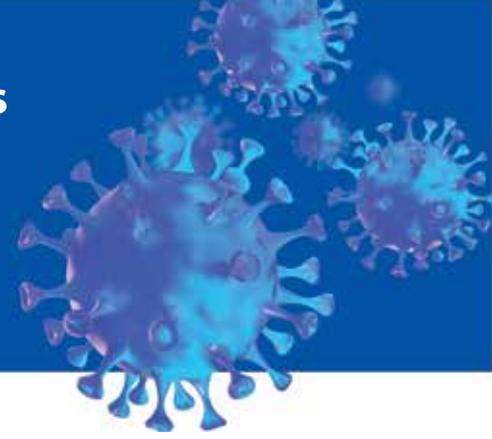


# Endotoxemia in critically ill COVID-19 patients from pathophysiology to advanced targeted complementary therapies



**I pazienti critici affetti da COVID-19 presentano una risposta disregolata dell'ospite ad un'infezione che può essere causata sia dall'insulto infettivo primario virale SARS-CoV-2 ma anche da possibili superinfezioni batteriche che si possono sviluppare [1]. È dimostrato come la disbiosi intestinale durante COVID-19 sia associata a un aumento del rischio di batteriemia e traslocazione di prodotti batterici [2].**

**La fisiopatologia fornisce un razionale per l'applicazione di Polymyxin B hemoperfusion come terapia addizionale per la gestione dei pazienti critici COVID-19 in presenza di una condizione di shock endotossico non responsivo. In questo documento analizziamo la recente letteratura in merito alla fisiopatologia di COVID-19 e alla possibile applicazione di Polymyxin B hemoperfusion Therapy (PMX-HP) per la gestione di pazienti critici affetti da COVID-19 con shock endotossico non responsivi.**

## COVID-19 e superinfezioni

I pazienti critici affetti da COVID-19 presentano una risposta disregolata dell'ospite ad un'infezione che può essere causata sia dall'insulto infettivo primario virale SARS-CoV-2 ma anche da possibili co-infezioni batteriche che si possono sviluppare (superinfezioni). Questo può portare a uno stato di shock settico con importanti percentuali di fatalità [1]. Le infezioni secondarie batteriche, causate frequentemente da batteri Gram-negativi (GN), così come alti livelli di endotossina circolanti, sono spesso identificati in questi pazienti. È mostrato come la disbiosi intestinale durante COVID-19 sia associata a un aumento del rischio di batteriemia e traslocazione di prodotti batterici [2-4]. Il danno endoteliale e la perdita della sua funzionalità di barriera comportano l'ingresso in circolo dei batteri e dei loro prodotti, contribuendo significativamente al processo fisiopatologico di COVID-19 [5]. È noto come alcuni pazienti sviluppino anche sintomatologia gastrointestinale, in aggiunta ai più comuni sintomi come febbre e sintomi respiratori [6, 7].

Al contrario del pensiero comune che identifica COVID-19 come un processo patologico caratterizzato da un'indotta presenza di "cytokine storm", i dati emersi dalle diverse pubblicazioni mostrano chiaramente come COVID-19 sia caratterizzato piuttosto da una "cytokine drizzle" (letteralmente "una pioggerellina"), con livelli medi di citochine pro-infiammatorie significativamente minori rispetto a quelli identificati in altri pazienti critici ricoverati in terapia intensiva [8-10].

## Endotossinemia nei pazienti COVID-19 critici

Il paziente critico con COVID-19 è spesso immunodepresso e soggetto a infezioni batteriche sovrapposte (superinfezioni) anche acquisite in corso di ricovero.

