

L'épuration extrarénale appliquée au patient hospitalisé aux soins intensifs

Extracorporeal blood purification in the intensive care units

Pierre Delanaye^a, Bernard Emile Dubois^a, Bernard Lambermont^b, Jean Marie Krzesinski^a

^a Service de dialyse, de néphrologie et d'hypertension, CHU du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

^b Service des soins intensifs médicaux, CHU du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

Résumé

La mortalité reste élevée chez les patients de soins intensifs chez qui un traitement de suppléance rénale est nécessaire. Dans cet article, nous faisons le point sur les données récentes de la littérature qui améliorent la prise en charge de tels patients. Nous discutons successivement du choix du mode d'épuration (intermittente ou continue), de la membrane, de la dose à prescrire, du type d'anticoagulation et du moment où débiter la suppléance.

Mots clés : anticoagulation ; épuration extrarénale ; hémodialyse ; hémofiltration ; membrane ; soins intensifs

Abstract

Mortality remains high in intensive care patients with renal failure requiring extra corporeal blood purification. This article reviews the recent data that have led to the improvement of the care for such patients. We will discuss the criteria to determine the choice of the technique (intermittent or continuous), of the membrane, of the prescribing dose, and the type of anticoagulation and when to initiate such a treatment.

Keywords : anticoagulation ; extracorporeal blood purification ; hemodialysis ; hemofiltration ; intensive care ; membrane

Abréviations : SLED, sustained low-efficiency dialysis ; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin ; RIFLE, risk injury failure loss end stage ; DFG, débit de filtration glomérulaire.

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente chez le patient hospitalisé aux soins intensifs [1,2]. Dans les cas les plus sévères, un recours aux techniques d'épuration extrarénale est nécessaire. Chez ces patients, la mortalité est très élevée et reste préoccupante même si certaines données récentes montrent une amélioration de la survie ces dernières années [3,4]. Ainsi, selon les études, 40 à 80 % de ces patients décèdent au cours de leur séjour aux soins intensifs [1,5,6]. Cette mortalité élevée a suscité, ces dernières années, plusieurs études visant à améliorer la prise en charge de tels patients. Dans cet article, nous faisons le point sur les données récentes de la littérature qui permettent, sinon de répondre, du moins de mieux appréhender les questions que l'on peut se poser devant un patient qui nécessite une épuration extrarénale aux soins intensifs. Ces différentes questions sont les suivantes :

- Quelle technique utiliser ?
- Quelle membrane favoriser ?
- Quelle dose prescrire ?
- Quelle anticoagulation choisir ?
- Quand débiter le traitement ?

Quelle technique utiliser ?

La dialyse péritonéale est inadaptée et a montré son infériorité en termes de survie pour les patients hospitalisés aux soins intensifs. Plusieurs facteurs interviennent en défaveur de la dialyse péritonéale dans ce contexte : clairance des molécules insuffisante et/ou trop lente (notamment, pour ce qui est de la correction de l'acidose), ultra-filtration variable et non « programmable », risque élevé de péritonite, troubles ventilatoires par distension abdominale etc. [7]. Les autres techniques d'épuration se distinguent par leur caractère continu ou intermittent et par le mécanisme de transfert des molécules au travers de la membrane semi-perméable, à savoir la diffusion et la convection. La diffusion est particulièrement efficace pour retirer les petites molécules (poids moléculaire inférieur à 1000 Da). La convection, en revanche, est supérieure à la diffusion pour l'épuration des moyennes molécules (jusqu'à 30 à 40 000 Da). En pratique, les techniques continues sont essentiellement convectives

