UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL BOLI INFECȚIOASE

PARTICULARITĂȚI ALE EPURĂRII RENALE EXTRACORPOREALE LA PACIENȚII CRITICI CU PATOLOGIE INFECȚIOASĂ INTERNAȚI ÎN TERAPIE INTENSIVĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Student doctorand

MARIAN (BARBURA) NICOLETA-ADRIANA

Coordonator Științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. LĂZUREANU VOICHIȚA

T i m i ș o a r a
2 0 2 6

Această teză doctorală abordează una dintre cele mai dificile și mai relevante teme din terapia intensivă contemporană, și anume managementul sepsisului sever și al șocului septic complicat de insuficiență respiratorie, disfuncție renală, instabilitate circulatorie și insuficiență multiplă de organ. Lucrarea este construită în jurul ideii că sepsisul nu reprezintă doar o infecție, ci un răspuns gazdă profund dereglat, capabil să determine leziune endotelială, amplificare inflamatorie, tulburări metabolice, dezechilibru al coagulării și deteriorare progresivă a organelor. Încă din introducere, teza încadrează șocul septic în conceptul mai larg al suportului extracorporal avansat, argumentând că pacienții critici necesită adesea mai mult decât intervenții izolate orientate către un singur organ. Partea generală oferă un fundament teoretic solid prin analiza fiziopatologiei sepsisului, a insuficienței respiratorii acute și a rațiunii clinice pentru ECMO, a leziunii renale acute asociate sepsisului și a terapiei continue de substituție renală, precum și a conceptului integrat de suport extracorporal de organ. Partea specială dezvoltă aceste noțiuni prin trei studii originale care evaluează influența ECMO și a hemofiltrării asupra inflamației, hemodinamicii și traiectoriei insuficienței de organ la pacienți cu COVID-19 sever, sepsis și șoc septic.

Una dintre contribuțiile majore ale tezei constă în coerența și profunzimea părții generale, care sintetizează modul actual de înțelegere a sepsisului ca sindrom heterogen caracterizat prin dereglare imună, afectare endotelială, insuficiență microcirculatorie și interacțiuni complexe între organe. Capitolul 1 arată că relevanța clinică a sepsisului nu derivă doar din prezența infecției, ci mai ales din incapacitatea organismului de a menține homeostazia în fața stresului inflamator și metabolic. Sunt analizate rolul disfuncției imune, lezarea glicocalixului, tulburările microvasculare, depresia miocardică și consecințele post-sepsis pe termen lung, demonstrându-se că sepsisul nu poate fi redus la o simplă „furtună de citokine”. Capitolul 2 extinde discuția asupra insuficienței respiratorii severe și a ARDS, insistând asupra ventilației protective, PEEP, poziției prona, blocadei neuromusculare și logicii clinice de escaladare către ECMO veno-venos atunci când strategiile convenționale devin insuficiente sau periculoase. Capitolul 3 abordează leziunea renală acută asociată sepsisului și principiile terapiei continue de substituție renală, subliniind rolul CRRT în controlul solviților, al echilibrului acido-bazic, al fluidelor și al suportului renal la pacientul instabil. Capitolul 4 integrează toate aceste concepte într-o viziune unitară

asupra suportului extracorporal multiorgan.

Un punct forte esențial al tezei este faptul că suportul extracorporal nu este tratat ca o intervenție pur mecanică sau procedurală, ci ca o platformă biologic activă, capabilă să influențeze evoluția inflamației și a disfuncției de organ. Această poziție conceptuală este menținută consecvent de-a lungul lucrării și este testată empiric în partea specială. Autoarea subliniază în mod repetat că sepsisul sever și șocul septic implică simultan tulburări respiratorii, renale, cardiovasculare, imune și de coagulare, ceea ce face insuficientă o abordare bazată exclusiv pe logica unui singur organ. În acest context, ECMO nu este prezentat doar ca o metodă de oxigenare a sângelui, iar hemofiltrarea nu este redusă la simpla substituție renală. Dimpotrivă, aceste tehnologii sunt analizate ca terapii integrate, capabile să influențeze clearance-ul citokinic, necesarul de vasopresoare, stabilizarea hemodinamică și recuperarea multiorganică. Această perspectivă este importantă deoarece reflectă tendința modernă din terapia intensivă de a depăși analiza bazată exclusiv pe endpointuri statice și de a valoriza traiectoriile fiziologice dinamice. Teza demonstrează că valoarea suportului extracorporal poate fi surprinsă mai fidel prin modificări ale scorului SOFA, ale IL-6, ale presiunii arteriale și ale necesarului de catecolamine decât prin mortalitate analizată izolat.

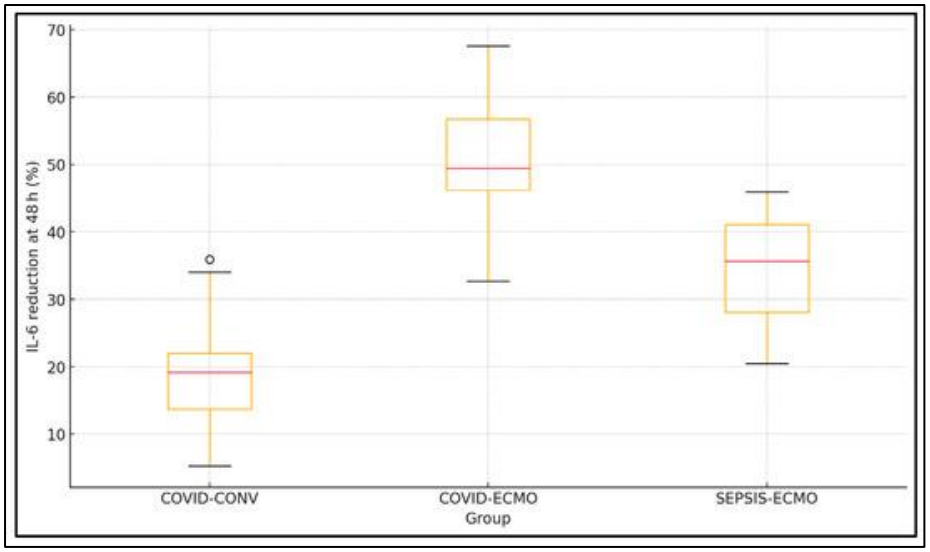


Figura 1 – Diagramă box-and-whisker a reducerii procentuale a IL-6.