I dati mostrano come l'associazione di superinfezione nel paziente critico COVID-19 sia associata ad un peggiore esito [1]. Un recente studio pubblicato su Science [11] ha rivelato

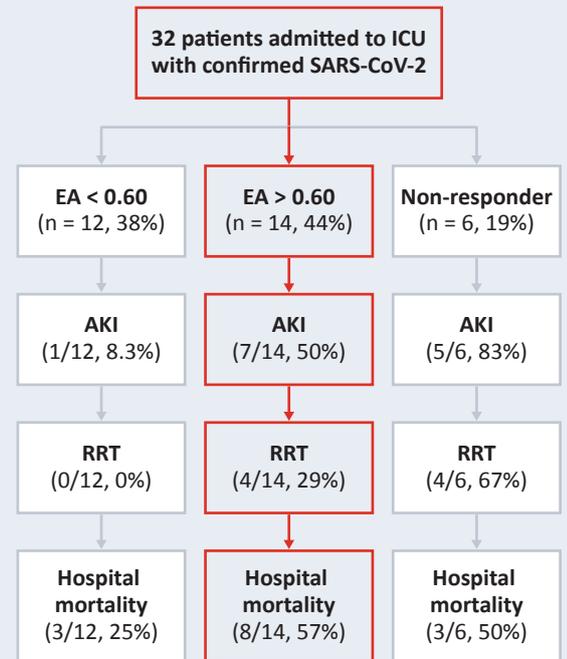
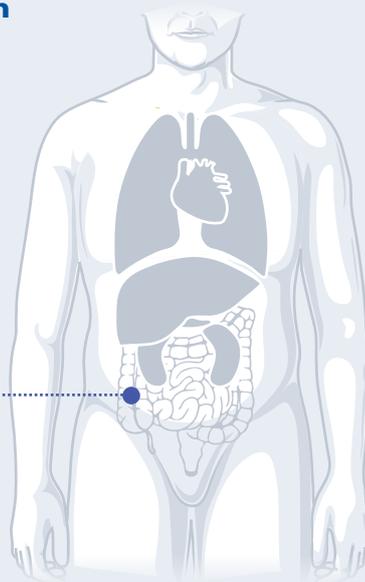
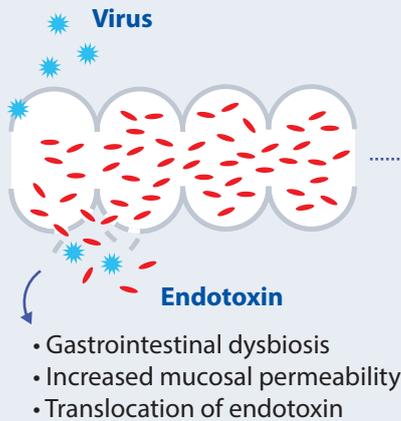
che i pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva hanno livelli significativamente più alti di DNA batterico e di endotossina circolanti. Questo è correlato con un incremento dei livelli dei mediatori dell'infiammazione. Tali risultati suggeriscono che l'aumento dei mediatori dell'infiammazione è causato dalla presenza di batteri e dei loro prodotti batterici nei polmoni e/o in altri tessuti e organi [11].

Khan et al hanno valutato i livelli di attività dell'endotossina (EA) in 32 pazienti critici con polmonite da COVID-19 [5]. Un significativo gruppo di pazienti ha mostrato livelli di EA intermedi (0,40-0,59) (10/32, 31%) o elevati ( $\geq 0,60$ ) (14/32, 44%) mentre alcuni si manifestavano come *Non-Responders* (bassa risposta dei neutrofili) (6/32, 19%). La presenza di batteri GN veniva identificata solamente in 2/32 (6%) dei pazienti. I pazienti con alti livelli di EA ( $\geq 0,60$ ) hanno mostrato una più alta incidenza di Acute Kidney Injury (AKI) e una più alta necessità di Renal Replacement Therapy (RRT).

