

HIGHLIGHTS from the 38th Vicenza Course on AKI & CRRT

Endotoxic Shock e COVID-19

Durante il 38° International Vicenza Course on AKI e CRRT organizzato dal Prof. Ronco svoltosi in modalità virtuale dal 2 al 6 novembre 2020, sono stati presentati nuovi dati ed interessanti aspetti scientifico-clinici in merito a endotossinemia, shock endotossico, le loro implicazioni nei pazienti COVID-19 e il ruolo di emoperfusione con Polimixina B. Inoltre, sono stati illustrati aspetti e possibili nuovi approcci in merito all'AKI di base settica.

È noto che i pazienti ricoverati in terapia intensiva per lunghi periodi sono più inclini a sviluppare sovra-infezioni. In particolare le infezioni batteriche da Gram-negativi e / o la traslocazione diretta dalla mucosa intestinale, possono condurre alla circolazione sistemica di endotossina (endotossinemia).

I dati presentati confermano una forte incidenza di livelli elevati di endotossina anche nei pazienti COVID-19 ospedalizzati in terapia intensiva, con il coinvolgimento di cross-talk tra intestino e polmone (gut-lung axis), che contribuisce alla risposta disregolata dell'ospite che può condurre a insufficienza multiorgano.

I risultati presentati chiariscono il razionale e il timing di utilizzo della terapia di emoperfusione con Polimixina B nei pazienti con shock endotossico, inclusi quelli con infezioni di base polmonare, come nel caso di COVID-19.

Le diverse sessioni scientifiche hanno fornito risposte concrete alle seguenti domande:

- D1** Cosa si può affermare in merito alla terapia di Polimixina B in emoperfusione nello shock settico?
- D2** Un biomarker specifico per endotossinemia è utile per supportare una terapia specifica?
- D3** Qual è l'importanza di avere a disposizione uno studio-osservazionale di registro come EUPHAS-2 oltre agli studi RCT nel cercare di costruire l'evidenza scientifica (EBM)?
- D4** Nel registro EUPHAS-2 sono anche allo studio popolazioni specifiche di pazienti che hanno ricevuto PMX-HP?
- D5** Esiste una possibile associazione tra endotossinemia e gravità del paziente in shock settico?
- D6** Quale potrebbe essere un'indicazione di riferimento per considerare l'utilizzo di PMX-HP?
- D7** Cosa si può dire in merito alle superinfezioni e all'endotossinemia nei pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva? E qual è il possibile ruolo di PMX-HP in questi pazienti?
- D8** Quali considerazioni nell'AKI di base settica e quale può essere il ruolo di una membrana dialitica specifica?

Shock endotossico e ruolo della terapia di emoperfusione con Polimixina B

La sepsi è definita come una disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite ad un'infezione (1) mentre lo shock settico è un sottoinsieme della sepsi in cui le anomalie circolatorie e cellulari / metaboliche derivanti sono sufficientemente critiche da aumentarne significativamente la mortalità.

La risposta immunitaria gioca un ruolo importante nella progressione della sepsi e viene indotta quando i recettori dell'immunità innata (PRR) sulla superficie delle cellule immunitarie dell'ospite riconoscono i patterns molecolari associati ai patogeni (PAMPs), come l'endotossina, e i patterns molecolari associati al danno (DAMPs), rilasciati in risposta allo stress infiammatorio.

Sebbene la "tempesta citochinica" (cytokine storm) sia stata inizialmente descritta come possibile fattore di progressione dello shock settico e anche nella fisiopatologia di COVID-19, è ora molto più chiaro che la generazione delle citochine infiammatorie è conseguenza dell'attivazione delle cellule immunitarie stimulate dai PAMPs e, in aggiunta, il rilascio dei mediatori può essere differente nei diversi ospiti, anche lieve, rendendo improprio parlare sempre di "tempesta". Molto più rilevanti sono le co-infezioni e le super-infezioni presenti nei pazienti COVID-19, in particolare quelle da batteri Gram-negativi così come la presenza di prodotti batterici, come l'endotossina. Un altro fattore importante è lo sviluppo di uno stato immunodepressivo che può rendere questi pazienti più inclini alle superinfezioni.

L'endotossina è il più potente trigger della cascata settica e il principale componente della parete cellulare dei batteri Gram-negativi. Durante il progresso della sepsi, l'endotossina circolante può aumentare fino a 1.000 volte. Risulta quindi evidente considerare l'endotossina come un vero target terapeutico (2).

Toraymyxin[®], medical device per la terapia di Polimixina B in emoperfusione, combina le potenti capacità di neutralizzazione dell'endotossina da parte della Polimixina B con l'emoperfusione extracorporea. Il legame ad alta affinità dell'endotossina che riesce a condurre Polimixina B può rimuovere fino al 90%

dell'endotossina circolante dopo due trattamenti (capacità di adsorbimento del dispositivo, DAC = 64 µg o 640.000 EU).