Studiul 1 investighează dacă ECMO veno-venos modulează diferit traiectoriile inflamatorii și de insuficiență de organ la pacienții cu COVID-19 sever și la cei cu sepsis non-COVID, comparând totodată pacienții COVID tratați cu ECMO cu cei

COVID sever tratați convențional. Acest studiu este deosebit de valoros deoarece nu se limitează la analiza supraviețuirii brute, ci explorează dinamic modificarea biomarkerilor și recuperarea precoce a funcției de organ. Rezultatele arată că pacienții din cohorta COVID-ECMO au avut cea mai accentuată scădere a IL-6, de aproximativ 51,8% în 48 de ore, comparativ cu 32,4% în cohorta sepsis-ECMO și doar 18,7% la pacienții COVID tratați convențional. În mod similar, scorul SOFA s-a ameliorat cel mai mult în grupul COVID-ECMO, cu o reducere medie de 4,6 ± 2,2 puncte la 72 de ore, urmat de o scădere de 3,1 ± 2,5 puncte în grupul sepsis-ECMO și doar 1,4 ± 1,9 puncte în grupul convențional. Presiunea arterială medie a crescut mai mult în grupurile tratate extracorporal, iar necesarul de norepinefrină a scăzut mai rapid. Aceste rezultate sugerează că ECMO, în special în contextul COVID-19 sever, a fost asociat cu o reducere mai accentuată a inflamației, o stabilizare hemodinamică mai rapidă și o recuperare precoce mai bună a funcției multiorganice.

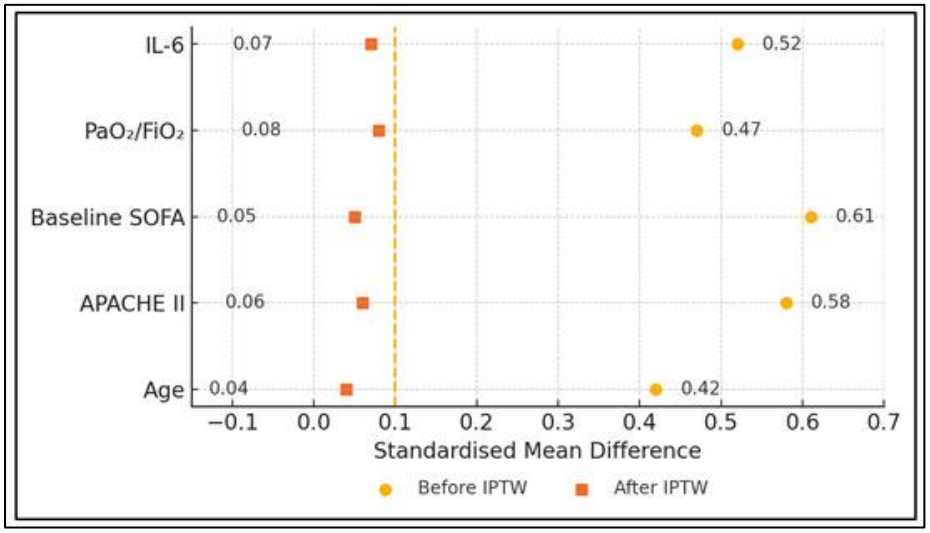


Figura 2 – Echilibrarea covariatelor înainte și după IPTW.

Importanța mai largă a Studiului 1 constă în interpretarea sa sensibilă la fenotip. În loc să presupună că toate formele severe de boală infecțioasă critică se comportă similar, studiul sugerează că COVID-19 sever poate reprezenta un fenotip în care efectele inflamatorii și de suport de organ asociate ECMO sunt deosebit de evidente. Această observație este corelată cu biologia vascular-inflamatorie și tromboinflamatorie bine cunoscută a COVID-19, caracterizată prin disfuncție endotelială, activare a coagulării, creșteri importante ale feritinei, D-dimerilor și IL-6. Studiul argumentează că ECMO poate reduce indirect această povară patobiologică

prin ventilație ultraprotectivă, ameliorarea oxigenării, reducerea stresului cardiopulmonar și hemofiltrare concomitentă, determinând astfel modificări măsurabile ale traiectoriei biomarkerilor. O altă constatare importantă este că hemofiltrarea cu debit de efluent mai mare în subgrupul COVID-ECMO s-a asociat cu reduceri mai ample ale IL-6 și cu scăderi mai mari ale scorului SOFA, sugerând o posibilă relație doză-răspuns. Deși beneficiul asupra mortalității nu a fost demonstrat, studiul contribuie major prin arătarea faptului că traiectoria inflamatorie precoce și recuperarea insuficienței de organ pot reprezenta indicatori mai sensibili ai efectului terapeutic decât mortalitatea ca endpoint unic.

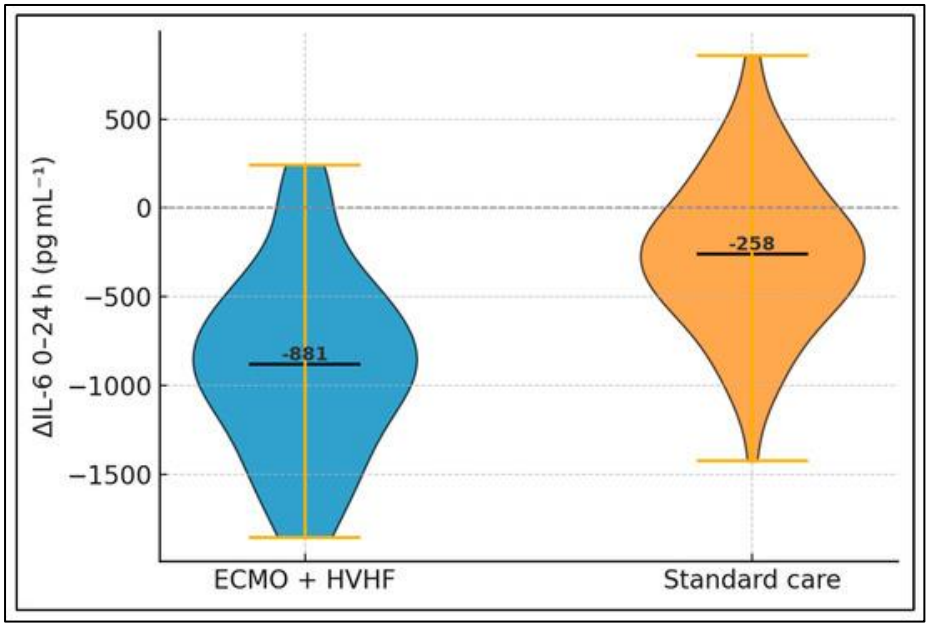


Figura 3 – Modificarea concentrației interleukinei-6.

