

# LES TRAITEMENTS ADJUVANTS DU SEPSIS

**Jean-Louis Vincent, David Fagnoul et Katia Donadello**

Service des Soins Intensifs polyvalents, Hôpital Universitaire Erasme,  
Université Libre de Bruxelles

## INTRODUCTION

Le traitement du choc septique reste un défi. Le traitement général consiste dans le contrôle de l'infection par antibiotiques et contrôle de la source lorsqu'elle s'impose, la stabilisation hémodynamique avec des liquides intraveineux et des agents vasoactifs si nécessaire, et les traitements adjuvants, qui représentent le sujet de cet article.

Malgré la meilleure compréhension de la physiopathologie du sepsis, il reste peu de traitement spécifique pour modifier la réponse de l'hôte. Différents traitements sont à l'étude, dont les bloquants de récepteurs « toll-like », des solutions d'hémoglobine ou même la phosphatase alcaline.

### 1. PROTÉINE C ACTIVÉE

La protéine C activée (APC) recombinante humaine a été développée sous le nom pharmacologique de drotrecogine alpha (activée). Le principe de base était l'interaction entre la coagulation et l'inflammation, avec le concept suivant lequel un traitement anticoagulant pourrait diminuer l'inflammation. Etant donné la notion que la forme recombinante humaine est très dépendante de l'espèce, les études précliniques ont été essentiellement limitées au primate chez lequel une augmentation de survie a été démontré au cours du choc septique. Une vaste étude randomisée, placebo-contrôlé de phase III (PROWESS) a été arrêtée avant la fin prévue en raison d'une différence indiscutable de survie entre les deux groupes [1]. L'étude a finalement inclus 1690 patients en sepsis sévère. L'APC était administrée en perfusion de  $24 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  pendant 96 heures. La mortalité était de 30,8 % dans le groupe placebo et de 24,7 % dans le groupe APC. L'administration d'APC était associée à un risque accru de saignement (saignements sévères 3,5 % versus 2,0 %,  $p = 0,06$ ), mais le risque d'hémorragie cérébrale était heureusement limité (0,2 %). Certains changements en cours d'étude ont été critiqués, dont un amendement en cours d'étude (phénomène fréquent dans les études de ce genre) et un changement dans le processus

de fabrication du produit. Fait assez rare, les autorités ont décidé de limiter la prescription du médicament au sous-groupe de patients les plus sévèrement malades. Aux USA ce groupe n'est pas délimité avec précision, mais un score APACHE II d'au moins 25 était suggéré (et appliqué dans la majorité des pharmacies hospitalières), tandis que les autorités européennes ont exigé la présence d'au moins deux défaillances d'organes. Comme l'hyperlactatémie compte comme défaillance d'organes au même titre que le besoin de vasopresseurs, le choc septique rencontre de facto les critères de défaillance multi-organique.

Les études ont par ailleurs indiqué un clair avantage à l'administration précoce d'APC. L'étude ENHANCE [2] a indiqué que les malades traités dans les 24 heures qui suivent le développement de l'insuffisance organique ont une plus grande survie, toutes choses étant comparables par ailleurs. De même, la base de données INDEPTH, reprenant plusieurs études conduites par Eli Lilly dans le domaine du sepsis (reprenant 3228 patients traités par APC et 1231 par placebo) a montré la même évidence [3]. Les autorités ont dès lors recommandé de donner le produit dans les 24 heures suivant le début de la défaillance d'organes. Nous avons montré qu'il était possible d'agir plus rapidement dans la majorité des cas [4]. De manière pragmatique, l'administration du produit peut en général être commencée lorsque les cathéters sont en place et qu'il n'y a en principe pas d'intervention sanglante prévue à court terme.

Il est intéressant de constater deux aspects importants dans l'évolution de la molécule après sa disponibilité en clinique.

D'abord, on a mieux compris son mécanisme d'action. L'hypothèse initiale était que l'activation endothéliale au cours du sepsis puisse altérer l'équilibre entre coagulation et inflammation, en favorisant la coagulation et inhibant la fibrinolyse [5]. Le complexe thrombine-thrombomoduline active la protéine C, qui à son tour se lie à la protéine S et inhibe les facteurs Va et VIIIa, qui sont nécessaires à la formation de thrombine. L'APC exerce des effets fibrinolytiques en inactivant le « plasminogen activator inhibitor-1 » (PAI-1).