In uno studio che ha valutato 19 pazienti con polmonite COVID-19 [12], i campioni di sangue sono stati analizzati per l'attività dell'endotossina (EA), per (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucano (BG) e per il sequenziamento del gene 16S rRNA, identificando il batterioma circolante [8]. Il BG sierico è un marker di disfunzione della barriera intestinale. Dei 19 pazienti, 14 erano ricoverati in terapia intensiva, 10 pazienti ricevevano ventilazione meccanica, 8 pazienti (42%) avevano livelli di EA elevati ( $\geq 0,60$ ) e circa la metà dei pazienti aveva alti livelli di BG nel siero, che tendevano ad essere più alti durante la malattia. Sebbene solo 1 paziente avesse un'emocoltura positiva, 18 dei 19 pazienti erano positivi all'amplificazione del gene 16S rRNA. I batteri Gram-negativi erano quelli più abbondantemente presenti.

Questo studio osservazionale mostra come alti livelli di attività dell'endotossina e di DNA batterico vengono riscontrati spesso nel sangue dei pazienti con polmonite da COVID-19, indicando che la perdita della funzione di barriera epiteliale contribuisce significativamente alla patogenesi di COVID-19.

**Gut dysbiosis during COVID-19 is associated with increased risk for bacteremia and translocation of microbial products (mainly endotoxin)**



Association between endotoxin activity level and AKI, RRT and hospital mortality in critically ill COVID-19 patients.

Adapted from Khan et al. [5].

**Esperienza clinica con terapia di Polymyxin B hemoperfusion nei pazienti COVID-19 con shock endotossico.**

Nell'ultimo anno e mezzo, diversi articoli disponibili in letteratura mostrano il potenziale di Polymyxin B Hemoperfusion come terapia complementare nella gestione dei pazienti critici COVID-19 non responsivi. Riassumiamo qui di seguito i lavori più significativi.

**Polymyxin B hemoperfusion in COVID-19 Patients with endotoxic shock: the EUPHAS II registry [13]**

De Rosa S. et al. 2020. *Artif Organs*

Lo studio ha incluso 12 pazienti malati critici (61,5 anni [54,8-68], n=3 (25%) donne) con infezione SARS-CoV-2 confermata da analisi molecolare (RT-PCR), ricoverati in terapia intensiva tra febbraio e maggio 2020, in 3 ospedali italiani e 1 spagnolo, e che erano affetti da shock settico a causa di infezione secondaria da Gram-negativi - endotossinemia e che hanno ricevuto trattamento PMX-HP.

SAPS II mediano all'ammissione è stato di 57,5 [52,8-75,1] mentre APACHE II 23,0 [21,5-26,3].

Lo shock settico (uso di vasopressori e livelli di lattati nel sangue > 2mmol/l) è stato diagnosticato in 9 pazienti (75%), batteri Gram-negativi sono stati identificati nella maggior parte delle colture microbiologiche (n=17, 65%), seguiti da batteri Gram-positivi in (n=4, 15%), funghi (n=3, 12%) e nessuna crescita (n= 2, 8%), mentre il livello mediano dei livelli di Attività Endotossinica

(EA) è stato 0,78 [0,70-0,92].

Il punteggio SOFA è migliorato progressivamente nelle 120 ore successive a trattamento di PMX-HP (punteggio SOFA mediano [IQR] a T0 di 14 [12-15] e di 10 [6-11] a T120, p = 0,001,) ed è stato associato alla riduzione mediana dei livelli di attività dell'endotossina (EA) da 0,78 [0,70-0,92] a T0 a 0,60 [0,44-0,72] a T120 (p = 0,245).

Inoltre, è stata osservata una correlazione diretta tra la riduzione del punteggio SOFA e la tendenza di livello di EA nel tempo.

Il Lung Injury Score (LIS) è diminuito da 2,88 [2,5-3,31] a T0 a 2,5 [1,5-2,67] a T120 (p = 0,02), e i marcatori di shock settico nello stesso periodo sono migliorati con Vasopressor Dependency Index (VDI) da 28.6 [24,4-39,5] a T0 a 0 [0-4,23] a T120, (p < 0,001) e i lattati da 3,4 [2,33-4,3] a T0 a 1,6 [1-2] a T120, (p < 0,001). 9 su 12 pazienti (75%) hanno richiesto la CRRT a causa di AKI.