Inoltre, sebbene la terapia di emoperfusione con Polimixina B (PMX-HP) sia stata progettata per adsorbire endotossina da sangue intero, sono stati dimostrati altri meccanismi di immunomodulazione che avvengono in corso di trattamento. Alcuni di questi sono derivanti dall'eliminazione dell'endotossina, altri derivano dall'afèresi diretta di cellule immunitarie attivate, come i monociti e i neutrofili, nonché dall'inattivazione di fattori apoptotici circolanti.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'emoperfusione con Polimixina B (PMX-HP) migliora la funzionalità d'organo e l'outcome in popolazioni specifiche di pazienti.

La Dr.ssa De Rosa ha mostrato la sua recente esperienza clinica presso l'unità di terapia intensiva dell'ospedale San Bortolo di Vicenza, su pazienti in shock endotossico non responsivi trattati con PMX-HP.

È stato applicato il cosiddetto approccio "the golden hour of Polymyxin B hemoperfusion" descritto in una recente pubblicazione, che dimostra come la neutralizzazione delle endotossine mediante la terapia PMX-HP può migliorare il quadro clinico (principalmente emodinamico) tipicamente osservato durante lo shock endotossico.

I dati presentati si riferiscono ad un gruppo di pazienti (n = 20) con un valore SAPS II mediano di 71,5 [52-77,5] pre-trattamento. In seguito a PMX-HP, è stato riscontrato un miglioramento significativo nella necessità di vasopressori, nella pressione arteriosa media (MAP), SOFA score e nei livelli sierici dei lattati con un'incidenza di mortalità in terapia intensiva ed ospedaliera rispettivamente del 30% e 35%. Inoltre è stata rilevata una riduzione dei livelli di attività endotossinica nel tempo.

Da notare che, il 40% di questi pazienti riscontrava un focus infettivo principale di origine polmonare.

Inoltre sono stati presentati dati specifici su n=5 pazienti affetti da COVID-19 ricoverati in terapia intensiva con sintomi di shock endotossico, con principalmente livelli di attività endotossinica EA > 0,6 e SAPS II score medio di 68.

In seguito a trattamento con PMX-HP si è verificato un miglioramento complessivo in termini di MAP, SOFA score, dei livelli sierici dei lattati, del fabbisogno di vasopressori ed una ridotta mortalità, rispetto a quella predetta.

È stata inoltre riscontrata una riduzione dei livelli di attività endotossinica nel tempo.

Endotossinemia e COVID-19

È rilevante l'endotossinemia nei pazienti COVID-19?

Dr. Yamane, George Washington University - Washington DC, ha riportato la sua esperienza clinica in merito alla prevalenza e all'importanza dell'endotossinemia nei pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva.

Lo studio ha incluso n = 63 pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva. In tutti i pazienti è stato misurato il livello di attività endotossinica (EA).

In condizioni basali, 9,5% dei pazienti riscontrava livello basso di EA (<0,4), 19% EA intermedio (0,4-0,59) e 69,8% della popolazione livelli elevati di EA (> 0,6). Nonostante l'elevata percentuale di pazienti con alto livello di EA, solo in una piccola percentuale di pazienti è stata confermata un'infezione batterica.

Il livello di attività endotossinica elevato era associato ad un maggior presenza di danno renale acuto (AKI) e ad una conseguente necessità di terapia sostitutiva renale (RRT).

Dr. Mallipattu, Stony Brook University - New York, ha condiviso la sua esperienza in merito al monitoraggio dell'endotossinemia nei pazienti COVID-19.

Nel suo studio considerando n = 32 pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva ai quali è stata misurata l'attività endotossinica in condizioni basali, livelli elevati di endotossinemia (EA) sono stati riscontrati con elevata prevalenza (44%), con maggior numero di episodi di AKI, una maggiore necessità di RRT ed una peggiore prognosi.

In conclusione, la risposta alla domanda iniziale è:

SÌ, l'endotossinemia può essere rilevante nei pazienti COVID-19.

Registro EUPHAS 2 - Un'immagine della "real clinical practice"

EUPHAS-2 è uno studio osservazionale (registro web-based) sull'utilizzo della terapia di emoperfusione con Polimixina B (PMX-HP) nei pazienti settici (3). Il registro è stato istituito nel 2010 e ha tracciato ad oggi dati su oltre 600 pazienti trattati con PMX-HP.

Il Dr. Cutuli dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico Gemelli - Roma, Segretario Scientifico e Data Manager di EUPHAS-2 in primis ha esposto rationale di utilizzo di PMX-HP, della sua esperienza clinica, presentando poi dati emersi dal registro.

Ha illustrato i dati relativi alla fase 1 del registro EUPHAS-2, riguardanti n = 357 pazienti trattati con PMX-HP, dove è stato riscontrato un miglioramento significativo di Inotropic Score (IS), dei livelli sierici di lattati e SOFA score.

