

COUPLED PLASMA FILTRATION ADSORPTION (CPFA) VERSUS EMOFILTRAZIONE CONTINUA CON REGIME INTERMITTENTE DI ALTI VOLUMI (pHVHF) NEL TRATTAMENTO DELLO SHOCK SETTICO: UNO STUDIO PILOTA

P. Lentini¹, D. Cruz¹, F. Nalesso¹, M. de Cal¹, I. Bobek¹, F. Garzotto¹, M. Zanella¹, A. Brendolan¹, P. Piccini², C. Ronco¹

¹Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Bortolo, Vicenza

²Dipartimento di Terapia Intensiva, Ospedale San Bortolo, Vicenza

A pilot study comparing pulse high volume hemofiltration (pHVHF) and coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in septic shock patients

High-volume hemofiltration (HVHF) and coupled plasma filtration adsorption (CPFA) have shown potential to improve the treatment of sepsis in animals, but there have been no studies comparing these two treatments in humans. Our aim was to compare the hemodynamic effects of HVHF and CPFA in septic shock patients with acute kidney injury (AKI) undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT).

We performed a cross-over study enrolling patients with septic shock and AKI who were receiving CRRT. Patients were treated with pulse HVHF and continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) on day 1 and CPFA and CVVH on day 2 or vice versa. HVHF was performed for 8-10 hours with a replacement fluid rate of 85 mL/kg/h. CPFA was performed for 8-10 hours with a plasma flow rate of 15%. CVVH was performed for the rest of the day with a replacement fluid rate of 35 mL/kg/h. The primary endpoints were changes in mean arterial pressure, vasopressor requirement (expressed as vasopressor score, VS), and noradrenaline dose after pulse HVHF and CPFA. The two treatments were compared using nonparametric tests.

We enrolled 8 patients (median age 70.5 years, SOFA 12.5, SAPS II 69.5). There was a trend towards a reduction in VS with HVHF and CPFA (HVHF $p=0.13$, CPFA $p<0.05$). There was no significant difference between the two treatments in terms of percentage change in VS score ($p=0.22$).

The data from this pilot study provide no evidence for a difference in hemodynamic effects between pulse HVHF and CPFA in patients with septic shock already receiving CRRT. A larger sample size is needed to adequately explore this issue. (*G Ital Nefrol* 2009; 26: 695-703)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

CPFA,
CRRT,
pHVHF,
Sepsic Shock,
Vasopressor
Score

PAROLE CHIAVE:

CPFA,
CRRT,
pHVHF,
Shock settico,
Vasopressor
Score

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Lentini
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e
Trapianto
Ospedale San Bortolo
Via Rodolfi, 37
36100 Vicenza
e-mail: paolo.lentini@yahoo.it

INTRODUZIONE

La sepsi è un processo estremamente complesso che coinvolge l'infiammazione, la cascata coagulativa, il complemento, la produzione di fattori pro- e anti-infiammatori, i fattori di adesione cellulare nonché

l'espressione di diversi polimorfismi genici (1, 2).

Rappresenta attualmente la terza causa di morte in Terapia Intensiva (UTI) ed è gravata da un'elevata mortalità che varia dal 17 al 68% (3).

Le definizioni di SIRS (*Systemic Inflammatory Respon-*

se Syndrome), sepsi e shock settico sono state recentemente oggetto di revisione da parte dell'*International Sepsis Definition Conference of American College of Chest Physicians* (ACCP) (4).

L'incidenza di insufficienza renale acuta (*Acute Renal Failure*, ARF) nel paziente con sepsi varia dal 9 al 40% in diversi studi clinici.

L'evoluzione della sepsi in shock settico comporta un'aumentata prevalenza di ARF: 19% nella sepsi, 23% nella sepsi severa, 51% nei pazienti con shock settico.

Il coinvolgimento renale, inoltre, provoca un sostanziale aumento della mortalità, specie nel paziente che necessita di trattamento renale sostitutivo continuo (*Continuous Renal Replacement Therapies*, CRRT) (5).

Studi condotti su animali da esperimento hanno recentemente chiarito il ruolo dei diversi fattori coinvolti nello sviluppo della sepsi quali il comportamento dell'ossido nitrico e dello stress ossidativo, l'apoptosi (6, 7), e il ruolo di diverse citochine (8).