Toutefois, cette hypothèse a été mise à mal par l'absence de thrombi à l'autopsie de malades mourant au cours du sepsis ou de ses complications. Aussi les études portant sur les autres anticoagulants naturels l'antithrombine ou l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI) se sont montrées décevantes [6, 7]. Toutefois, le rôle de la PCA sur la microcirculation est resté : chez l'homme on note une amélioration de la microcirculation dans les premières heures de la perfusion [8]. Mais ces effets sont davantage médiés par l'interaction avec « l'endothelial cell protein C receptor (EPCR) ». Ces observations ont même mené au développement de molécules avoisinantes qui garderait l'effet protecteur de l'APC mais sans effet anticoagulant. L'APC a des effets complexes influençant la réponse inflammatoire cellulaire et prévenant l'apoptose [9-11].

Deuxièmement, alors qu'on pensait initialement que l'APC recombinante ne pouvait agir que chez l'homme ou le primate, l'expérience a montré que l'efficacité pouvait être étendue à d'autres espèces, si bien que d'autres expériences animales ont pu être poursuivies. En effet des études portant sur le mouton, ou même les petits animaux ont montré un effet protecteur. Sur un modèle de péritonite chez le mouton, nous avons observé des effets remarquables sur la

fonction des organes et le temps de survie [12]. Il faut toutefois souligner que les altérations de coagulation sont sévères dans ce modèle.

Une étude portant sur la combinaison d'APC et d'héparine (X-PRESS) [13] a indiqué qu'il n'y avait pas de risque à combiner l'APC et l'héparine à faibles doses. Plus encore, il semble y avoir avantage à poursuivre l'héparinothérapie au cours du traitement par APC.

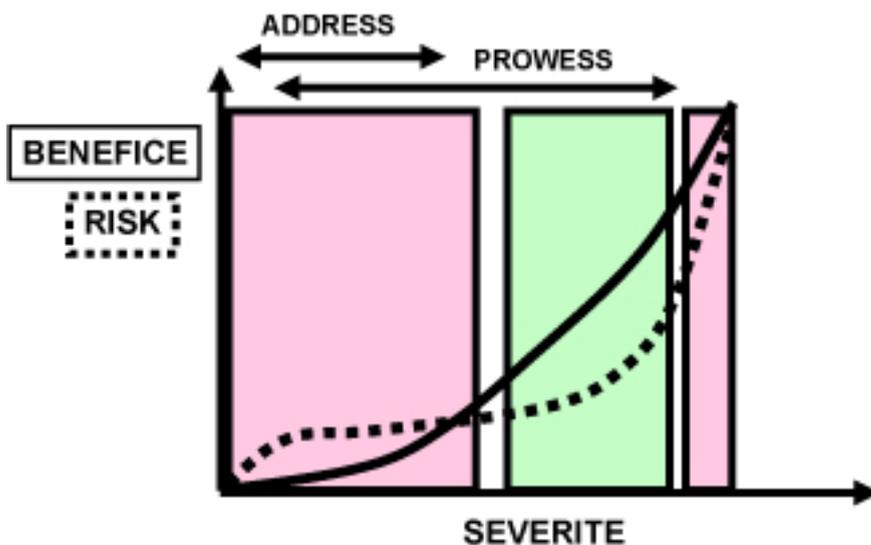
Une étude additionnelle a créé le doute. Les autorités ont en effet exigé une étude portant sur des malades en état moins sévère. Cette étude ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis) s'est avérée entièrement négative : elle a même été interrompue avant la fin programmée [14]. Cela n'est toutefois pas entièrement surprenant, dans la mesure où on peut s'attendre à des effets plus importants dans les cas les plus graves. La mortalité dans les deux groupes était inférieure à 20 %, et il y avait évidemment un taux de saignements plus élevé dans le groupe traité par APC. Une analogie peut être faite avec la thrombolyse dans l'infarctus myocardique, plus efficace dans les infarctus antérieurs étendus et difficiles à mettre en évidence dans les cas de petits infarctus inférieurs. Certains ont toutefois souligné que la mortalité n'était pas différente même dans le sous-groupe de malades ayant un score APACHE élevé. Toutefois, la mortalité dans ce sous-groupe était bien inférieure à celle observée dans le groupe placebo de l'étude PROWESS (mortalité de l'ordre de 27 % vs 44 %), indiquant encore que les investigateurs avaient choisi de n'inclure que des cas à risque peu élevé de décès. Ces observations indiquent encore les limitations du score APACHE dans le contexte d'interventions thérapeutiques [15].