Studiul 2 își mută atenția în mod specific asupra șocului septic la adult și evaluează o strategie de salvare bazată pe combinarea ECMO veno-venos cu hemofiltrarea continuă de volum mare, comparativ cu un lot control tratat standard, fără ECMO și fără CRRT. Această analiză este una dintre cele mai practice componente ale tezei, deoarece reflectă aplicarea reală a unui protocol extracorporal integrat, nu o schemă experimentală artificială. Rezultatele sunt remarcabile în ceea ce privește fiziologia precoce. Presiunea arterială medie a crescut cu 15,5 ± 8,8 mmHg în primele 24 de ore în lotul ECMO-HVHF, comparativ cu doar 4,9 ± 7,3 mmHg în lotul control. Frecvența cardiacă a scăzut mai accentuat sub suport extracorporal, iar doza de norepinefrină s-a redus cu 0,39 ± 0,18 µg/kg/min, față de

doar 0,11 ± 0,16 μg/kg/min în tratamentul standard. Profilul inflamator a urmat aceeași direcție favorabilă: IL-6 a scăzut de la 2067,5 ± 741,2 pg/mL la 1289,3 ± 610,6 pg/mL sub ECMO-HVHF, în timp ce în lotul control reducerea a fost mult mai mică. De asemenea, scorul SOFA s-a redus cu 3,6 ± 2,2 puncte în grupul extracorporal, față de 1,6 ± 2,4 puncte în lotul control.

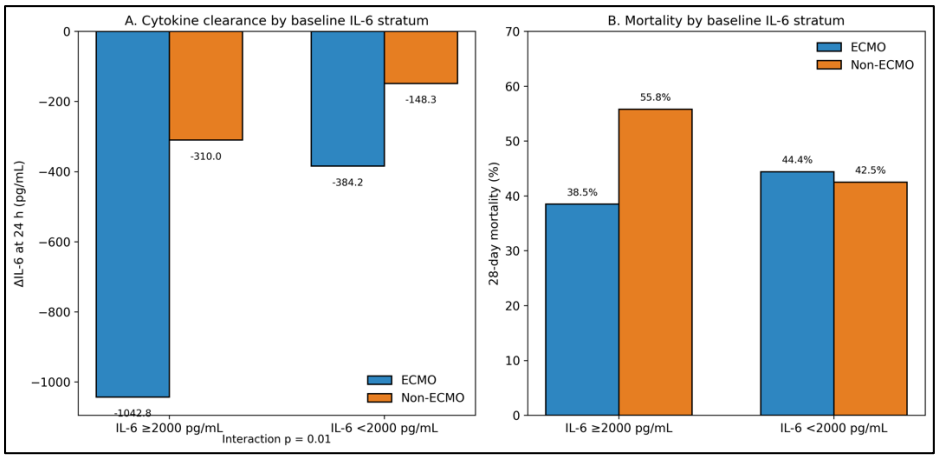


Figure 4 – Analiza pe subgrupuri în funcție de concentrația inițială a IL-6.

Studiul 2 este deosebit de important deoarece susține ideea centrală a tezei că suportul extracorporal poate influența mai mult decât funcția respiratorie. Rezultatele arată că strategia integrată ECMO plus hemofiltrare de volum mare poate remodela atât peisajul hemodinamic precoce, cât și pe cel inflamator al șocului septic, nu doar să mențină oxigenarea sau să înlocuiască temporar funcția renală. Faptul că ameliorarea scorului SOFA a rămas semnificativă chiar și după excluderea componentei respiratorii sugerează că beneficiul s-a extins la mai multe domenii funcționale și nu a fost doar o consecință matematică a suportului extracorporal respirator. O observație suplimentară valoroasă este analiza pe subgrupuri în funcție de concentrația inițială a IL-6, care sugerează că pacienții cu șoc septic hiperinflamator ar putea beneficia mai mult de această strategie integrată. La pacienții cu IL-6 inițial ≥2000 pg/mL, reducerea citokinică a fost mai marcată și mortalitatea numeric mai favorabilă față de tratamentul standard. Acest aspect este în concordanță cu tendința actuală către medicina intensivă ghidată de biomarkeri și susține ideea selecției fenotipice a pacienților pentru escaladare extracorporală.