**In questa serie di pazienti critici COVID-19 con shock endotossico, la terapia di Polymyxin B hemoperfusion è stata associata al recupero della funzione d'organo, al miglioramento dei marcatori emodinamici e di shock e alla riduzione dei livelli di EA nel tempo.**

**Non sono state osservate complicazioni legate a PMX-HP.**

## Polymyxin B hemoperfusion therapy and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in a patient with COVID-19: A case report [14]

Monastra L. et al. 2021. *Case Reports International*

Un uomo di 54 anni con obesità e ipertensione in anamnesi ha sviluppato febbre, tosse e diarrea e si è presentato al pronto soccorso con febbre e grave insufficienza respiratoria. Il paziente astenico e dispnoico è stato immediatamente intubato e trasferito in terapia intensiva.

È stata quindi avviata la gestione di cure intensive, compresa la ventilazione meccanica e i vasopressori.

Intanto, il tampone molecolare per infezione da SARS-CoV-2 risultava positivo.

Contestualmente veniva intrapresa somministrazione di Tocilizumab e della terapia antibiotica. Le emocolture sono risultate positive per un'infezione da batterio Gram-negativo multiresistente (*Acinetobacter Baumannii*). Si sospettava quindi uno shock endotossico (EA = 0,92 EU) e sono stati eseguiti 2 trattamenti con PMX-HP. Dopo due sessioni le condizioni cliniche del paziente miglioravano, con livelli di EA, procalcitonina, PCR e IL-6 in diminuzione. Anche i parametri emodinamici sono migliorati con un aumento della pressione arteriosa media (MAP) e la conseguente sospensione di noradrenalina. Tuttavia, una settimana dopo le condizioni del paziente ripeggioravano. Poiché il paziente era divenuto ipercapnico, al fine di facilitare una strategia di ventilazione ultra-protettiva, veniva avviato un trattamento di rimozione extracorporea di CO<sub>2</sub> (LF-ECCO<sub>2</sub>R), mantenuta per 6 giorni con conseguente miglioramento dei livelli di PaCO<sub>2</sub> e equilibrio acido-base con stabilizzazione del pH.

Il paziente, dopo ricovero in terapia intensiva per 113 giorni, è stato poi dimesso verso struttura di riabilitazione.

## Tocilizumab and PMX-DHP have efficacy for severe COVID-19 pneumonia [15]

Shinomiya S. et al. 2021. *SAGE Open Med Case Rep*

Uomo di 52 anni si è presentato con febbre e dispnea e conseguente diagnosi di polmonite da COVID-19 sulla base di un test PCR. La ventilazione meccanica e la somministrazione di favipiravir sono state avviate per via dell'insufficienza respiratoria. Tuttavia, l'assunzione del favipiravir è stata interrotta a causa della disfunzione epatica. Di conseguenza, è stato somministrato tocilizumab, e sono stati eseguiti emodiafiltrazione continua e PMX-HP per l'insufficienza renale acuta. La proteina C-reattiva è diminuita da 44 a 3,52 mg/dl, e lo stato respiratorio del paziente è migliorato nel tempo, permettendo di ritirare la ventilazione meccanica.

## Polymyxin B haemoperfusion treatment for respiratory failure and hyperferritinaemia due to COVID-19 [16]

Ishiwari M. et al. 2021. *Respirol Case Rep*

Ad un uomo di 69 anni con una storia di diabete di tipo 2 e ipertensione è stato diagnosticato il COVID-19. Presentava iperferritinemia e insufficienza respiratoria. Nonostante l'iniziale somministrazione di favipiravir, corticosteroidi ad alte dosi e ceftriaxone, la sua insufficienza respiratoria è progredita e i livelli di ferritina nel siero sono aumentati. Dopo la terapia con PMX-HP, si è assistiti ad un miglioramento dei parametri respiratori e dell'iperferritinemia.