Par ailleurs une analyse de sous-groupe des études PROWESS et ADDRESS a suggéré une mortalité plus élevée chez les malades ayant subi une intervention chirurgicale récente, suggérant la prudence dans le traitement de ces malades par APC.

Une autre étude pédiatrique (RESOLVE) s'est avérée également négative [16], si bien que le produit n'a pas d'indication chez l'enfant. Toutefois, il faut souligner la difficulté de mener des études de ce type dans la population pédiatrique, dont le taux de décès est moindre, et largement lié à la pathologie sous-jacente. Dans ce cas, les auteurs avaient développé un score de résolution de défaillance d'organe (Composite Time to Complete Organ Failure Resolution ou CTCOFR). A nouveau le risque de saignement était plus élevé dans le groupe traité.

Sur base de ces observations, les autorités européennes ont demandé une autre étude placebo-contrôlée. Cette étude PROWESS – SHOCK est en cours.

Ainsi les recommandations sont de donner l'APC dans les cas graves, sans risque majeur de saignement (Figure 1). Il y a avantage à ne pas tarder avant l'administration d'APC, qui devrait de toute façon être débutée dans les 24 heures suivant le début de la défaillance d'organe. Il faut toutefois être plus prudent chez les malades ayant subi une intervention chirurgicale récente.



**Figure 1** : schéma d'indications de la protéine C activée : il n'y a pas d'indication dans les cas peu sévères ni chez les patients moribonds, en particulier si la coagulopathie est trop sévère.

## 2. CORTICOSTÉROÏDES

L'administration de corticostéroïdes est logique dans un contexte d'inflammation intense. Les corticostéroïdes ont des effets multiples sur l'inflammation. Les effets des stéroïdes apparaissent principalement quelques heures après leur administration, puisqu'ils exigent les modifications cellulaires nécessaires à une diminution de synthèse de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines, ainsi que l'expression de molécules d'adhésion et différents récepteurs. Les corticostéroïdes peuvent aussi influencer le tonus vasculaire et même la contractilité myocardique. Ils pourraient aussi diminuer la fuite capillaire qui caractérise les états inflammatoires. Les corticostéroïdes influencent la réponse aux catécholamines endogènes et exogènes ainsi que l'angiotensine II [17]. Ces effets sont précoces ; ils peuvent en partie être directs et en partie (surtout pour les effets retardés) dépendre de la NO synthase induite et la cyclo-oxygénase de type II [18]. Les stéroïdes peuvent aussi influencer la coagulation par un effet inhibiteur des plaquettes, du facteur tissulaire et de la fibrinolyse. Les stéroïdes peuvent aussi accroître l'apoptose [18].

L'administration de doses massives de méthylprednisolone ou de dexaméthasone il y a quelques décennies a été abandonnée suite à deux vastes études montrant l'absence de bénéfice chez les malades qualifiés alors de « syndrome septique » (« sepsis syndrome ») [19, 20]. Dans les années 70 est apparu le concept d'insuffisance surrénalienne relative, justifiant l'essai d'administration de doses modérées d'hydrocortisone (typiquement 200 mg.j<sup>-1</sup>, certainement pas ce que certains appellent « faibles doses ») mais seulement dans le choc septique et pour une période plus prolongée. Les effets secondaires étaient surtout l'hyperglycémie, tandis que le risque d'infections secondaires ou de faiblesse neuromusculaire semble limité. Certains ont proposé de réaliser de

tests à l'ACTH pour identifier l'insuffisance surrénalienne relative, qui est associée à un moins bon pronostic [21].

