Intensive Care Med 2021;47:1303-11 [63]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	115 σηπτικοί ασθενείς	CPFA vs κλασική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Αύξηση της θνητότητας (55,6% vs 46,2%) - Αυξημένη θνητότητα οι ασθενείς χωρίς AKI που υποβλήθηκαν σε CPFA - Πρώιμη διακοπή της μελέτης
		Busund R et al. Intensive Care Med 2002;28:1434-9 [64]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	106 σηπτικοί ασθενείς	Πλασμαφαίρεση vs κλασική θεραπεία	- Βελτίωση της θνητότητας (33,3% vs 53,8%)
		Knaup H et al. Crit Care 2018;22:285 [65]	Προοπτική, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη	20 σηπτικοί ασθενείς	Πλασμαφαίρεση	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση συγκεντρώσεων κυτταροκινών και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

		Stahl K et al. Crit Care 2022;26:134 [66]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	40 σηπτικοί ασθενείς	20 Πλασμαφαίρεση vs 20 κλασική θεραπεία	- Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση συγκεντρώσεων φλεγμονωδών διαμεσολαβητών και γαλακτικών
		David S et al. (EXCHANGE-2 trial) Trials 2023;24:277 [67]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διάρκειας 33 μηνών	Στόχος οι 274 σηπτικοί ασθενείς (με πρώιμη σήψη, λιγότερο από 24 ώρες)	Πλασμαφαίρεση vs κλασική θεραπεία	Στόχος η εκτίμηση: - Της θνητότητας - Του SOFA score

Συνομογραφίες: AKI: Acute Kidney Injury, CVVHF: Continuous Veno-Venous Hemofiltration, CVVHDF: Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration, EHVHF: Extra High Volume Hemofiltration, HF: Hemofiltration, HVHF: High Volume Hemofiltration, MOD: Multi Organ Dysfunction, MOF: Multi Organ Failure, ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, RRT: Renal Replacement Therapy

Κόκκινο χρώμα: αρνητική έκβαση

Πράσινο χρώμα: θετική έκβαση

Μαύρο χρώμα: ουδέτερη έκβαση



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιβλιογραφία

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 1181–1247.
3. Magrone T, Jirillo E. Sepsis: From Historical Aspects to Novel Vistas. Pathogenic and Therapeutic Considerations. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19: 490-502.
4. Cao C, Yu M, Chai Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death Dis*. 2019; 10: 782.
5. Delano JM, Ward AP. The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution, and Long-Term Outcome. *Immunol Rev*. 2016; 274: 330-353.
6. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif*. 2019; 47 Suppl 3: 1-14.
7. Honoré PM, David De Bels D, Spapen HD. An update on membranes and cartridges for extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24: 463-468.
8. 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.
9. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*. 2011; 15: 205.
10. Lee PA, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus* induced septicemia in immature swine. *Crit. Care Med*. 1993; 21: 914–924.
11. Ma S, Xu Q, Deng B, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis ameliorates sepsis in rats. *Intensive Care Med. Exp*. 2017; 5:18.
12. Berlot G, Tomasini A, Zanchi S, Moro E. The Techniques of Blood Purification in the Treatment of Sepsis and Other Hyperinflammatory Conditions. *J Clin Med*. 2023; 12 1723.
13. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2505-2514.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

14. Morgera S, Rocktaschel J, Haase M, et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1989–1995.
15. Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 978–986.
16. Honore PM, Jamez 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: 3581–3587.
17. Tapia P, Chinchón E, Morales D, et al. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72: 1228–1237.
18. 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.
19. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 1535–1546.
20. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD008075.
21. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014; 18: R7.
22. Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin. Nephrol.* 2019; 39: 505–514.
23. Payen D. Haemoperfusion with polymyxin B membrane: recent results for an old debate! *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019; 38: 3–4.
24. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320: 1455-1463.
25. Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 2205–2212.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