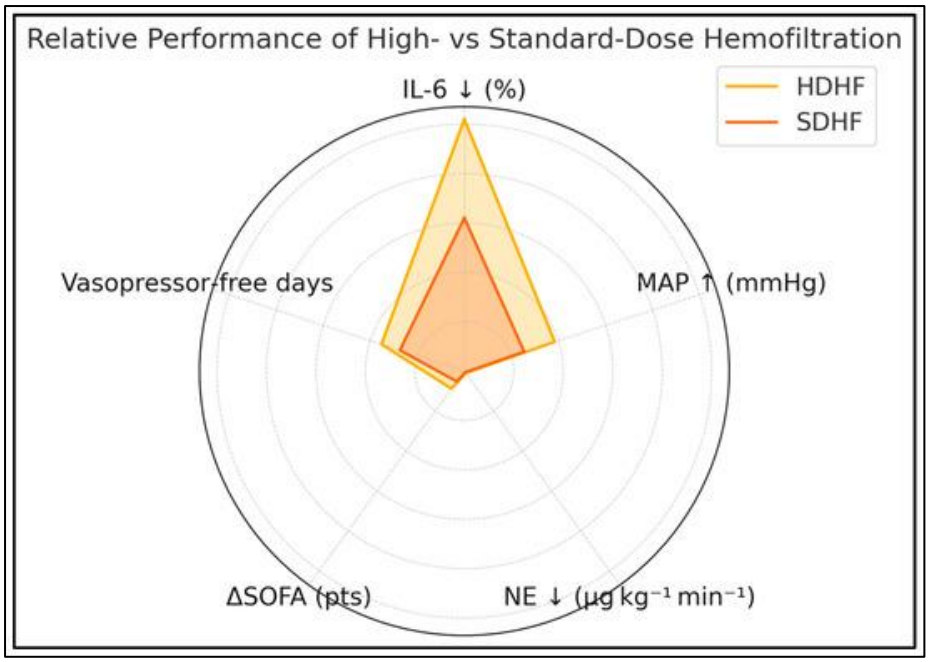


Figura 5 – Performanța relativă a HDHF comparativ cu SDHF.

Studiul 3 rafinează și mai mult contribuția tezei, trecând de la întrebarea dacă suportul extracorporal integrat este util la întrebarea mai precisă privind modul optim de prescriere a intensității hemofiltrării în cadrul ECMO. Acest studiu compară hemofiltrarea în doză mare, definită ca ≥45 mL/kg/h, cu hemofiltrarea în doză standard, de 25–35 mL/kg/h, la pacienți cu șoc septic deja aflați pe VV-ECMO. Rezultatele susțin clar existența unei relații doză-răspuns. IL-6 a scăzut cu 1061 ± 487 pg/mL în grupul cu doză mare, comparativ cu 637 ± 425 pg/mL în grupul standard. Presiunea arterială medie a crescut cu 19,2 ± 8,1 mmHg în grupul cu doză mare și cu 12,7 ± 8,3 mmHg în grupul standard, iar necesarul de norepinefrină s-a redus mai mult sub tratament intensificat. Cel mai important, insuficiența de organ s-a ameliorat mai profund sub hemofiltrare intensificată, scorul SOFA scăzând cu 4,4 ± 2,1 puncte la 72 de ore față de 2,6 ± 2,3 puncte în grupul standard. Relația doză-răspuns a fost consolidată și prin analiza de corelație, care a arătat că doza de efluent explica aproximativ 28% din variația IL-6 și 20% din variația scorului SOFA.

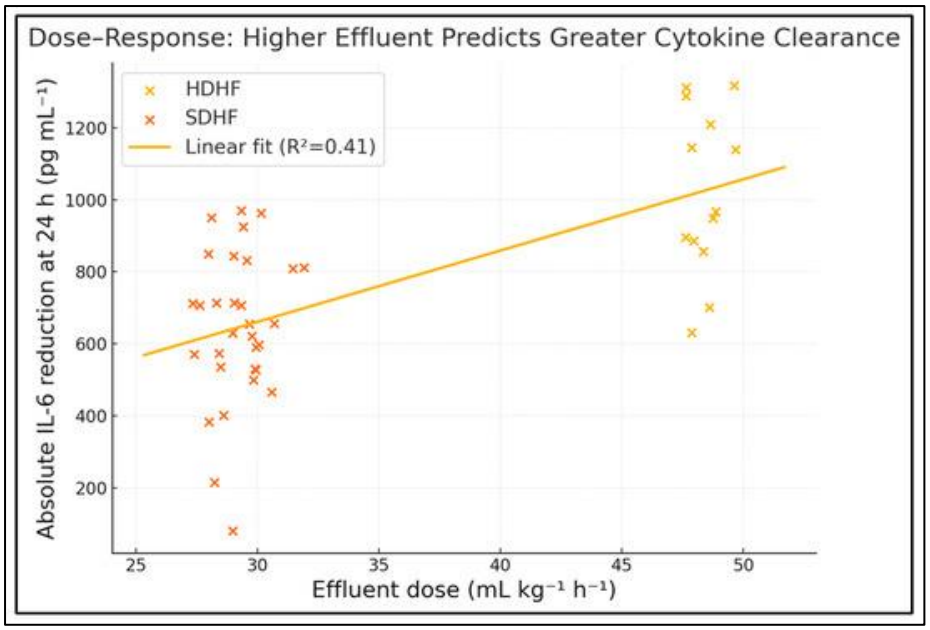


Figura 6 – Răspunsul dependent de doză al clearance-ului citokinic.

În același timp, Studiul 3 recunoaște în mod adecvat compromisurile asociate hemofiltrării intensificate. Tratamentul în doză mare a fost asociat cu durată mai scurtă de viață a membranei, fracție de filtrare mai mare și pierderi crescute de albumină, ceea ce indică faptul că un clearance convectiv mai agresiv are costuri tehnice și metabolice reale. Cu toate acestea, aceste dezavantaje au părut gestionabile în cadrul protocolului utilizat, iar ratele de sângerare majoră nu au crescut semnificativ. Acest echilibru între eficacitate și cost reprezintă una dintre cele mai mature contribuții ale tezei, deoarece evită concluziile simpliste de tipul „mai mult suport extracorporal este întotdeauna mai bine”. În schimb, autoarea pledează pentru o medicină extracorporală de precizie, în care doza să fie ajustată în funcție de povara inflamatorie, instabilitatea hemodinamică, performanța membranei și răspunsul pacientului, și nu doar după convențiile clasice ale terapiei de substituție renală. Absența unui beneficiu statistic semnificativ asupra mortalității, în ciuda unei supraviețuiri numeric mai bune în grupul de doză mare, este interpretată realist, în contextul dimensiunii reduse a lotului și al naturii multifactoriale a mortalității în șocul septic.