Gli antigeni HLA-DR sono delle proteine glicosilate solubili espresse sulla membrana cellulare delle APC (*Presenting Antigen Cells*) e quindi anche nei monociti-macrociti: la ridotta espressione degli antigeni HLA-DR sulla superficie dei monociti è responsabile della loro anergia all'insulto infiammatorio-infettivo ed è soprattutto associata ad una ridotta sopravvivenza (9); un ripristino della loro funzionalità sembra auspicabile per contrastare la sepsi (10).

Diversi studi mettono in risalto il ruolo dello stress ossidativo, sia nella ARF che nella sepsi come conseguenza diretta del danno cellulare. Gli *Advanced Oxidation Protein Products* (AOPP) sono attualmente considerati in letteratura come uno dei marker più sensibili e precoci di stress ossidativo (11).

Questo crea un interessante scenario nello sviluppo e nell'attuazione di un intervento terapeutico nella sepsi, che per essere considerato un "*Gold Standard*" dovrebbe rimuovere i mediatori responsabili, limitarne gli effetti tossici sistemici e ripristinare i sistemi di difesa dell'ospite (12).

I diversi tentativi farmacologici proposti nell'inattivazione di singoli mediatori della sepsi quali l'uso di anticorpi monoclonali anti-endotossina (*Chess Study*), anticorpi monoclonali anti-TNF- α (NORASEPT, INTERSEPT e NORASEPT II) hanno, almeno per adesso dato risultati controversi o addirittura scoraggianti.

Le tecniche di sostituzione renale continue (*Continuous Renal Replacement Therapies*, CRRT) come l'Emofiltrazione Venovenosa Continua (*Continuous venous-venous hemofiltration*, CVVH) migliorano la funzione cardio-polmonare nei pazienti settici indipendentemente dal loro bilancio idrico (13, 14): questi effetti positivi diventano ancora più significativi qualora il trattamento venga effettuato ad "alti

volumi" (Emofiltrazione ad alti volumi *High Volume Hemofiltration*, HVHF), utilizzando cioè, una quota di liquido di reinfusione superiore a 45 mL/kg/h, che comporta una più elevata rimozione di mediatori solubili (15, 16).

A causa di limitazioni fisiche, tecniche e di carattere economico-gestionale (la cinetica dei soluti, l'adsorbimento sulla membrana, la coagulazione dell'emofiltro, la disponibilità del personale, i costi elevati) è spesso poco proponibile eseguire un trattamento ad alti volumi per 24 ore: l'Emofiltrazione continua con regime intermittente di Alti Volumi (*pulse High Volume Hemofiltration*, pHVHF) rappresenta per questa ragione l'ideale compromesso tra un trattamento ad "alti volumi" ed una CVVH convenzionale: consiste nella combinazione di HVHF per 8-10 ore seguita da 16-14 ore di CVVH (17).

Contestualmente sono emerse nel trattamento della sepsi strategie alternative all'aumento della convezione, quali l'utilizzo di membrane ad elevato cut-off (*Super High-Flux Dialysis*) (18), la rimozione diretta in emoperfusionazione dell'agente esogeno (Polimixina B) (19), l'uso di bioreattori con cellule tubulari umane (RAD) (20) nonché l'utilizzo di tecniche miste in grado di combinare emofiltrazione, plasmafiltrazione ed adsorbimento (*Coupled Plasma Filtration Adsorption*, CPFA) (21-23).

La CPFA combina un plasma-adsorbimento non selettivo su resina idrofobica ad un trattamento emofiltrativo/dialitico continuo "slow" (24, 25).

Numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia sia nel rimuovere citochine e fattori attivanti il complemento, che nel ripristinare gli indici di funzionalità emodinamica del paziente settico.

La pHVHF e la CPFA hanno mostrato entrambe di poter apportare notevoli vantaggi nel trattamento della sepsi sia in modelli animali che nell'uomo, ma non vi sono attualmente studi che paragonano queste due metodiche: scopo del nostro studio è stato comparare gli effetti della pHVHF con quelli della CPFA nel paziente con shock settico e Insufficienza Renale Acuta (definita come *Acute Kidney Injury*, AKI) già in terapia renale sostitutiva continua con CVVH in UTI.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il reparto di Rianimazione dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, dove è stato sottoposto al vaglio del comitato Etico e da questo ha ottenuto formale approvazione.