(hémodiffusion) mais certains y associent de la diffusion (hémodiafiltration continue). Les techniques intermittentes utilisent plus la diffusion mais, on peut y adjoindre une certaine dose de convection également (hémodiafiltration). Les avantages théoriques des techniques continues sont secondaires au caractère progressif du contrôle volémique et métabolique et, potentiellement, à l'élimination de molécules de plus haut poids moléculaire. L'étalement du retrait de liquide sur 24 heures procurerait un avantage en termes de tolérance au traitement chez le patient hémodynamiquement instable (ultra-filtration horaire plus faible, donc moins de risque d'hypovolémie et d'hypotension). Les techniques continues permettent également d'adapter la prescription à n'importe quel moment en fonction des besoins [8,9], et d'obtenir ainsi, un meilleur contrôle métabolique au sens large du terme (acidose, hyperkaliémie...), comme cela a été illustré par plusieurs auteurs [10,11]. L'élimination par convection de molécules dont le poids moléculaire peut atteindre 30 à 40 000 Da est bien démontrée mais, sa réelle implication clinique reste incertaine dans le contexte des soins intensifs [12]. Les inconvénients des techniques continues sont principalement liés à la nécessité de recourir à une anticoagulation continue. De plus, vu les problèmes techniques potentiels (coagulation des circuits, mauvais débit sur cathéter...) et les éventuels examens que le patient doit subir lors de son hospitalisation (tomodensitométrie, salle d'opération...), l'application de la technique en continu n'est que théorique. En pratique, cette technique n'est appliquée en moyenne que 21 heures sur 24 ce qui peut avoir quelques répercussions sur le contrôle métabolique (voir ci-dessous) [13]. Les avantages des techniques intermittentes sont, par rapport aux techniques continues, une anticoagulation limitée dans le temps, une dose de dialyse plus fixe et un temps de traitement disponible plus court. Le principal reproche que l'on pourrait faire aux techniques intermittentes est la mauvaise tolérance hémodynamique à l'ultrafiltration. On peut en effet penser que, si un bilan négatif de plusieurs litres doit être prescrit chez un patient, l'obtention de celui-ci sera mieux tolérée s'il est réparti sur 24 heures que sur quatre ou six heures [8, 9]. Néanmoins, pour les «défenseurs» des techniques intermittentes, allonger le temps de dialyse (jusqu'à six ou sept heures), augmenter le nombre de dialyses par semaine (six jours sur sept) et utiliser systématiquement certaines astuces techniques (branchement isovolémique au liquide physiologique, bain riche en sodium, voire en calcium, température basse pour le dialysat) permettent d'améliorer la tolérance hémodynamique lors des traitements intermittents. Il existe également des arguments économiques en faveur des traitements intermittents (techniques moins coûteuses en matériel et en personnel) [14-16]. Plusieurs études ont comparé le devenir des patients traités par techniques continues à celui des patients traités par techniques intermittentes [10,17-23]. Beaucoup d'entre elles sont critiquables sur le plan méthodologique (nombre de patients limité, études rétrospectives, nombreux *switch* d'une technique à l'autre, défaut de randomisation...). Notamment, dans certaines études, les patients assignés au groupe continu avaient un score de gravité de leur maladie plus élevé. La plupart des études n'ont pas montré de supériorité d'une technique par rapport à l'autre après pondération pour ces scores de gravité [18]. Le doute n'était pas levé par la publication de deux méta-analyses [24,25]. Récemment, trois études prospectives et bien (ou mieux) randomisées ont confirmé l'absence de différence de mortalité entre les deux techniques [26-28]. Vinsonneau et al. ont élégamment montré dans une étude prospective, parfaitement randomisée et incluant un grand nombre de patients ($n = 360$) en insuffisance rénale aiguë avec un score de gravité élevé et défaillance multiorganique, l'absence de différence entre les deux types de technique [28]. Sous réserve d'une utilisation rationnelle et optimale des techniques intermittentes [14], il semble donc que l'on puisse aujourd'hui affirmer qu'il n'y a pas de différence fondamentale en termes de survie, de tolérance, de contrôle métabolique et de récupération de la fonction rénale entre les techniques intermittentes et continues. Pour clore ce chapitre, il nous reste à évoquer une nouvelle tendance décrite dans la littérature sous l'acronyme SLED (*sustained low-efficiency dialysis*). Cette technique est hybride. Elle consiste en une dialyse de huit heures en général, parfois nocturne, avec un débit sanguin de 200 ml/min et un débit de dialysat de 100 ml/min. Elle est censée combiner les avantages des deux techniques classiques. Elle pourrait aussi se concevoir dans un schéma évolutif du traitement du patient soumis d'abord à une technique continue puis intermittente, de longue durée d'abord, et enfin de courte durée. Plusieurs travaux ont déjà été publiés sur le sujet [29], mais de grandes études comparatives sont encore nécessaires.

Quelle membrane favoriser ?