26. Chang T, Tu YK, Lee CT, et al. Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Mortality in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Systemic Review, Meta-Analysis Update, and Disease Severity Subgroup Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017; 45: e858–864.
27. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilised haemoperfusion and mortality in critically ill patients with sepsis/septic shock: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016; 6: e012908.
28. Ala-Kokko TI, Laurila J, Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series. *Blood Purif.* 2011; 32: 303–309.
29. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28: 227–233.
30. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015; 63: 475–483.
31. Lipcsey M, Tenhunen J, Pischke SE, et al. Endotoxin Removal in Septic Shock with the Alteco LPS Adsorber Was Safe But Showed no Benefit Compared to Placebo in the Double-Blind Randomized Controlled Trial-the Asset Study. *Shock.* 2020; 54: 224-231.
32. Gruda MC, Ruggeberg KG, O’Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One.* 2018; 13: e0191676.
33. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp.* 2018; 6: 12.
34. Houschyar KS, Pyles MN, Rein S, et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis - a review of the literature. *Int J Artif Organs.* 2017; 40: 20511.
35. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care.* 2017; 21: 74.
36. Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12: e0187015.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

37. Rogiers P, Zhang H, Pauwels D, Vincent JL. Comparison of polyacrylonitrile (AN69) and polysulphone membrane during hemofiltration in canine endotoxic shock. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1219-1225.
38. Eden G, Schmidt JJ, Büttner S, et al. Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter to remove bacteria from the blood stream: Results of the first in human study. *Crit. Care* 2022; 26: 181.
39. Chitty SA, Mobbs S, Rifkin BS, et al. A Multicenter Evaluation of the Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter for the Treatment of Severe COVID-19. *Crit Care Explor.* 2022; 4: e0662.
40. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: A narrative review. *Intens Care Med.* 2022; 48: 1382–1396.
41. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356: 26-30.
42. Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11: 386-393.
43. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1646-1653.
44. Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 967-973.
45. Chung KK, Coates EC, Smith DJ, et al. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care.* 2017; 21: 289.
46. Atan R, Peck L, Visvanathan K, et al. High cut-off hemofiltration versus standard hemofiltration: effect on plasma cytokines. *Int J Artif Organs.* 2016; 39: 479-486.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

47. Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A, et al. Effectiveness of High Cut-Off Hemofilters in the Removal of Selected Cytokines in Patients During Septic Shock Accompanied by Acute Kidney Injury-Preliminary Study. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 4338-4344.
48. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005; 23: 400-405.
49. 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: 2445-2452.
50. Coudroy R, Payen D, Launey Y, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock.* 2017; 47: 93-99.
51. Hawchar F, László I, Öveges N, et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care.* 2019; 49: 172-178.
52. Singh YP, Chhabra SC, Lashkari K, et al. Hemoadsorption by extracorporeal cytokine adsorption therapy (CytoSorb®) in the management of septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs.* 2020; 43: 372-378.
53. Paul R, Sathe P, Kumar S, et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med.* 2021; 10: 22-34.
54. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 421-427.
55. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 491-497.
56. Turani F, Barchetta R, Falco M, et al. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purif.* 2019; 47 Suppl 3: 1-5.
57. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One.* 2019; 14: e0220444.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

58. Zhai Y, Pan J, Zhang C. The application value of oXiris-endotoxin adsorption in sepsis. *Am J Transl Res.* 2021; 13: 3839-3844.
59. Zang S, Chen Q, Zhang Y, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of AN69-oXiris versus AN69-ST Filter in Septic Patients: A Single-Centre Study. *Blood Purif.* 2022; 51: 617-629.
60. Schmidt JJ, Borchina DN, Van't Klooster M, et al. Interim analysis of the COSA (COVID-19 patients treated with the Seraph® 100 Microbind® Affinity filter) registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37: 673-680.
61. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014; 4: e003536.
62. Mariano F, Hollo' Z, Depetris N, et al. Coupled-plasma filtration and adsorption for severe burn patients with septic shock and acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Burns.* 2020; 46: 190-198.
63. Garbero E, Livigni S, Ferrari F, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 1303-1311.
64. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1434-1439.
65. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care.* 2018; 22: 285.
66. Stahl K, Wand P, Seeliger B, et al. Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2022; 26: 134.
67. David S, Bode C, Stahl K. EXCHANGE-2: investigating the efficacy of add-on plasma exchange as an adjunctive strategy against septic shock-a study protocol for a randomized, prospective, multicenter, open-label, controlled, parallel-group trial. *Trials.* 2023; 24: 277.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

68. Zamora AP, Roig RJ, Badosa EL, et al. Optimized meropenem dosage regimens using a pharmacokinetic/pharmacodynamic population approach in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration with high-adsorbent membrane. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 2979-2983.
69. Villa G, De Rosa S, S, et al. A Prospective, National Registry on the oXiris Membrane. *Blood Purif.* 2019; 47 Suppl 3: 1-8.