În sinteza finală, teza argumentează convingător că suportul extracorporal integrat trebuie înțeles ca o strategie dinamică, multiorganică și potențial ghidată de biomarkeri în sepsisul sever și șocul septic. Dovezile furnizate de cele trei studii arată

în mod consistent că ECMO și hemofiltrarea sunt asociate cu reducerea precoce a inflamației, stabilizare hemodinamică mai rapidă, reducerea necesarului de vasopresoare și ameliorare mai accentuată a insuficienței de organ pe termen scurt. Aceste efecte au fost observate în fenotipuri diferite, dar înrudite, de boală critică infecțioasă, inclusiv COVID-19 sever, sepsis non-COVID și șoc septic al adultului, și au părut să se intensifice odată cu creșterea dozei de hemofiltrare. Mortalitatea a rămas ridicată în toate grupurile, în general între 36% și 49% la 28 de zile, reflectând severitatea extremă a populațiilor analizate, iar un beneficiu independent asupra supraviețuirii nu a putut fi demonstrat statistic. Totuși, teza susține convingător că markeri precum scăderea IL-6, reducerea vasopresoarelor, creșterea presiunii arteriale medii și îmbunătățirea scorului SOFA la 72 de ore pot reprezenta indicatori mai sensibili ai efectului terapeutic decât mortalitatea analizată izolat. Per ansamblu, lucrarea aduce o contribuție originală relevantă prin demonstrarea faptului că suportul extracorporal poate fi utilizat nu doar pentru susținerea fiziologiei, ci și pentru modelarea evoluției biologice și clinice a bolii critice într-un mod mai personalizat și integrat.

“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

PARTICULARITIES OF EXTRACORPOREAL RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH INFECTIOUS PATHOLOGY ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT

DOCTORAL THESIS

PhD Candidate
MARIAN (BARBURA) NICOLETA–ADRIANA

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. HABIL. LĂZUREANU VOICHIȚA

T i m i ș o a r a
2 0 2 6

This doctoral thesis addresses one of the most demanding and clinically important areas of modern intensive care medicine: the management of severe sepsis and septic shock complicated by respiratory failure, kidney dysfunction, circulatory instability, and multiorgan failure. The thesis is built around the concept that sepsis is not merely an infection but a dysregulated host response capable of triggering profound endothelial injury, inflammatory amplification, metabolic dysfunction, coagulation imbalance, and progressive organ dysfunction. From the outset, the work places septic shock within the broader framework of advanced extracorporeal support, arguing that critically ill patients often require more than isolated interventions directed toward a single failing organ. The General Part establishes a rigorous theoretical basis by discussing sepsis pathobiology, acute respiratory failure and ECMO, sepsis-associated acute kidney injury and continuous renal replacement therapy, and the broader concept of integrated extracorporeal organ support. The Special Part then builds on this foundation with three original studies focused on how ECMO and haemofiltration influence inflammation, hemodynamics, and organ-failure trajectory in severe COVID-19, sepsis, and septic shock. Overall, the thesis presents a coherent translational argument that extracorporeal therapies should be interpreted as part of a personalized, multiorgan ICU strategy rather than simply as rescue devices for isolated respiratory collapse.

The first major contribution of the thesis lies in the strength and coherence of its General Part, which synthesizes contemporary understanding of sepsis as a heterogeneous syndrome characterized by immune dysregulation, endothelial injury, microcirculatory failure, and organ cross-talk. Chapter 1 explains that the clinical significance of sepsis resides not only in infection itself, but in the host’s inability to maintain physiologic homeostasis in the face of inflammatory and metabolic stress. The chapter highlights the role of immune dysfunction, glycocalyx damage, microvascular derangement, myocardial depression, and long-term post-sepsis consequences, thereby showing that sepsis cannot be reduced to a simplistic “cytokine storm” model. Chapter 2 then extends the discussion to severe respiratory failure and ARDS, emphasizing lung-protective ventilation, PEEP, prone positioning, neuromuscular blockade, and the clinical rationale for escalating to venovenous ECMO when conventional strategies are no longer safe or sufficient. Chapter 3

provides a similarly detailed overview of sepsis-associated acute kidney injury and continuous renal replacement therapy, underlining the importance of CRRT for solute control, fluid balance, acid-base management, and renal support in unstable patients. Chapter 4 integrates these ideas into the broader concept of extracorporeal organ support, arguing that ECMO, CRRT, and related adjunctive modalities must be understood as interdependent components of complex critical care physiology.

A central strength of the thesis is that it does not treat extracorporeal support as a purely mechanical or procedural intervention, but instead frames it as a biologically meaningful platform that may modify the trajectory of inflammation and organ dysfunction. This conceptual position is carried consistently throughout the thesis and is then tested empirically in the Special Part. The author repeatedly emphasizes that severe sepsis and septic shock involve simultaneous respiratory, renal, cardiovascular, immune, and coagulation disturbances, such that single-organ logic is often insufficient in the sickest ICU patients. In this context, ECMO is presented not simply as a method for oxygenating blood, and haemofiltration is not considered merely a dialysis replacement tool. Rather, these technologies are explored as integrated therapies with potential consequences for cytokine clearance, vasopressor needs, hemodynamic stabilization, and multiorgan recovery. This perspective is important because it reflects the modern movement in critical care away from static endpoint-based thinking and toward dynamic physiologic trajectory assessment. The thesis shows awareness that the value of extracorporeal support may not be fully reflected by mortality alone and may instead become apparent through changes in SOFA score, IL-6 kinetics, blood pressure, catecholamine exposure, and early organ recovery. In this sense, the thesis successfully bridges physiology, pathobiology, and clinical outcomes in a way that is both academically robust and clinically relevant.