Historiquement, les premières membranes de dialyse utilisées étaient des membranes en cellulose, aussi appelées cuprophane. Ces membranes, composées de polysaccharides hydroxylés dérivés du coton, étaient peu biocompatibles. Avec de telles membranes, lors du contact avec le sang, une activation du complément des facteurs de coagulation et des neutrophiles était constatée. Elles généraient des réactions d'hypersensibilité avec intolérance hémodynamique au cours des séances de dialyse [30,31]. L'activation de tels facteurs pourrait aussi prolonger et aggraver l'insuffisance rénale aiguë [32]. Par la suite, la cellulose a été modifiée (remplacement des terminaisons hydroxyles par de l'acétate) ce qui améliorerait cette biocompatibilité. Ensuite, sont arrivées sur le marché des membranes dites synthétiques (polyacrylonitrile, polyméthyl méthacrylate, polyamide, polysulfone) qui ont toutes la réputation d'être de haute biocompatibilité [30]. Schifffl et al. ont comparé les premiers l'utilisation d'une membrane en cuprophane versus une membrane synthétique chez des patients dialysés aux soins intensifs [33]. Dans cette étude, la survie, la tolérance hémodynamique et les chances de récupération de la

fonction rénale apparaissaient meilleures dans le groupe dialysé avec une membrane synthétique. La méthodologie de l'étude est critiquable (26 patients seulement randomisés dans chaque groupe) mais les résultats ont été confirmés par deux autres groupes [20,34]. Cependant, d'autres observations, toujours chez le patient en dialyse intermittente, réalisées sur un grand nombre de sujets, ont abouti à des conclusions différentes [35-37]. Chaque étude a évidemment ses limitations méthodologiques et certains conflits d'intérêt ont même parfois été évoqués (études soutenues par les fabricants de membranes) [38,39]. Sur la base de l'ensemble des études et de deux méta-analyses [40,41], on peut toutefois affirmer que l'utilisation d'une membrane en cuprophane ne doit plus être recommandée pour la dialyse des patients aux soins intensifs. En revanche, il ne semble pas y avoir de grandes différences entre les membranes synthétiques et les membranes en cellulose modifiée [1,20,33-37,40].

Quelle dose prescrire ?

Jusqu'il y a peu, la question de la dose de dialyse à prescrire aux soins intensifs faisait l'objet de peu de recherches. Quelques études seulement (non randomisées et rétrospectives pour la plupart) avaient été publiées [42-44]. Il faut d'emblée signaler que le calcul précis de la dose de dialyse reçue par le patient est difficile et toujours sujet à discussion dans le contexte des soins intensifs. Le Kt/V et le taux de réduction de l'urée, qui sont classiquement utilisés en hémodialyse chronique, ne sont pas pleinement adaptés aux situations aiguës (volume de distribution de l'urée difficilement estimable, effet rebond de l'urée...) [1,45-47]. La première étude importante publiée sur le sujet de la dose à prescrire est la célèbre étude de Ronco et al. où les auteurs ont comparé le devenir de patients hémofiltrés avec un débit de substitution de 20 versus 35 ou 45 ml/kg par heure [48]. La dose est simplement prescrite selon le poids du patient avant sa prise en charge aux soins intensifs. Les auteurs ont clairement montré une meilleure survie dans les groupes à haute substitution par rapport au groupe à 20 ml/kg par heure. En revanche, aucune différence n'était constatée entre un débit de substitution de 35 ou de 45 ml/kg par heure, excepté dans le sous-groupe de patients souffrant de sepsis sévère où une tendance semblait se dégager en faveur de la dose de 45 ml/kg par heure. Aujourd'hui, cette étude fait toujours référence et un débit de substitution minimale de 35 ml/kg par heure peut être proposé à tout patient hémofiltré aux soins intensifs. Cette étude n'étant, cependant, pas exempte de toute critique (notamment, concernant son aspect monocentrique), ses conclusions devront être pleinement confirmées par les grands essais multicentriques actuellement en cours [49]. Il faut également tenir compte de plusieurs facteurs lorsque l'on prescrit la dose de substitution. Si pour une raison ou une autre, l'hémofiltration doit être interrompue pendant six heures, le débit de substitution prescrit de 35 ml/kg par heure correspondra en réalité à un débit reçu de 20 ml/kg par heure [13]. Dans l'étude de Ronco, l'hémofiltration est appliquée en postdilution (liquide de substitution après le filtre). Or, dans certaines situations (circuits qui coagulent à répétition par exemple), on est amené à effectuer de la prédilution. La prédilution s'accompagne d'une perte d'efficacité d'environ 30 %, ce qui doit être intégré quand on prescrit la dose de substitution avec cette technique [50]. L'utilité de doses plus élevées (voire très élevées, jusqu'à 100 ml/kg par heure), notamment en cas de sepsis, est suggérée par plusieurs travaux préliminaires [51-53], mais aucune étude solide ne peut valider cette pratique qui, à ce jour, doit toujours être considérée comme expérimentale. Deux ans après cette étude *princeps*, Schiffel et al. publiaient le pendant de l'étude de Ronco et al. pour la dialyse intermittente [54]. Ainsi, ils ont comparé la survie de patients dialysés trois fois par semaine (séance de 3 heures 22 minutes en moyenne) à celle de patients dialysés quotidiennement (six jours sur sept plus exactement) [séance de 3 heures 20 minutes en moyenne]. Même si, comme souvent, la méthodologie de l'étude a pu être discutée, les résultats meilleurs en termes de survie (mais aussi en termes de récupération de la fonction rénale) observés chez les patients dialysés quotidiennement corroborent ceux obtenus par Ronco et al. avec les techniques continues. Par analogie avec la dose qui peut être appliquée en technique continue, certains auteurs recommandent même des dialyses intermittentes quotidiennes de cinq ou six heures. Aucune étude n'est cependant là pour justifier pleinement une telle dose [55] même si une ultrafiltration de 2 ou 3 l peut être logiquement mieux tolérée si elle est appliquée sur six heures plutôt que sur quatre heures. Sur base des deux grandes études que nous venons d'évoquer, une dose minimale de dialyse (20 heures par semaine) ou d'hémofiltration (35 ml/kg par heure) peut donc être recommandée. La dose maximale non délétère reste, elle, à déterminer.