Successivamente ha esposto dati recenti in merito a sottogruppo specifico di pazienti con shock endotossico (n = 29) trattati con PMX-HP, che hanno ricevuto un monitoraggio dei livelli di attività endotossinica nel tempo.

SAPS II score all'ammissione riscontrato di 66 (52-78) con un livello di attività endotossinica mediano di 0,75 (0,63-0,82) in condizioni basali. La MAP è aumentata in modo significativo e il Vasopressor Inotropic Score (VIS) si è ridotto rapidamente in modo significativo. SOFA, RIFLE e Lung Injury Score sono

migliorati in modo significativo. Con i livelli di attività endotossinica che hanno mostrato un trend di riduzione nel tempo.

Sono stati presentati poi i dati relativi a n = 12 pazienti critici affetti da COVID-19 e trattati con PMX-HP.

Questi pazienti presentavano un livello mediano di attività endotossinica (EA) di 0,78 (0,70-0,92) in condizioni basali.

I dati mostrano poi una riduzione del livello di attività endotossinica (EA) nel tempo con una correlazione significativa tra i livelli di EA identificati in condizioni basali e valore di SOFA score.

AKI Settica – Il ruolo della membrana dialitica

Nel contesto di AKI e di AKI settica, una crescente evidenza clinica indica l'attivazione del sistema del complemento come importante fattore che contribuisce alla sua patogenesi (4). Gli effetti a breve termine dell'attivazione del sistema del complemento includono la promozione dello stato infiammatorio e dei processi coagulativi (5).

Il Prof. Cantaluppi e il Prof. Castellano hanno entrambi presentato i risultati di una recente ricerca condotta con studio collaborativo volto ad identificare nuovi meccanismi patogenetici in un modello suino di AKI indotto da LPS (6).

I risultati hanno mostrato che Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) con membrana in Polimetilmetacrilato (PMMA), contrariamente alla membrana in Polisulfone (PS), ha portato al recupero della funzionalità renale negli animali con AKI di base settica.

Tale risultato ha portato ad una riduzione del fabbisogno di catecolamine. Rispetto a dialisi in PS, PMMA-CRRT ha ridotto l'infiltrazione di cellule infiammatorie nel parenchima renale, il processo di fibrosi renale acuta ed la formazione di trombi glomerulari.

PMMA-CRRT ha significativamente ridotto l'attivazione sistemica del complemento, attenuando l'attivazione sia della via classica sia di quella alternativa. Ha inoltre contribuito a diminuire i livelli sierici di LBP e sCD40 negli animali con AKI settica. I

ricercatori hanno studiato ulteriormente come questo effetto fosse mediato ed hanno scoperto che PMMA-CRRT riduce i depositi di PTX3.

Il profilo di espressione genica dell'intero genoma delle PBMCs suine ha mostrato che LPS attivava i leucociti circolanti, contrariamente a quanto accadeva nel gruppo PMMA-CRRT, dove si è riscontrata una evidente riduzione.

I risultati presentati hanno implicazioni anche per i pazienti COVID-19 con sviluppo di AKI. È ormai noto che COVID-19 in fase acuta può essere associato ad una risposta disregolata dell'ospite data dall'infezione, proprio come accade nella sepsi, con un importante coinvolgimento del sistema del complemento.

References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-10.
2. Opal SM, Gluck T. Endotoxin as a drug target. *Critical care medicine*. 2003;31(1 Suppl):S57-64.
3. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, et al. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):77.
4. Franzin R, Stasi A, Fiorentino M, Stallone G, Cantaluppi V, Gesualdo L, et al. Inflammation and Complement System: A Link Between Acute Kidney Injury and Chronic Graft Damage. *Frontiers in immunology*. 2020;11:734.
5. Poppelaars F, Faria B, Gaya da Costa M, Franssen CFM, van Son WJ, Berger SP, et al. The Complement System in Dialysis: A Forgotten Story? *Frontiers in immunology*. 2018;9:71.
6. Castellano G, Stasi A, Divella C, Franzin R, Sallustio F, Claudia C, et al. PMMA-based continuous adsorptive hemofiltration abrogated complement activation and tubular senescence-associated secretory phenotype (SASP) in LPS-induced AKI. *ASN; San Diego 2018*. p. SA-PO580.

The sessions are available on the Youtube channel
www.youtube.com/user/VicenzaNephroCourses

38th Vicenza Course on AKI & CRRT

ABSTRACTS AT A GLANCE

The use of Polymyxin B Hemoperfusion for COVID-19 Patients with endotoxic shock

S. De Rosa, M. De Cal, V. Danzi, G. Golino, G. Pierbellini, C. Ronco

Polymyxin B hemoperfusion therapy and extracorporeal CO₂ removal in a patient with COVID-19: a case report

L. Monastra, A. Perrella, R. Garzia, F. Fraganza

Polymyxin B hemoperfusion in septic patients with acute myeloblastic and premyelocytic leukemia

L. De Simone, K. Valentini, F. Maceri, S. Cidin, E. Benedetti, V. Del Pellegrino and A. M. Paladini