

Il trattamento del paziente con sepsi

Dr. Marco Pozzato – Torino

Negli ultimi anni il trattamento del paziente con sepsi ha rappresentato una sfida multidisciplinare con il coinvolgimento di nefrologi, intensivisti e infettivologi. La mortalità dei pazienti con sepsi severa o shock settico, da una analisi effettuata nel 2005 dal gruppo degli intensivisti italiani (GiViTi) è risultata essere purtroppo ancora estremamente elevata, anche in rapporto al numero di organi o apparati interessati. Questo lavoro si propone di analizzare una nuova acquisizione in materia di trattamenti sostitutivi extracorporei, la CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption). Verrà descritta l'esperienza del San Giovanni Bosco, iniziata nel 2001, che ha permesso lo sviluppo del progetto COMPACT, insieme ai colleghi della S.C. di Rianimazione, che rappresenta il primo studio randomizzato in materia di CPFA nello shock settico con e senza insufficienza renale acuta (IRA). E' indispensabile chiarire alcune definizioni per meglio inquadrare la tipologia dei pazienti sui quali sono stati effettuati i nostri trattamenti.

INFEZIONE

Presenza di microrganismi in sedi normalmente sterili, accompagnata di solito, ma non necessariamente, da una risposta infiammatoria dell'ospite (1).

SIRS (SINDROME DA RISPOSTA INFIAMMATORIA SISTEMICA)

E' una sindrome sistemica secondaria ad una risposta dell'organismo a diverse possibili cause (infezioni, ustioni estese, pancreatite acuta, politrauma, altro), clinicamente definibile dalla presenza di due o più dei seguenti parametri:

- temperatura corporea $> 38^{\circ}$ o $< 36^{\circ}$
- frequenza cardiaca > 90 /minuto
- frequenza respiratoria > 20 atti/minuto, o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- leucocitosi con leucociti $> 12.000/\text{mm}^3$ o leucopenia con < 4.000 leucociti/ mm^3 o percentuale di forme immature alla formula leucocitaria $> 10\%$ (2,3)

SEPSI

Criteri diagnostici: un'infezione documentata o sospettata ed uno dei seguenti criteri e/o segni (3).

Criteri generali

- Febbre ($T > 38.3^{\circ}\text{C}$)
- Ipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$)
- HR > 90 /min o > 2 SD sopra i valori normali per età
- Tachipnea
- Alterazioni dello stato di coscienza
- Importante edema o bilancio idrico positivo (< 20 ml/Kg nelle 24 ore)
- Iperglicemia (glicemia plasmatica > 120 mg/dl o $7,7$ mmol/L) in assenza di diabete mellito

Criteri infiammatori

- Leucocitosi ($\text{WBC} > 12000/\mu\text{L}$)
- Leucopenia ($\text{WBC} < 4000/\mu\text{L}$)
- Conta leucocitaria normale, ma con più del 10% di forme immature
- PCR plasmatici > 2 SD sopra il limite superiore del range di normalità
- Procalcitonina plasmatica > 2 SD sopra il limite normale

Criteri emodinamici

- Ipotensione arteriosa ($\text{SBP} < 90$ mmHg, $\text{MAP} < 70$ mmHg o una riduzione > 40 mmHg negli adulti o < 2 SD al di sotto dei valori normali per età)

- SvO₂ > 70%
- CI > 3,5 L/min/m²

Segni di disfunzione d'organo

- Ipossiemia arteriosa PaO₂/FiO₂ < 300
- Oliguria (diuresi < 0,5 ml/kg/h)
- Aumento della creatinina > 0,5mg/dl
- Alterazioni della coagulazione (INR > 1,5 o aPTT > 60 sec)
- Ileo (assenza di peristalsi)
- Trombocitopenia (PTL < 100000/ μL)
- Iperbilirubinemia (bilirubina totale > 4 mg/dl o 70 mmol/L)