Quelle anticoagulation choisir ?

Le choix d'une anticoagulation adéquate est un point fondamental pour le bon fonctionnement d'une épuration extrarénale, a fortiori en cas de technique continue [56]. Historiquement, l'héparine (ou éventuellement les héparines de bas poids moléculaire) était la molécule la plus utilisée pour anticoaguler un circuit de dialyse ou d'hémofiltration. Le risque de saignement n'est évidemment pas négligeable (jusqu'à 30 %) [57], qui plus est chez les patients aux soins intensifs et avec une insuffisance rénale, ces deux états prédisposant déjà eux-mêmes aux saignements. Outre le risque de saignement, d'autres effets secondaires non négligeables peuvent survenir avec l'héparine comme par exemple la thrombocytopenie induite suite au développement d'anticorps antihéparine [58]. D'autres molécules ou combinaison de molécules ont été proposées, mais sans grand succès en raison de leur prix et de leur utilisation délicate. Ainsi, l'hirudine [59], la prostacycline [60], la combinaison héparine protamine [61], la prédilution sans ou avec des doses réduites d'héparine ont déjà été utilisées [62,63].

Récemment, plusieurs études ont montré l'efficacité, la simplicité et la sécurité d'une anticoagulation basée sur le citrate [64-69] alors que les premiers essais avaient été décevants en termes de sécurité et de complexité de protocole [70]. Le citrate, perfusé sur l'artère du circuit avant le filtre, chélate efficacement le calcium au niveau du filtre. Or, le calcium est un ion indispensable à l'activation de la voie de la coagulation. À la sortie du filtre, du calcium est perfusé à hautes doses et rendu au patient. Le citrate, au niveau systémique, est rapidement métabolisé au niveau du foie en bicarbonate. Le bain de dialyse et d'hémofiltration doit donc être quelque peu appauvri en bicarbonate et en sodium, le citrate étant perfusé sous forme trisodique. Le monitoring d'une anticoagulation au citrate repose sur la mesure régulière du sodium et du bicarbonate plasmatiques, du calcium total et ionisé plasmatiques et du calcium ionisé au niveau du filtre. La principale contre-indication pour une anticoagulation au citrate est l'insuffisance hépatique. En effet, dans ce cas de figure, le citrate peut ne plus être métabolisé par le foie. Il s'accumule donc dans la circulation et peut être responsable d'une acidose sévère avec hypernatrémie. Sur base des données de la littérature (comprenant des études randomisées et prospectives comparant citrate et héparine) et de notre propre expérience, l'anti-coagulation au citrate est efficace et sûre (autant, voire plus que l'héparine) [64,67,68]. Elle peut maintenant être recommandée comme premier choix. La seule contre-indication formelle reste l'insuffisance hépatique sévère mais, dans ces cas bien précis une anticoagulation n'est pas toujours nécessaire vu la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation. Bien entendu, l'héparine non fractionnée ou les héparines de bas poids moléculaire resteront le premier choix si une anticoagulation systémique concomitante est souhaitée (fibrillation auriculaire, postopératoire d'un remplacement de valve cardiaque...). Signalons également qu'en cas de sepsis sévère où un traitement par protéine C activée est nécessaire, l'ajout d'une anticoagulation supplémentaire est inutile [71].