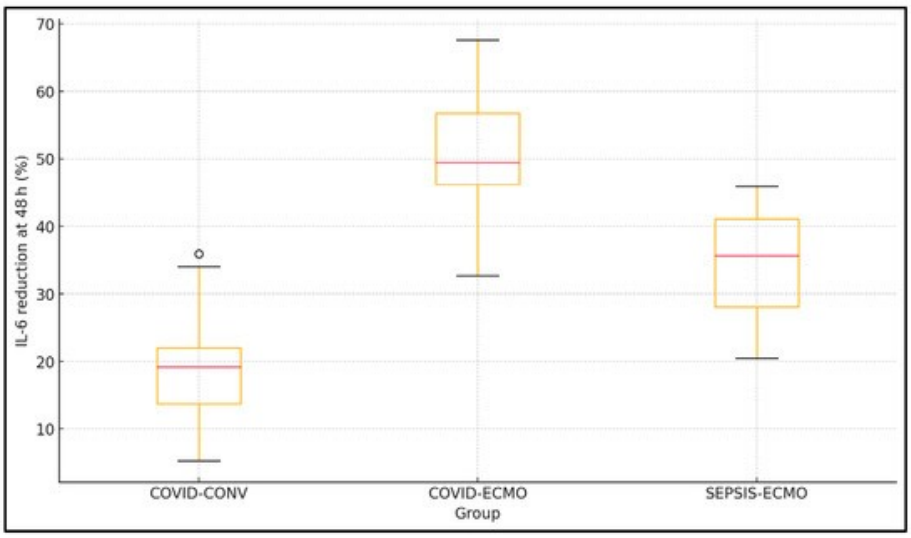


Figure 1 – Box-and-whisker plot of IL-6 percentage reduction.

Study 1 investigates whether venovenous ECMO modulates inflammatory and organ-failure trajectories differently in severe COVID-19 and non-COVID sepsis, while also comparing ECMO-supported COVID-19 patients with conventionally managed severe COVID-19 patients. This study is particularly valuable because it is not limited to crude survival analysis, but instead explores dynamic biomarker change and early organ dysfunction recovery. The results show that patients in the COVID-ECMO cohort experienced the steepest fall in IL-6, with an approximately 51.8% reduction within 48 hours, compared with a 32.4% reduction in septic ECMO patients and only an 18.7% reduction in conventionally treated COVID-19 patients. Similarly, SOFA score improved most strongly in the COVID-ECMO group, with a mean 72-hour decrease of 4.6 ± 2.2 points, followed by a 3.1 ± 2.5 point reduction in septic ECMO and a much smaller 1.4 ± 1.9 point reduction in conventional COVID care. Mean arterial pressure also rose more substantially in ECMO-treated groups, while norepinephrine requirements declined more rapidly. These findings suggest that ECMO support, particularly in severe COVID-19, was associated with sharper inflammatory marker decline, faster hemodynamic stabilization, and more favorable short-term multiorgan recovery, even though mortality at 28 and 90 days did not significantly differ across the groups.

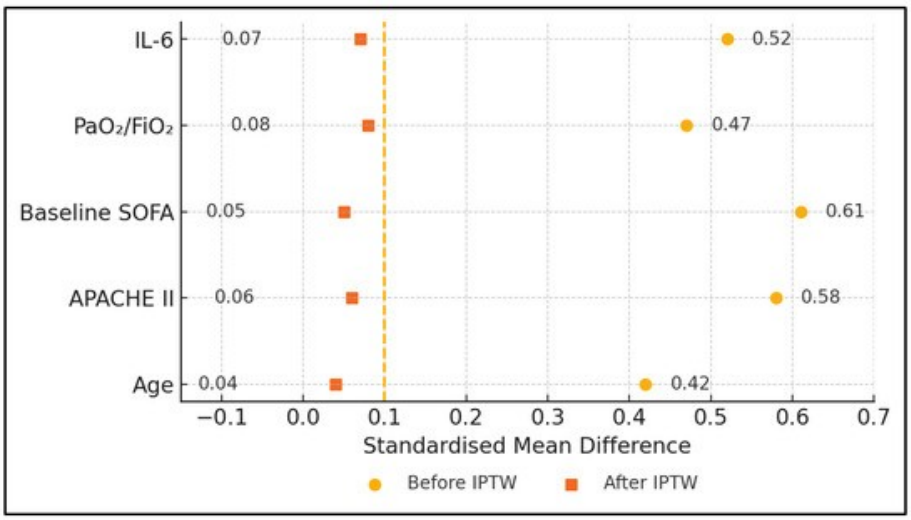


Figure 2 – Covariate balance before and after IPTW.

The broader importance of Study 1 lies in its phenotype-sensitive interpretation of extracorporeal support. Rather than assuming that all severe infectious critical illness behaves similarly, the study suggests that severe COVID-19 may represent a phenotype in which ECMO-associated inflammatory and organ-support effects are especially prominent. The author links this observation to the known vascular-inflammatory and thromboinflammatory biology of COVID-19, where endothelial dysfunction, coagulation activation, elevated ferritin, D-dimer, and interleukin-6 often remain sustained. The study argues that ECMO may reduce these burdens indirectly through ultra-protective ventilation, improved oxygenation, reduced cardiopulmonary stress, and concurrent haemofiltration, thereby producing measurable changes in biomarker trajectories. Another important finding is that higher-effluent haemofiltration within the COVID-ECMO subgroup was associated with larger IL-6 reductions and larger SOFA decreases, suggesting a possible dose-response relationship even within an already advanced extracorporeal platform. Although mortality benefit was not shown, the study contributes meaningfully by demonstrating that early inflammatory trajectory and organ-failure recovery may provide more sensitive measures of treatment effect than survival alone. It also introduces the idea that extracorporeal therapy could eventually be individualized according to inflammatory phenotype, cytokine burden, and the patient's biologic response rather than prescribed solely on the basis of respiratory mechanics.

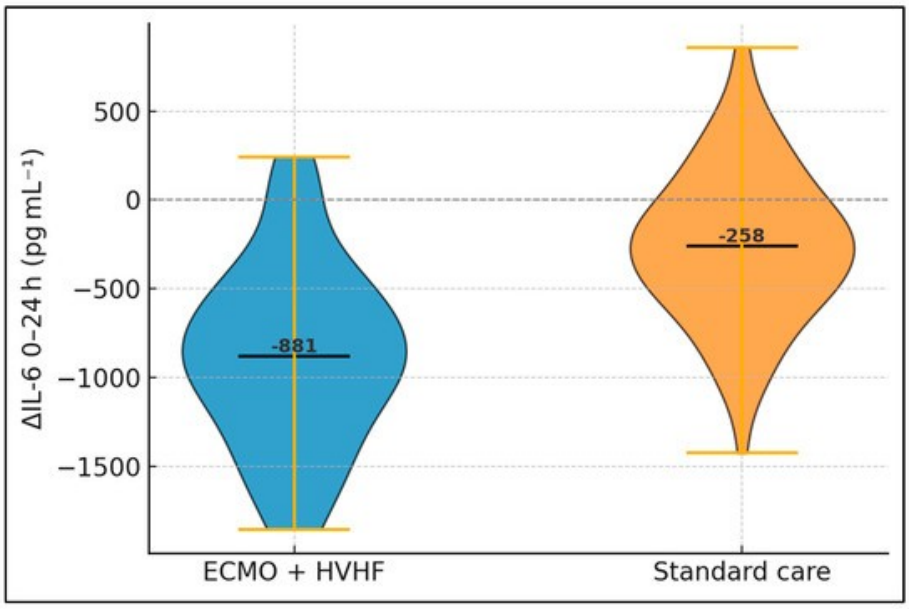


Figure 3 – Change in interleukin-6 (IL-6) concentration.