Poursuivant cette voie, une étude multicentrique française par Annane et collègues a montré que l'administration d'hydrocortisone à  $200 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$  (avec fludrocortisone par voie entérale) pendant 7 jours pouvait diminuer la mortalité des malades ayant une réponse anormale à un test à l'ACTH [22]. Toutefois les limites de signification statistique n'étaient obtenues qu'après ajustement. C'est pourquoi les autorités européennes ont supporté financièrement une plus large étude multicentrique (CORTICUS) de 500 patients. Cette étude n'a pas pu confirmer le bénéfice des stéroïdes sur la mortalité [23]. Toutefois, l'administration de stéroïdes a permis de raccourcir la durée de l'épisode de choc, mais a accru le risque de nouvel épisode de sepsis [23]. On peut relever une série de différences entre l'étude française et l'étude CORTICUS. D'abord les délais d'intervention étaient différents. L'étude CORTICUS pouvait randomiser les patients plus tard, dans les 72 heures de traitement vasopresseur. Ensuite, l'étude CORTICUS n'a pas compris de fludrocortisone, encore que cet élément n'est probablement pas déterminant. Les doses et la durée des stéroïdes, et le protocole de sevrage des stéroïdes étaient différents. Il y avait plus de patients médicaux dans l'étude française (66 % versus 36 %). Aussi la source d'infection était surtout le poumon dans l'étude française et l'abdomen dans l'étude de CORTICUS et la source d'infection peut avoir une importance notable [24]. La différence la plus importante tient dans la sévérité des cas, qui était de seulement 33 % dans l'étude CORTICUS versus 58 % dans l'étude multicentrique française. Ceci était largement du aux recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » d'administrer des stéroïdes dans les cas graves [25], si bien que les investigateurs n'ont inclus que des cas moins sévères dans l'étude. Cette moindre sévérité des cas était aussi traduite par une proportion moindre des malades qui présentaient un test à l'ACTH anormal dans l'étude CORTICUS (77 % versus 47 %).

Ceci nous amène à recommander la limitation des stéroïdes aux cas les plus sévères [26]. Pratiquement, la sévérité du choc peut être définie par les besoins en catécholamines et on pourrait recommander leur administration en cas de doses de noradrénaline dépassant  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Bien que l'administration d'hydrocortisone ne soit pas urgente, il est probablement souhaitable de l'entreprendre dans les premières 24 heures du choc septique.

Il serait certes souhaitable de pouvoir guider l'administration des stéroïdes de manière plus individuelle, en évaluant la fonction surrénalienne. Toutefois, le test à l'ACTH n'est plus recommandé, car son interprétation est difficile, les résultats sont rarement disponibles rapidement et l'interprétation des dosages d'hydrocortisone est rendue complexe par les différences d'un laboratoire à l'autre et l'influence des taux d'albumine sur la forme libre d'hydrocortisone.

### 3. VASOPRESSINE

Bien que la vasopressine augmente le tonus vasculaire et exerce donc des effets hémodynamiques, on peut la considérer comme un traitement hormonal. En effet, le concept est celui d'une déficience relative en vasopressine, au même titre que l'insuffisance surrénalienne relative mentionnée plus haut. L'étude

multicentrique VASST [27] a suggéré que la vasopressine à faibles doses pouvait diminuer la mortalité dans les chocs septiques de sévérité modérée, mais pas en cas de sévérité plus importante. Il n'y avait toutefois pas de risque notable à son administration. Il est donc logique d'administrer de la vasopressine, mais sous forme de perfusion maintenue à faibles doses sans chercher à en titrer l'administration en fonction de la pression artérielle. Étant donné les effets vasoconstricteurs de la vasopressine, il est aussi important de limiter l'administration aux états très hypercinétiques.

#### **4. GAMMA-GLOBULINES**

Plusieurs études ont suggéré que l'administration de gamma-globulines pouvait diminuer la mortalité du sepsis sévère et des méta-analyses ont confirmé cette efficacité [28]. Toutefois les gamma-globulines sont onéreuses et de disponibilité limitée. On pourrait peut-être guider leur administration par des mesures de gamma-globulines plasmatiques afin d'en limiter l'administration aux patients qui ont des taux sanguins abaissés [29].

#### **5. CONTRÔLE DE LA GLYCÉMIE**

Le contrôle de la glycémie pourrait améliorer le métabolisme tissulaire. L'insuline exerce aussi des effets anti-inflammatoires potentiellement salutaires.

Les résultats favorables des études monocentriques de Van den Berghe et collègues [30, 31] n'ont pas été confirmées par d'autres [32, 33]. Une revue systématique de ces études indiquerait même une augmentation de la mortalité lorsque la glycémie est trop contrôlée. Sur ces bases, il est recommandé aujourd'hui de maintenir la glycémie en dessous de 150 mg.dl<sup>-1</sup> et de limiter les fluctuations trop importantes de la glycémie, qui pourraient avoir des effets pervers [34].