Quand débiter le traitement ?

Il est actuellement difficile d'apporter une réponse précise à cette question. Les critères « absolus » de prises en charge sont bien connus : hyperkaliémie et/ou acidose métabolique rénale non contrôlées, surcharge vasculaire avec œdème aigu du poumon, urémie sévère (plus de 33,3 mmol/l, mais ce taux peut être discuté) [1]. Le taux de créatinine seul n'est jamais un critère absolu de prise en charge. L'intérêt de débiter la dialyse ou l'hémofiltration chez un patient avec une insuffisance rénale avant qu'il ne développe un de ces critères incontestés reste indéterminé. Plusieurs auteurs ont tenté de comparer l'intérêt d'une prise en charge précoce versus tardive de l'insuffisance rénale dans le contexte des soins intensifs. Malheureusement, la méthodologie de ces études est le plus souvent discutable (peu de patients, analyse rétrospective, défaut de randomisation...) et très différente d'une étude à l'autre. Qui plus est, les conclusions de ces études sont contradictoires (même si la majorité est en faveur d'une prise en charge précoce) et, il est donc difficile de poser une recommandation claire sur le sujet [5,72-81]. L'étude la plus importante, bien qu'elle ne réponde pas à toutes nos questions et qu'elle ait ses propres limitations méthodologiques, n'a pas montré de différence significative entre une prise en charge précoce (épurée dans les deux jours qui suivent l'arrivée aux soins intensifs) versus une prise en charge plus tardive (dans les sept jours) [78]. Le principal problème posé par cette question du « quand commencer ? » tient en fait à la difficulté de diagnostiquer et, plus encore, de quantifier l'insuffisance rénale chez le patient en réanimation. En effet, l'utilisation de la créatinine sérique comme marqueur de l'insuffisance rénale a de nombreuses limites, qui plus est aux soins intensifs où la masse musculaire des patients est souvent diminuée (et la concentration sérique de créatinine est dépendante de cette masse musculaire) [1,82]. La définition d'une prise en charge précoce versus tardive de l'insuffisance rénale qui reposerait sur la créatinine seule est donc, en soi, déjà un problème. Cela est illustré par les dizaines de définitions différentes qui ont déjà été proposées pour caractériser une insuffisance rénale aiguë en progression [83]. Récemment, après une réunion d'expert, une nouvelle classification de l'insuffisance rénale a été proposée. Elle est basée sur la créatinine sérique et sur la diurèse. Cette nouvelle classification est reprise sous l'acronyme RIFLE et exposée dans le Tableau 1 [84]. De nouveaux marqueurs plus précis de l'insuffisance rénale aiguë ont été évoqués ces dernières années parmi lesquels la cystatine C plasmatique [85-87] et le NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) plasmatique et urinaire [88]. Leur utilisation pourrait, dans le futur, améliorer notre diagnostic et notre quantification de l'insuffisance rénale aux soins intensifs. Sur base de la classification RIFLE (et/ou de ces nouveaux marqueurs), on peut espérer dans les années à venir une ou plusieurs études qui nous permettront de mieux cerner le moment le plus adéquat pour débiter une épuration extrarénale chez le patient hospitalisé aux soins intensifs.