Study 2 shifts the focus specifically to adult septic shock and evaluates a bundled rescue strategy combining venovenous ECMO with continuous high-volume haemofiltration, compared with a non-ECMO, non-CRRT standard-care cohort. This analysis is one of the most clinically practical parts of the thesis because it reflects real-world implementation of an integrated extracorporeal protocol rather than a narrowly artificial experimental setup. The results are compelling in terms of early physiology. Mean arterial pressure increased by 15.5 ± 8.8 mmHg within the first 24 hours in the ECMO-HVHF cohort, compared with only 4.9 ± 7.3 mmHg in controls. Heart rate declined more strongly under extracorporeal support, and norepinephrine dose fell by 0.39 ± 0.18 µg/kg/min versus only 0.11 ± 0.16 µg/kg/min with standard treatment. The inflammatory response showed a similarly favorable pattern, with IL-6 dropping from 2067.5 ± 741.2 pg/mL to 1289.3 ± 610.6 pg/mL under ECMO-HVHF, while controls showed a much smaller decrease from 1984.2 ± 790.5 pg/mL to 1735.4 ± 730.1 pg/mL. Organ dysfunction improved accordingly, with a 72-hour SOFA reduction of 3.6 ± 2.2 points in the extracorporeal group versus 1.6 ± 2.4 points in controls. Although mortality differences did not reach statistical significance, these results demonstrate strong early biologic and hemodynamic effects.

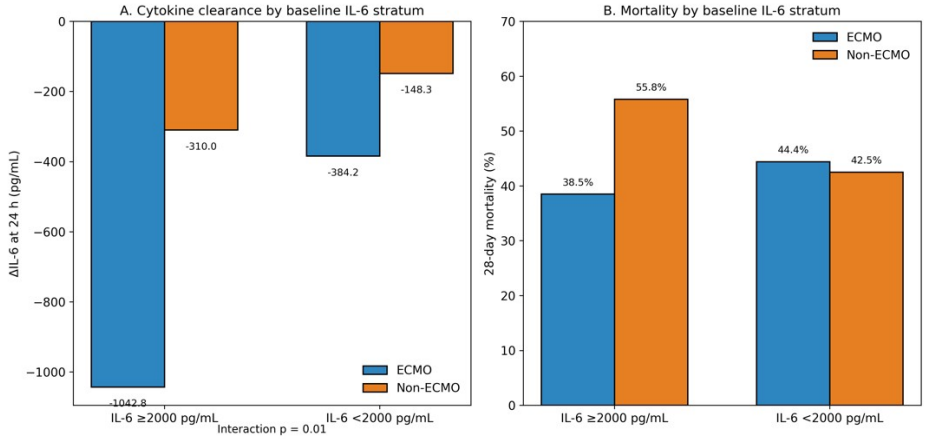


Figure 4 – Subgroup analysis by baseline IL-6 concentration.

Study 2 is especially important because it supports the thesis-wide argument that extracorporeal support can influence more than isolated respiratory function. The findings indicate that integrated ECMO and high-volume haemofiltration can reshape the early hemodynamic and inflammatory landscape of septic shock, not just maintain oxygenation or replace renal function. The fact that the SOFA improvement remained significant even when the respiratory component was excluded suggests that the benefit extended to multiple organ domains and was not merely a mathematical reflection of ECMO-mediated gas exchange support. Another notable contribution is the subgroup analysis by baseline IL-6 concentration, which suggests that patients with hyperinflammatory septic shock may derive greater benefit from the integrated extracorporeal bundle. In those with baseline IL-6 concentrations of at least 2000 pg/mL, cytokine reduction was much more pronounced and mortality numerically more favorable than in standard care. This finding aligns with the broader move toward biomarker-guided intensive care and supports the thesis' recurring emphasis on phenotype-based selection. The study therefore contributes not only practical evidence for ECMO-HVHF in septic shock, but also a conceptual framework in which inflammatory burden helps determine which patients may benefit most from extracorporeal escalation.

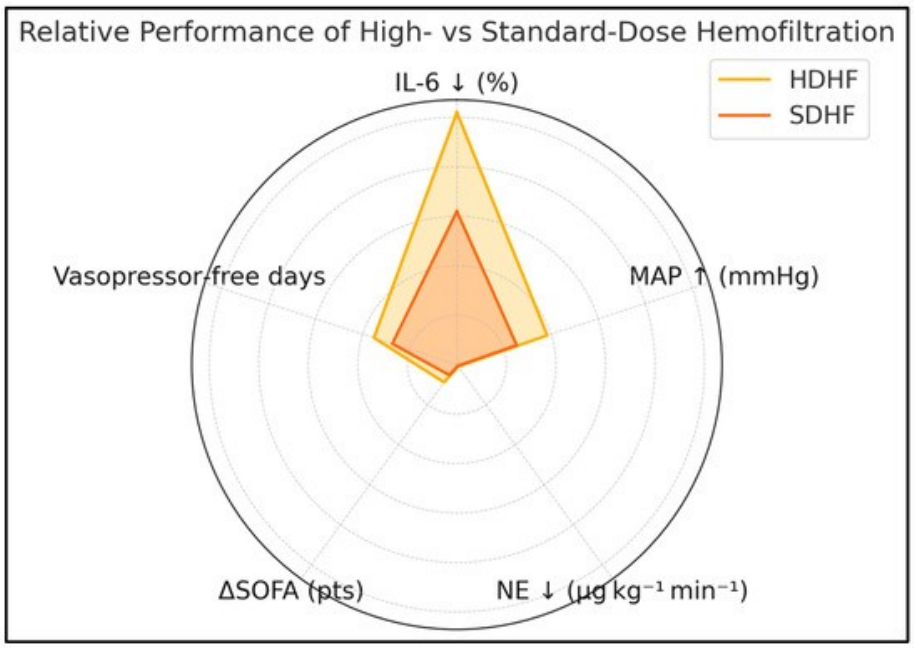


Figure 5 – Relative performance of HDHF vs. SDHF.