Segni di ipoperfusione tissutale

- Aumento acido lattico (> 1 mmol/L)
- Riduzione del riempimento capillare

N.B. Un focolaio infettivo certo o probabile accompagnato da un'infezione sistemica (SIRS) è una condizione di per sé non necessariamente grave, ma ad elevato rischio di evoluzione peggiorativa se:

- l'infezione non è adeguatamente controllata (terapia dell'infezione)
- l'infezione è in una sede di per sé pericolosa (per esempio meningite)
- la risposta immunologica è inadeguata (condizioni del paziente, deficit immunologico)

SEPSI SEVERA (SEPSI CON DISFUNZIONE ORGANO)

È la sepsi che si associa a disfunzione d'organo (una o più), con segni di ipoperfusione periferica o ipotensione. Le anomalie della perfusione possono includere acidosi lattica, oliguria, alterazione acuta della coscienza, ma non sono limitate a questi segni e sintomi. (2,3).

SHOCK SETTICO

Lo shock settico è uno stato di insufficienza circolatoria acuta caratterizzato da persistente ipotensione arteriosa non spiegata da altre cause se non l'infezione. L'ipotensione è definita come una pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg (o nei bambini < 2 SD rispetto ai valori normali per età), una MAP < 60 mmHg o una riduzione della pressione arteriosa sistolica > 40 mmHg da quella basale, malgrado un adeguato riempimento volêmico, in assenza di altre cause di ipotensione (2,3).

PLASMAFILTRAZIONE E ADSORBIMENTO ASSOCIATE (CPFA).

L'insufficienza renale acuta (IRA) in corso di sepsi in unità intensiva è una delle principali cause di mortalità, soprattutto in presenza di insufficienza multiorgano (4). La patogenesi dello shock settico è il risultato dell'equilibrio tra una fase proinfiammatoria e una fase antinfiammatoria, conseguente a liberazione di citochine ad azione immunosoppressiva e attivazione della cascata coagulativa (5). La CPFA combinando un plasma-adsorbimento non selettivo su resina idrofobica (MediaSorb[®], Bellco) a un trattamento emo-filtrativo/dialitico continuo "slow" è in grado di ridurre i picchi citochinici. L'utilizzo clinico dei sorbenti non è così recente ma risale agli inizi degli anni 70, come tecnica alternativa alla diffusione e alla convezione allo scopo di detossificare il sangue, trovando come applicazione pratica l'emoperfusione. I sorbenti sintetici o naturali nel passato hanno però dimostrato una scarsa biocompatibilità che nel caso delle prime emoperfusioni si è manifestata clinicamente con brividi, febbre, rash cutanei, trombocitopenia e leucopenia. Agli inizi degli anni 80 e fino al 2000 si è assistito ad un progressivo miglioramento delle performance dei materiali con aumento della selettività e della affinità ma soprattutto della biocompatibilità e della capacità di ridurre al minimo la perdita di ormoni, proteine e farmaci con richiesta minima di anticoagulanti. I sorbenti si presentano sotto forma di granuli, sfere o piccoli cilindri con