## Riferimenti

1. Grasselli, G., et al., Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*, 2021. 160(2): p. 454-465.
2. Venzon, M., et al., Gut microbiome dysbiosis during COVID-19 is associated with increased risk for bacteremia and microbial translocation. *Res Sq*, 2021.
3. Giacobbe, D.R., et al., Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*, 2020. 50(10): p. e13319.
4. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin Infect Dis*, 2020. 71(10): p. 2736-2743.
5. Khan, S., et al., Endotoxemia in Critically Ill Patients with COVID-19. *Blood Purif*, 2021: p. 1-7.
6. Gu, J., B. Han, and J. Wang, COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*, 2020. 158(6): p. 1518-1519.
7. Lin, L., et al., Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*, 2020. 69(6): p. 997-1001.
8. Stolarski, A.E., et al., Cytokine Drizzle-The Rationale for Abandoning "Cytokine Storm". *Shock*, 2021. 56(5): p. 667-672.
9. Sinha, P., M.A. Matthay, and C.S. Calfee, Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*, 2020. 180(9): p. 1152-1154.
10. Leisman, D.E., et al., Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*, 2020.
11. Arunachalam, P.S., et al., Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*, 2020. 369(6508): p. 1210-1220.
12. Sirivongrangson, P., et al., Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *medRxiv*, 2020: p. 2020.05.29.20109785.
13. De Rosa, S., et al., Polymyxin B hemoperfusion in COVID-19 Patients with endotoxic shock: Case Series from EUPHAS II registry. *Artif Organs*, 2020.
14. Monastra, L., et al., Polymyxin B hemoperfusion therapy and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in a patient with COVID-19: A case report. *Case Reports International*, 2021. 10:100093Z06ML2021.
15. Shinomiya, S., et al., Tocilizumab and PMX-DHP have efficacy for severe COVID-19 pneumonia. *SAGE Open Med Case Rep*, 2021. 9: p. 2050313x21991063.
16. Ishiwari, M., et al., Polymyxin B haemoperfusion treatment for respiratory failure and hyperferritinaemia due to COVID-19. *Respirol Case Rep*, 2020. 8(9): p. e00679.

## Take home messages

- I pazienti critici COVID-19 presentano una risposta disregolata dell'ospite ad un'infezione
- Frequentemente oltre alla infezione primaria virale vi è sviluppo di superinfezione, tipicamente batterica
- La disbiosi intestinale ne è la principale causa comportando batteriemia (frequentemente batteri Gram-negativi) e traslocazione di prodotti batterici (endotossina)
- L'endotossinemia è comune nei pazienti critici COVID-19 e correla con una prognosi peggiore del paziente
- Polymyxin B hemoperfusion può essere utilizzata come terapia complementare nei pazienti critici COVID-19 con shock endotossico
- I dati pubblicati mostrano che Polymyxin B hemoperfusion in questi pazienti porta a un miglioramento dell'emodinamica, ad una ripresa della funzionalità d'organo e a una riduzione dei livelli di EA, Lattati, PCT e PCR

Recent symposia available on-demand:

## VICENZA COURSE 2021 - available on Youtube



### ENDOTOXIC SHOCK: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO ADVANCED TARGETED SOLUTIONS

Chairpersons: J. Kellum (Pittsburgh) and C. Ronco (Vicenza)

#### Gut dysbiosis and endotoxin organ-cross-talk: from endotoxemia to endotoxic shock

J. Kellum (Pittsburgh)

#### Endotoxic Shock: clinical management and role of Polymyxin B Hemoperfusion

S. De Rosa (Vicenza)

Watch here



## ESICM LIVES 2021 - available on-demand



### ENDOTOXIC SHOCK: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO TARGETED COMPLEMENTARY THERAPIES

Chairperson: R. Ferrer (Barcelona)

#### Gut Dysbiosis and Endotoxemia in Sepsis and COVID-19: Pathophysiology First

R. Ferrer (Barcelona)

#### Endotoxic Shock and Polymyxin B Hemoperfusion: a Rational Clinical Approach

S. De Rosa (Vicenza)

#### Septic AKI and role of Dialysis Membrane: New Frontiers in Immunology

G. Castellano (Milano)

Sign up here