Study 3 further refines the thesis by moving from the question of whether integrated extracorporeal support matters to the more precise question of how haemofiltration intensity within ECMO should be prescribed. This study compares high-dose haemofiltration, defined as at least 45 mL/kg/h, with standard-dose haemofiltration at 25–35 mL/kg/h in septic-shock patients already receiving VV-ECMO. The results clearly support a dose-response pattern. Interleukin-6 decreased by 1061 ± 487 pg/mL in the high-dose group, compared with 637 ± 425 pg/mL under standard dose. Mean arterial pressure improved by 19.2 ± 8.1 mmHg in the high-dose group, compared with 12.7 ± 8.3 mmHg in the standard-dose group, and norepinephrine requirements fell more strongly under intensified treatment. Most importantly, organ dysfunction improved more substantially under high-dose therapy, with SOFA decreasing by 4.4 ± 2.1 points over 72 hours versus 2.6 ± 2.3 points with standard dosing. The dose-response was reinforced by correlation analysis, which showed that effluent dose explained around 28% of IL-6 variance and 20% of SOFA variance. These results demonstrate that effluent intensity is not a neutral technical parameter but a clinically and biologically meaningful aspect of extracorporeal management.

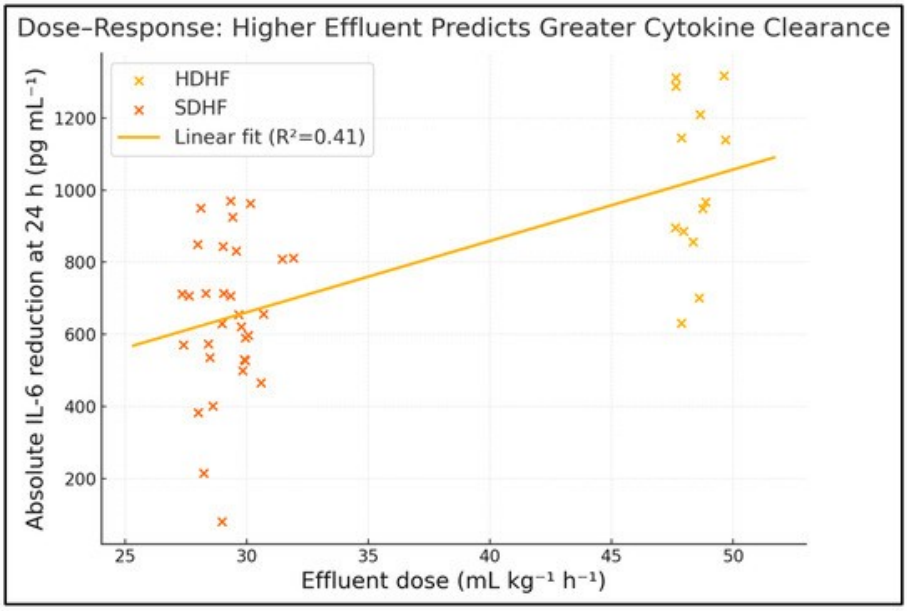


Figure 6 – Dose-responsiveness of cytokine clearance.

At the same time, Study 3 appropriately acknowledges the trade-offs associated with intensified haemofiltration. High-dose treatment resulted in shorter membrane lifespan, higher filtration fraction, and greater albumin loss, indicating that more aggressive convective clearance comes at a technical and metabolic cost. However, these penalties appeared manageable within the applied protocol, and no statistically significant increase in major bleeding was observed. This balance between efficacy and cost is one of the most mature aspects of the thesis, because it avoids simplistic conclusions that “more extracorporeal therapy is always better.” Instead, the author argues for precision extracorporeal medicine, where dose should be tailored according to inflammatory burden, hemodynamic instability, membrane performance, and patient response rather than chosen solely according to traditional renal replacement conventions. The lack of a statistically significant mortality benefit, despite numerically favorable survival under high-dose therapy, is interpreted cautiously and realistically. The thesis correctly emphasizes that the small sample size and multifactorial biology of septic-shock mortality limit any definitive conclusions regarding survival. Nonetheless, the stronger cytokine clearance, improved vasopressor-free days, and deeper SOFA recovery make a strong case that intensified haemofiltration may carry clinically relevant early benefits in selected ECMO-supported septic patients.

In its final synthesis, the thesis makes a persuasive argument that integrated extracorporeal support should be understood as a multiorgan, dynamic, and potentially biomarker-guided strategy in severe sepsis and septic shock. The combined evidence from the three studies consistently shows that ECMO and haemofiltration are associated with earlier inflammatory attenuation, faster hemodynamic stabilization, reduced vasopressor dependence, and more pronounced short-term improvement in organ dysfunction. These effects were observed across different but related phenotypes of critical illness, including severe COVID-19, non-COVID sepsis, and adult septic shock, and they appeared to intensify when haemofiltration dose was increased. Mortality remained high across all groups, generally between 36% and 49% at 28 days, reflecting the extreme severity of the included populations, and no statistically significant independent survival benefit could be proven. However, the thesis convincingly argues that short-term trajectory markers such as IL-6 decline, MAP recovery, norepinephrine reduction, and 72-hour SOFA change may be more sensitive indicators of extracorporeal treatment effect than mortality alone. As a whole, this thesis makes a relevant original contribution to the field by showing that extracorporeal support can be used not only to sustain physiology, but also to shape the biologic and clinical course of critical illness in a more personalized and integrated manner.