Disegno dello studio

È stato eseguito uno studio monocentrico, prospettico, randomizzato in crossover: 8 pazienti con diagno-

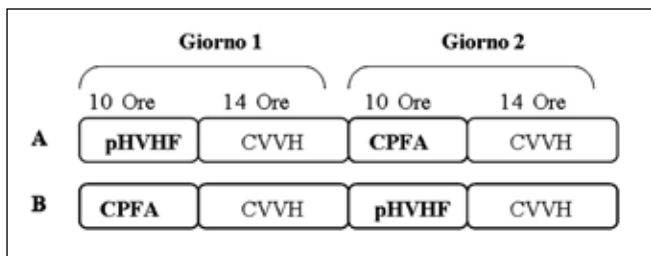


Fig. 1 - Disegno dello Studio.

si di shock settico e AKI, già in trattamento sostitutivo renale continuo con CVVH, sono stati casualmente immessi in uno dei 2 gruppi di trattamento (Fig. 1).

Un gruppo (A) è stato sottoposto a pHVHF nelle prime 10 ore del primo giorno, seguito da CVVH nelle restanti 14 ore. Durante il secondo giorno è stata eseguita nello stesso gruppo la CPFA nelle prime 10 ore e CVVH per le altre 14 ore; nel secondo gruppo (B) i pazienti hanno invece eseguito CPFA seguita da CVVH il primo giorno e pHVHF seguita da CVVH il secondo giorno.

Dati paziente

Il primo giorno dell'arruolamento nello studio sono stati raccolti i dati riguardanti età, sesso, peso corporeo, data d'ingresso, il motivo di ricovero e i principali scores prognostici.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), *Simplify Acute Physiology Score* (SAPS) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) sono stati calcolati prima dell'inizio del primo trattamento.

Lo score SOFA è stato calcolato anche all'inizio e alla fine di ogni trattamento.

La presenza di sepsi e shock settico è stata definita secondo i criteri di Bone (4).

La presenza e la gravità del danno renale (AKI) è stata definita secondo lo score RIFLE (26).

Sono stati raccolti parametri clinici ed emodinamici quali la temperatura corporea, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, la pressione arteriosa media (MAP), la pressione venosa centrale (PVC), il rapporto PaO₂/FiO₂ e il dosaggio dei vasopressori, e parametri ematochimici e metabolici, quali Urea, Creatinina, Bilirubina, elettroliti, lattati, PH, HCO₃, Anion Gap, emoglobina, ematocrito, eritrociti, leucociti, piastrine, INR e aPTT, oltre a campioni ematici per monitorare la percentuale di monociti che esprimevano gli antigeni HLA-DR (HLA-DR+) e lo stress ossidativo, inteso come concentrazione di AOPP; i campioni ematici sono stati prelevati da vena periferica o dal circuito all'inizio, a metà e al termine di entrambi i trattamenti.

Criteri di inclusione sono stati la presenza di shock settico con necessità di trattamento renale sostitutivo,

la necessità di ventilazione meccanica e la presenza di almeno una disfunzione d'organo a livello cardiovascolare (ipotensione con pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o riduzione della pressione arteriosa sistolica >40 mmHg rispetto ai valori di partenza, non responsiva alla somministrazione di cristalloidi o colloidi e che necessita della somministrazione farmaci vasoattivi), renale (RIFLE score) e polmonare (ipossiemia refrattaria alla ventilazione meccanica, intesa come rapporto PaO₂/FiO₂ <250 mmHg).

Criteri d'esclusione sono stati l'età inferiore a 18 anni o superiore a 85, pazienti di sesso femminile con test di gravidanza positivo, storia documentata di ipersensibilità all'eparina o alla circolazione extracorporea, leucopenia (conta leucocitaria <500 cellule/mm³) o trombocitopenia (piastrine <30,000 cellule/mm³), APACHE II score >40 all'ingresso nello studio (non al momento del ricovero in UTI), presenza di sindrome da immunodeficienza acquisita e anamnesi positiva per trapianto d'organo nei 12 mesi precedenti l'ingresso in rianimazione.