diametri variabili da pochi μm a circa 1 cm con superfici variabili da 300 a 1200 m^2/g e possono essere definiti in base alle dimensioni dei pori come macropori (50 nm), mesopori (2-50 nm), micropori (<2 nm). Si possono creare in questo modo geometrie differenti al fine di rendere l'adsorbimento da parzialmente a molto selettivo. Sono stati trattati pazienti con insufficienza epatica con rimozione di bilirubina, ammonio, aminoacidi aromatici e veleni, pazienti intossicati da metalli pesanti o farmaci quali i barbiturici. L'utilizzo si è esteso infine al trattamento dell'insufficienza renale cronica, fino al più recente impiego in pazienti affetti da sepsi grave con o senza insufficienza renale acuta (6-7). La CPFA è un sistema integrato di emofiltrazione continua (CVVH) che utilizza un emofiltro (DIAPES-HF m^2 1.20, sterilizzato a raggi γ) costituito da membrana ad elevata biocompatibilità in Polietere-sulfone (Diapes[®], Bellco, Mirandola, Italia) un plasmafiltro (MICROPES[®] m^2 0.45, sterilizzato a raggi γ) costituito da membrana ad elevata biocompatibilità in Polietere-sulfone, e una cartuccia sorbente contenente 70 gr di resina stirenica ad alta biocompatibilità (superficie m^2/g 700 con diametro interno dei pori di 30 nm, sterilizzata a calore umido) in grado di adsorbire l' α 2-macroglobulina che rappresenta il carrier plasmatico delle citochine. Sono stati effettuati numerosi studi preliminari che hanno dimostrato l'efficacia della CPFA nel rimuovere citochine e fattori attivati del complemento (8) e nel ripristinare la stabilità emodinamica del paziente settico con riduzione della necessità di amine vasoattive e miglioramento della perfusione del microcircolo tessutale (9). Scopo del lavoro presentato dal nostro gruppo al Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia nel 2005 è stata la valutazione dell'efficacia della metodica nel risolvere sia l'IRA, sia lo stato settico dei pazienti, valutando la risposta bioumorale ed emodinamica, la sopravvivenza e la eventuale progressione verso la ESRD (10). Dal 1/6/2001 al 31/12/2004 sono stati trattati con CPFA 28 pazienti, 3 dei quali deceduti entro 48 ore dalla diagnosi di sepsi. Sono stati analizzati i dati dei 25 rimanenti, 16 maschi e 9 femmine (età media 54.9 ± 16.3 anni), tutti in ventilazione meccanica, quadro clinico di shock settico e disfunzione multiorgano (MODS 2.0 ± 1.0) e 11 con IRA. Tutti i pazienti erano a diuresi conservata (media 114.5 ± 55.4 ml/h). I parametri emodinamici sono stati monitorizzati con la metodica Pulsion PiCCO[®]. In CPFA-CVVH sono stati trattati 18 pazienti, in CPFA-CVVHD 7 pazienti, con volume di plasmafiltrato 30-40 ml/min e Q_b 150-180 ml/min (frazione di filtrazione 20-22%). Sono stati effettuati 203 trattamenti (media 8.12 ± 2.42 a paziente) della durata media di 8.43 ± 1.37 ore. Interruzione prematura del trattamento (rispetto alle 10 ore previste) nel 25% delle sedute per svariati motivi: coagulazione del circuito, incremento delle pressioni nel plasmafiltro/cartuccia, esami-interventi chirurgici urgenti. Anticoagulazione con eparina sodica alla dose media di 800 ± 290 U/h. Gli score APACHE II e SAPS II pre trattamento medi erano di 23 ± 5 e 42 ± 13.3 rispettivamente. L'utilizzo di noradrenalina medio ad inizio osservazione è risultato elevato 0.27 ± 0.23 g/kg/min. Lo score APACHE II post trattamenti medio è risultato essere 13.0 ± 4.1 . Miglioramenti statisticamente significativi (Wilcoxon test) sono stati dimostrati analizzando le differenze pre/post trattamento riguardo a MAP (77.3 ± 13.1 vs 83.7 ± 15.8 mmHg, $p < 0.0001$), Indice Cardiaco (4.2 ± 1.0 vs 3.68 ± 1.06 L/ m^2 /min, $p < 0.0001$), Resistenze Vascolari Sistemiche Indicizzate (1310 ± 470 vs 1636 ± 573 dynes \times sec/ cm^5 ; $p < 0.0001$), rapporto PaO₂/FIO₂ (207.5 ± 85.3 vs 244.5 ± 81.9 , $p < 0.0001$), PCR (28.3 ± 7.6 vs 6.6 ± 3.8 mg/l, $p < 0.0001$), noradrenalina (0.069 ± 0.076 vs 0.060 ± 0.076 g/kg/min, $p < 0.01$), dopamina (4.1 ± 7.2 vs 3.6 ± 6.7 g/kg/min, $p < 0.01$), dopo una media di 8.1 ± 2.4 sedute consecutive. La sopravvivenza è stata dell'88% al 28° giorno e del 60% al 90° giorno. Quindici pazienti sono sopravvissuti e sono stati dimessi dalla terapia intensiva, dopo una media di 32.9 ± 19.3 giorni (range 9-93). Il recupero della funzionalità renale è stato del 96%, una evoluzione verso la ESRD in un solo pazienti con anamnesi di IRC moderata-severa. La casistica è stata implementata ulteriormente negli anni successivi con trattamento di nuovi casi di shock settico con e senza IRA. Vengono quindi presentati i dati complessivi aggiornati a fine 2006. Sono stati trattati 48 pazienti, 33 maschi e 15 femmine (età media 59.5 ± 16.6 anni), con caratteristiche cliniche di gravità sovrapponibile a quella dei pazienti analizzati nel lavoro presentato alla SIN nel 2005. La sopravvivenza complessiva di tutti i pazienti dal 2001 ad oggi risulta essere del 77.1% al 28° giorno e del 60.4% al 90° giorno, che, confrontata con la casistica dello studio fatto dal GiViTI nel 2005 riferita alla mortalità per shock settico in Terapia Intensiva o in Ospedale, risulta estremamente soddisfacente e incoraggiante a proseguire nell'utilizzo di tale metodica- Risulta inoltre superiore a quella pubblicata nello studio XIGRIS relativo all'utilizzo di Proteina C attivata in pazienti con shock settico, che risulta essere del 42% a 28 giorni. Questi risultati hanno fatto da base di lavoro per progettare lo studio