#### **6. FUTURES INTERVENTIONS**

Une étude en cours évalue les effets d'un inhibiteur du récepteur « toll-like » [4]. Elle a déjà inclus plus de 1500 patients. Une autre étude clinique portant sur la thrombomoduline est quasi terminée. Une autre étude récente supporte l'efficacité de la lactoferrine dans le sepsis sévère (résultats présentés au 30<sup>e</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine en mars 2010).

#### **7. ELIMINATION DES MÉDIATEURS**

Une option attractive serait d'éliminer les médiateurs en excès par épuration extra-rénale. Toutefois une étude multicentrique par Payen et collègues [35] a été arrêtée précocement car elle suggérait que l'hémofiltration précoce pourrait accroître la mortalité. Une autre option consiste en l'épuration extracorporelle par un système de filtration contenant de la polymyxine. Deux études multicentriques ont été conduites, une négative [36] et une autre suggérant une diminution de mortalité [37], sans que les résultats n'atteignent la signification statistique [38, 39]. Cela reste une possibilité intéressante.

## CONCLUSION

Il peut sembler surprenant que l'immunomodulation du sepsis n'ait pas connu plus de progrès. Cette limitation est liée à la complexité de la réponse septique et à la difficulté d'identifier les populations de malades qui peuvent bénéficier le plus de ces nouvelles interventions. Seule la protéine C activée (drotrecogine alpha activée) a montré son efficacité dans les cas sévères, avec toutefois un risque de saignements accru. Le support métabolique par doses modérées de stéroïdes est recommandé dans les formes sévères de choc septique et l'administration de vasopressine pourrait être bénéfique. Il est probablement souhaitable d'éviter les hyperglycémies sévères, tout en évitant les fluctuations trop importantes de la glycémie. L'administration de gamma-globulines pourrait avoir un rôle protecteur, surtout chez les patients développent une hypo-gamma-globulinémie. L'élimination accrue de médiateurs reste dans le domaine du possible, mais ne peut pas être recommandée aujourd'hui.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
- [2] Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33:2266-2277.
- [3] Vincent JL, O'Brian J, Wheeler A, et al. Use of an integrated clinical trial database to evaluate the effect of timing of drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis. *Crit Care* 2006; 10:R74.
- [4] Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 2008; 23:455-460.
- [5] Dhainaut JF, Yan SB, Margolis BD, et al. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis. *Thromb Haemost* 2003; 90:642-653.
- [6] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-1878.
- [7] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:238-247.
- [8] De Backer D, Verdant C, Chierego M, et al. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:1918-1924.
- [9] Cheng T, Liu D, Griffin JH, et al. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003; 9:338-342.
- [10] Mosnier LO, Griffin JH. Inhibition of staurosporine-induced apoptosis of endothelial cells by activated protein C requires protease-activated receptor-1 and endothelial cell protein C receptor. *Biochem J* 2003; 373:65-70.
- [11] Levi M, van der PT. Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action. *Crit Care* 2007; 11 Suppl 5:S3.
- [12] Wang Z, Su F, Rogiers P, et al. Beneficial effects of recombinant human activated protein C in a ewe model of septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2594-2600.
- [13] Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:483-490.
- [14] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa [activated] for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-1341.
- [15] Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should not use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions. *Crit Care Med* 2010; 38:283-287.

- [16] Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836-843.
- [17] Grunfeld JP, Eloy L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 1987; 10:608-618.
- [18] Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003; 20:197-207.
- [19] Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. The methylprednisolone severe sepsis study group: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:353.
- [20] The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659-665.
- [21] Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-1045.
- [22] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-871.
- [23] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-124.
- [24] Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, et al. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care* 2010; 14:R32.
- [25] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-873.
- [26] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
- [27] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877-887.
- [28] Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677-2685.
- [29] Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, et al. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 2009; 32:379-385.
- [30] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
- [31] Van den BG, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-461.
- [32] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738-1748.
- [33] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-139.
- [34] Vincent JL. Blood glucose control in 2010: 110 to 150 mg/dL and minimal variability. *Crit Care Med* 2010; 38:993-995.
- [35] Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37:803-810.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Vincent JL. Sepsis: clearing the blood in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:559-560.
- [39.] Vincent JL. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009; 302:1968-1970.