Endpoints

Come *endpoints principali* sono stati considerati l'aumento della pressione arteriosa media (MAP), la riduzione della dose di noradrenalina, la riduzione nel fabbisogno di vasopressori (espresso come **Vasopressor Score**, VS: $VS = [(dose\ di\ dopamina \times 1) + [dose\ di\ dobutamina \times 1] + [dose\ di\ adrenalina \times 100] + [dose\ di\ noradrenalina \times 100] + [dose\ di\ fenilefrina \times 100]$ (le dosi intese in mcg/kg/h) (27), la riduzione dei valori di creatininemia, l'aumento del rapporto PaO₂/FiO₂ e l'aumento del SOFA score dopo entrambi i trattamenti.

Come *endpoints secondari* sono stati valutati l'aumento della percentuale di monociti HLA-DR+ e la riduzione dello stress ossidativo (AOPP) al termine dei trattamenti.

Analisi statistica

Il test di Shapiro-Wilk è stato usato per testare la distribuzione delle variabili continue prese in esame.

Le variabili continue sono indicate in Tabella come mediana e *range* interquartile, le variabili categoriche come punteggio e percentuale.

Abbiamo utilizzato test non parametrici (*Wilcoxon Signed Rank Test*) per paragonare le variabili cliniche ed ematochimiche tra l'inizio e la fine di ogni trattamento e per vagliare le differenze tra i due trattamenti. Il valore del test è stato considerato significativo per valori di p<0.05.

I risultati sono stati analizzati utilizzando il software S.P.S.S. (Vers. 16).

Modalità di esecuzione dei trattamenti dialitici

L'accesso vascolare è stato ottenuto tramite il posizionamento di un catetere a doppio lume di diametro di 13.5-FG (Niagara, Bard, Ontario, Canada).

CVVH-pHVHF

La CVVH è stata utilizzata durante i periodi di *wash-out* e interrotta almeno 1 ora prima dell'inizio di ogni seduta di CPFA o di HVHF.

È stato utilizzato un flusso ematico (Qb) compreso tra 150-220 mL/min secondo i valori di ultrafiltrazione impostata, in modo da ottenere una frazione di filtrazione (FF) <20%.

La quantità di soluzione di reinfusione (Qr) utilizzata è stata di 35 mL/kg/h, con una quota del 30% infusa in pre-diluizione.

La pHVHF è stata eseguita utilizzando una quantità di soluzione di reinfusione (Qr) di 85 mL/kg/h con una quota del 30% infusa in pre-diluizione.

Il flusso ematico (Qb) utilizzato compreso tra 250-300 mL/min.

Entrambe le metodiche sono state eseguite utilizzando una soluzione di reinfusione *standard* a base di bicarbonato.

Per entrambi i trattamenti sono stati utilizzati i monitor PRISMAFLEX® (Hospal, Lyon, France) e MULTIFILTRATE Fresenius® (Bad Homburg, Germany); come dializzatori si sono utilizzate membrane sintetiche AV 1000 S Fresenius® (Polysulfone, PS 1.8 m²) o HF 1400 Hospal® (Poliariletersulfone PAES, 1.4 m²).

L'ultrafiltrazione oraria è stata eseguita secondo le esigenze cliniche, così come il tipo e la quantità di anticoagulante.

CPFA

La CPFA è stata eseguita per 8-10 ore utilizzando il monitor LYNDA® (Bellco, Mirandola, Italy), un emofiltro costituito da una membrana ad elevata biocompatibilità in polietere-sulfone, di superficie 1.20 m², sterilizzato con raggi gamma (DIAPES-HF® Bellco, Mirandola, Italy), un plasmafiltro 0.45 m², sterilizzato con raggi gamma, costituito da membrana ad elevata biocompatibilità in polietere-sulfone (MICROPES® Bellco, Mirandola, Italy) e una cartuccia sorbente contenente 70 g di resina stirenica (stirene divinil-benzene) ad alta biocompatibilità, con una superficie 700 m²/g con diametro interno dei pori di 30 nanometri, sterilizzata a calore umido (MediaSorb®, Bellco, Mirandola, Italy).

I valori di flusso ematico erano compresi tra 200 e 250 mL/min, la quantità di soluzione di reinfusione utilizzata 35 mL/kg/h.

Il valore di flusso plasmatico (Qp) era del 15% rispetto al flusso ematico prescritto.