Tableau 1 La classification « RIFLE » de l'insuffisance rénale aiguë

	Critères de fonction rénale	Critères de diurèse
R <i>Risk</i>	↑ de 1,5 × de la créatinine sérique ou ↓ de 25 % du DFG	Diurèse inférieure à 0,5 ml/kg par heure pendant 6 heures
I <i>Injury</i>	↑ de 2 × de la créatinine sérique ou ↓ de 50 % du DFG	Diurèse inférieure à 0,5 ml/kg par heure pendant 12 heures
F <i>Failure</i>	↑ de 3 × de la créatinine sérique ou ↓ de 75 % du DFG ou créatinine supérieure à 4 mg/dl avec une augmentation aiguë de 0,5 mg/dl	Diurèse inférieure à 0,3 ml/kg par heure pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures
L <i>Loss</i>	Insuffisance rénale aiguë persistante, perte de fonction complète pendant plus de 4 semaines	
E <i>End Stage</i>	Insuffisance rénale terminale, perte de fonction de plus de 3 mois	

DFG : débit de filtration glomérulaire.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études sont venues donner un nouvel éclairage à notre façon de traiter les patients chez qui, aux soins intensifs, le recours à une épuration extrarénale est conseillé. Il semble que l'on puisse apporter une réponse argumentée à la plupart des questions que nous nous sommes posées au début de cet article. Ainsi, il apparaît ne pas y avoir d'avantages significatifs, en termes de survie et de tolérance, entre les techniques intermittentes et continues. Les membranes utilisées se valent relativement toutes, si on excepte les «vieilles» membranes en cuprophane. La dose prescrite d'épuration rénale doit être suffisante (au minimum, 35 ml/kg par heure de débit de substitution pour l'hémodilution continue et 20 heures de dialyse par semaine pour les techniques intermittentes). Nous disposons actuellement de plusieurs méthodes pour anticoaguler efficacement un circuit d'épuration extrarénale (principalement l'héparine [et ses dérivés] et le citrate). Néanmoins, plusieurs études sont encore nécessaires pour parfaire notre connaissance de l'insuffisance rénale aiguë en soins intensifs et ainsi, en optimiser la prise en charge, notamment, en clarifiant la dose de dialyse nécessaire en hémodialyse intermittente et en déterminant le moment opportun pour initier l'épuration extrarénale.

Références

- [1] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
- [2] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
- [3] Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143-50.
- [4] Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-42.
- [5] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24:192-8.
- [6] Chew SL, Lins RL, Daelemans R, De Broe ME. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:101-7.
- [7] Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002;347:895-902.
- [8] Manns M, Sigler MH, Teehan BP. Continuous renal replacement therapies: an update. *Am J Kidney Dis* 1998;32:185-207.
- [9] Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 2005;67:781-95.
- [10] Bellomo R, Farmer M, Bhonagiri S, Porceddu S, Ariens M, M'Pisi D, et al. Changing acute renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control. *Int J Artif Organs* 1999;22:145-50.
- [11] Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2001;27:1037-43.
- [12] Van Laecke S, De Wilde K, Vanholder R. Online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2006;30:579-85.
- [13] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:575-8.
- [14] Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:197-202.

- [15] Missot B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996;22:742-6.
- [16] Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 2003;31:449-55.
- [17] Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:424-32.
- [18] Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001 ;60: 1154-63.
- [19] Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002;28:1411-8.
- [20] Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9.
- [21] Kierdorf H. Continuous versus intermittent treatment: clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991;93:1-12.
- [22] Ji D, Gong D, Xie H, Xu B, Liu Y, Li L. A retrospective study of continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in severe acute renal failure. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:1157-61.
- [23] Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, Morton AR. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993;39:M778-M781.
- [24] Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40:875-85.
- [25] Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Rama-krishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29-37.
- [26] Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-7.
- [27] Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
- [28] Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
- [29] Fliser D, Kielstein JT. Technology Insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:32-9.
- [30] Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993;44:484-94.
- [31] Chenoweth DE. Complement activation during hemodialysis: clinical observations, proposed mechanisms, and theoretical implications. *Artif Organs* 1984;8:281-90.
- [32] Schulman G, Fogo A, Gung A, Badr K, Hakim R. Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991;40:1069-74.
- [33] Schiff H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 1994;344:570-2.
- [34] Himmelfarb J, Tolkoff RN, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R. A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:257-66.
- [35] Jorres A, Gahl GM, Dobis C, Polenakovic MH, Cakalaroski K, Rutkowski B, et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet* 1999;354:1337-41.
- [36] Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL, Vincent JL, Tielemans C. Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:224-30.
- [37] Kurtal H, von Herrath D, Schaefer K. Is the choice of membrane important for patients with acute renal failure requiring hemodialysis? *Artif Organs* 1995;19:391-4.
- [38] Schiff H. Biocompatibility and acute renal failure. *Lancet* 2000;355:312-4.
- [39] Vanholder R, Lameire N. Does biocompatibility of dialysis membranes affect recovery of renal function and survival? *Lancet* 1999;354:1316-8.
- [40] Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2002;62:1819-23.
- [41] Jaber BL, Lau J, Schmid CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BJ. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. *Clin Nephrol* 2002;57:274-82.
- [42] Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, Kelleher SP, Shapiro MD, Benedetti RG, et al. The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 1986;25:249-55.
- [43] Storck M, Hartl WH, Zimmerer E, Inthorn D. Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet* 1991;337:452-5.