COMPACT, trial randomizzato in doppio cieco versus trattamento standard dello shock settico, registrato e consultabile sul sito ClinicalTrials.gov (Protocol Registration Receipt 2006-05-31). In conclusione i dati hanno evidenziato un ruolo promettente della CPFA nel migliorare l'emodinamica, correggere la vasoparalisi e risolvere l'IRA nei quadri di sepsi grave. Il monitoraggio emodinamico con il sistema PiCCO® è risultato importante nel valutare la risposta al trattamento. La percentuale di sopravvivenza ed il recupero funzionale renale dei pazienti sono risultati di sicuro rilievo, tali da consentire lo sviluppo del primo trial randomizzato sulla CPFA versus terapie convenzionali, superando tutte le richieste del nostro comitato etico ospedaliero.

Bibliografia

1. Calandra T et al. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1538-1548.
2. Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Med Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
3. Levy MM et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256.
4. Adrie C, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. *Intens Care Med* 2000; 26: 364-375
5. Ronco C, Bellomo R, Lonneman G. Sepsis – Theory and therapies. *N Engl J Med* 2003 Apr 17; 348 (16): 1600-2
6. La Greca G, Brendolan A, Ghezzi PM, et al: The concept of sorbents in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 303-308
7. Tetta C, Bellomo R, Brendolan A, et al: Use of adsorptive mechanisms in continuous renal replacement therapies in the critically ill. *Kidney Int* 1999; 56 suppl: S15-S19
8. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1458-1464
9. Ronco C, Brendolan A, Lonneman G, et al. A randomized cross-over study on coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002.
10. Pozzato M, Vallero A, Forneris G, et al. Il trattamento della sepsi mediante plasmafiltrazione e adsorbimento associato (CPFA). Esperienza di un singolo centro. *Giorn It Nefrol* 2005; 22 S-32: S36
11. COMPACT - Efficacia and sicurezza della CPFA (plasmafiltrazione associata ad adsorbimento) nello shock settico in Terapia Intensiva. ClinicalTrials.gov (Protocol Registration Receipt 2006-05-31)