HLA-DR

Per identificare i monociti che esprimevano gli antigeni HLA-DR sulla superficie cellulare (HLA-DR+) si è utilizzata l'immunofluorescenza adoperando come reagente un anticorpo monoclonale (antiCD-14 MAb-FITC-coniugato); si è valutata anche la loro *Mean Fluorescence Intensity* (MFI) cioè l'intensità media in fluorescenza dei monociti che esprimono l'antigene HLA-DR.

Entrambe sono state misurate tramite citometria a flusso.

Stress ossidativo

È stato valutato dosando nel plasma gli *Advanced Oxidation Protein Products* (AOPP) con spettrofotometria a 340 nm e la loro concentrazione è stata espressa in nmol/L di equivalenti di cloramina T.

RISULTATI

In questo studio sono stati arruolati 8 pazienti.

Cinque pazienti erano di sesso maschile, 3 di sesso femminile, età media 70.5 aa (Tab. I).

Le patologie, cause di ricovero in Terapia Intensiva, erano eterogenee quali emergenze ed urgenze chirurgiche, interventi chirurgici in elezione ed emergenze mediche; tutti i pazienti erano in ventilazione meccanica e hanno ricevuto l'adeguata terapia antimicrobica e di supporto per il loro *status*.

Gli interventi di chirurgia addominale sono stati causa di sepsi in 4 pazienti.

La quantità di soluzione di reinfusione (Qr) in pHVHF è stata di 84.5 (79.4-87.7) mL/kg/h.

Il flusso plasmatico (Qp) in CPFA è stato del 32.5 mL/min (Tabb. II e III).

L'accesso vascolare utilizzato è stato un catetere estemporaneo a doppio lume in vena femorale (7 pazienti) o catetere estemporaneo a doppio lume in vena giugulare interna destra (1 paziente).

Nove trattamenti (6 in pHVHF, 3 in CPFA) sono stati eseguiti senza nessun anticoagulante, a causa del grave sanguinamento in atto.

Durante 5 trattamenti si è dovuto sostituire il circuito a causa della coagulazione della cartuccia o dell'emofiltro (4 CPFA 1 pHVHF).

Nessuno dei trattamenti ha comportato eventi avversi quali la riduzione delle cellule ematiche, alterazioni del profilo coagulativo, dell'equilibrio acido-base o turbe dell'equilibrio idroelettrolitico.

La pHVHF e la CPFA comportano entrambe un au-

TABELLA I - CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI ARRUOLATI

N.	Genere	Età	APACHE II	SAPS II	SOFA	Giorni in UTI*	Giorni in CVVH**	RIFLE #	Patogeno
1	F	71	25	65	10	7	2	F	Ps. Aerug
2	M	75	27	69	13	9	1	R	Candida A.
3	M	70	23	73	12	13	1	R	Staph. Aureus
4	F	77	18	42	13	41	2	R	E. Coli
5	M	60	26	84	13	15	1	R	Ps. Aerug
6	M	60	23	80	12	41	2	I	E. Coli
7	M	74	38	72	10	36	1	F	Clost. Dif
8	F	72	13	67	8	12	3	F	Ps. Aerug.
	5M/3F	71.5	24	70.5	12	14	1.4		
	(67.5-74.25)	(21.8-26.3)	(66.5-74.8)	(10-13)	(11.3-37.3)	(1-2)			

*Giorni di ricovero in rianimazione; **Giorni di CVVH prima del reclutamento nello studio; #RIFLE score: R: Risk, I: Injury, F: Failure, L: Loss, E: ESRD.

Le variabili sono espresse in Mediana e Quartili

TABELLA II - CARATTERISTICHE DEI TRATTAMENTI: pHVHF

N.	Peso (kg)	Qb (mL/min)	Qr (mL/kg/h)	Uf (mL/h)	Tempo (h)
1	51.4	250	116.73	50	8.5
2	80	250	93.75	100	10
3	88	260	79.54	100	9.5
4	76	260	78.94	100	5
5	70	300	85.71	130	10
6	70	300	85.71	150	10
7	80	270	75	100	10
8	72	250	83.3	100	10
	74 (70-80)	267.5 (250-277.5)	84.5 (79.4-87.7)	100 (100-107.5)	10 (9.3-10)

Qb: Flusso Sanguineo; Qr: Flusso liquido di reinfusione; Uf: volume di ultrafiltrazione oraria.