- [44] Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M. Establishing a dialysis/ patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28: S81-9.
- [45] Ikizler TA, Sezer MT, Flakoll PJ, Hariachar S, Kanagasundaram NS, Gritter N, et al. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;65:725-32.
- [46] Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, Knights S, Shyr Y, Schulman G, et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:731-8.
- [47] Kanagasundaram NS, Greene T, Larive AB, Daugirdas JT, Depner TA, Garcia M, et al. Prescribing an equilibrated intermittent hemodialysis dose in intensive care unit acute renal failure. *Kidney Int* 2003;64:2298-310.
- [48] Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni 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.
- [49] Bellomo R. Do we know the optimal dose for renal replacement therapy in the intensive care unit? *Kidney Int* 2006;70: 1202-4.
- [50] Clark WR, Turk JE, Kraus MA, Gao D. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artif Organs* 2003;27: 815-20.
- [51] Honore PM, Jomez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, 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;28:3581-7.
- [52] Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:80-6.
- [53] Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J* 2004;50:102-9.
- [54] Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
- [55] Lautrette A, Schortgen F. La dose de dialyse en réanimation. *Réanimation* 2006;14:499-507.
- [56] Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S20-7.
- [57] Kaplan AA, Longnecker RE, Folkert VW. Continuous arteriovenous hemofiltration. A report of six months' experience. *Ann Intern Med* 1984;100:358-67.
- [58] Samuelsson O, Amiral J, Attman PO, Bennegard K, Bjorck S, Larsson G, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during continuous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1768-71.
- [59] Vargas HO, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001;27:673-9.
- [60] Ponikvar R, Kandus A, Buturovic J, Kveder R. Use of prostacyclin as the only anticoagulant during continuous venovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol* 1991;93:218-20.
- [61] Kaplan AA, Petrillo R. Regional heparinization for continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH). *ASAIO Trans* 1987;33: 312-5.
- [62] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J* 2004;50:76-80.
- [63] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1652-7.
- [64] Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1416-21.
- [65] Dorval M, Madore F, Courteau S, Leblanc M. A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:1186-9.
- [66] Gupta M, Wadhwa NK, Bukovsky R. Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:67-73.
- [67] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67: 2361-7.
- [68] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-5.
- [69] Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999;55:1991-7.
- [70] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-81.
- [71] de Pont AC, Bouman CS, de Jonge E, Vroom MB, Buller HR, Levi M. Treatment with recombinant human activated protein C obviates additional anticoagulation during continuous venovenous hemofiltration in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1205.
- [72] Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early versus late. *Intensive Care Med* 1999;25:805-13.
- [73] Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, McCracken BH. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961;1:129-34.

- [74] Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, Barbanel C, Ganeval D, Rondon-Nucete M. Factors influencing immediate prognosis in acute renal failure, with special reference to prophylactic hemodialysis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1971;1:207-30.
- [75] Conger JD. A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 1975;15:1056-63.
- [76] Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 832-7.
- [77] Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1027-31.
- [78] Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872-9.
- [79] Teschan PE, Baxter CR, O'Brien TF, Freyhof JN, Hall WH. Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Ann Intern Med* 1960;53:992-1016.
- [80] Fischer RP, Griffen Jr. WO, Reiser M, Clark DS. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123:1019-23.
- [81] McCarthy JT. Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 1996;71:117-26.
- [82] Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:747-53.
- [83] Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2178-87.
- [84] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADOJ) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
- [85] Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:980-3.
- [86] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22.
- [87] Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C versus creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:953-7.
- [88] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.