Le variabili sono espresse in Mediana e Quartili (25-75)

TABELLA III - CARATTERISTICHE DEI TRATTAMENTI: CPFA

N.	Peso (kg)	Qb (mL/min)	Qr (mL/kg/h)	Qp (mL/min)*	Uf (mL/h)	Tempo (h)
1	51.4	250	58.36	37.5	100	6.5
2	80	220	18.75	33	100	8.5
3	88	200	17.04	30	100	10
4	76	200	26.31	30	75	6
5	70	220	28.33	33	100	7.71
6	70	200	28.57	30	250	7
7	80	250	25	37.5	0	10
8	72	220	24.30	33	100	6
	74 (70-80)	220 (200-235)	25.7 (22.9-28.4)	32.5 (30-33)	103.5 (87.5-100)	7.4 (6.4-8.9)

Qb: Flusso Sanguineo; Qr: Flusso liquido di reinfusione; Qp: Flusso plasma; Uf: volume di ultrafiltrazione oraria;

*Qp= 15% del Qb

Le variabili sono espresse in Mediana e Quartili (25-75)

TABELLA IV - RISULTATI DELLE VARIABILI PRESE IN ESAME

	Pre-pHVHF	Post-pHVHF	p	Pre-CPFA	Post-CPFA	p	pHVHF vs CPFA p
MAP (mmHg)	75 (67.5-81.75)	86.5 (67.2-98.2)	0.88	75 (71-79.5)	72 (63-82.1)	0.73	0.29
PaO2/FiO2	197 (183.6-240.6)	230 (186.7-292.6)	0.48	198.6 (178.9-335.3)	231.5 (166.1-263.8)	0.07	0.08
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0.2 (0-0.5)	0.07 (0-0.4)	0.13	0.07 (0-0.04)	0.03 (0-0.3)	0.06	0.18
Vasopressor Score (VS)	30.9 (11.4-68)	15 (10-53.8)	0.13	12 (7.5-56.6)	8.3 (3.3-47.3)	0.04	0.22
SOFA Score	12.5 (10-13)	11 (9-11.5)	0.60	10 (8.5-12.5)	10 (10-11)	0.66	0.68
Creatinina (mg/dL)	1.9 (1.2-1.5)	1.2 (0.8-1.5)	0.01	1.4 (0.9-1.7)	1.4 (0.9-1.6)	0.86	0.01
Urea(mg/dL)	88.5 (83.7-106.5)	54 (44.7-57.2)	0.01	54 (50.2-74.3)	36.7 (36.1-37.2)	0.86	0.01
Lattati (mmol/L)	2.5 (2.2-4)	2 (1.8-2.2)	0.33	2 (1.6-2.2)	2 (1.9-2)	0.27	0.44
HLA-DR+ (%)	41.5 (34.6-54.5)	50.2 (38.3-56)	0.45	43.2 (36.3-65.8)	34.8 (31.9-64.7)	0.63	0.09
AOPP (nmol/L)	199.9 (106.2-293.5)	234 (193.1-342.5)	0.08	164 (139-243.8)	142 (118.4-193.3)	0.09	0.06

Pre-pHVHF: Prima del trattamento di pHVHF; Post-pHVHF: dopo il trattamento di pHVHF; Pre CPFA: Prima del trattamento di CPFA; Post CPFA: Dopo il trattamento di CPFA; pHVHF vs CPFA: Confronto tra i due trattamenti.

Le variabili sono espresse in Mediana e Quartili (25-75). p significativo se < 0.05.

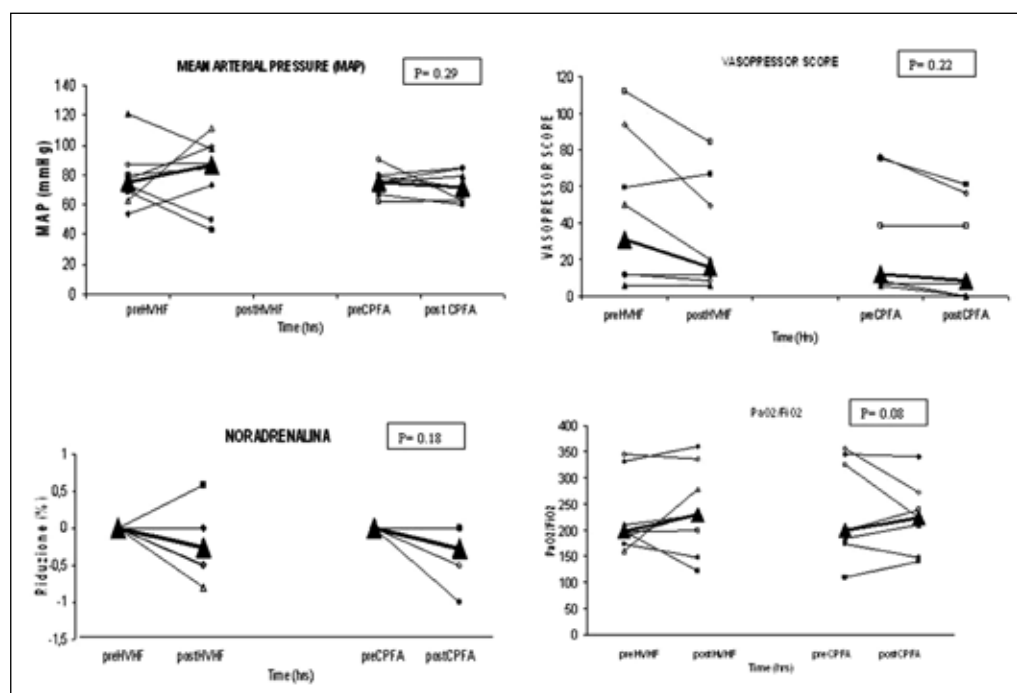


Fig. 2 - MAP, Vasopressor Score (VS), Dose di Noradrenalina e rapporto PaO2/FiO2.

mento della MAP, una sensibile riduzione del numero di farmaci vasoattivi, del VS e della dose di noradrenalina (Tab. IV).

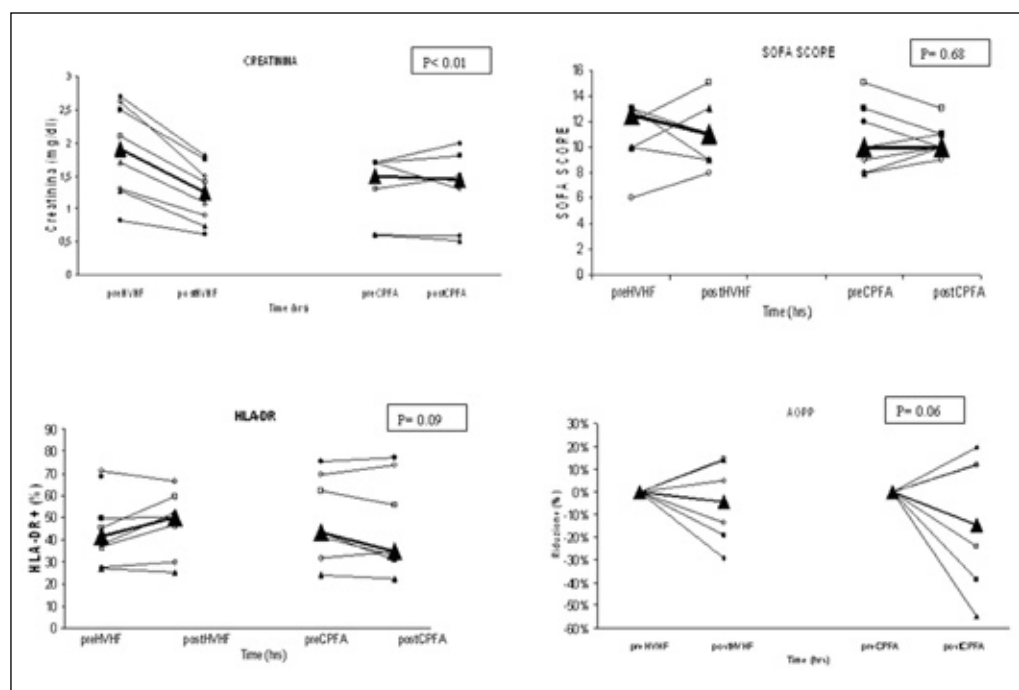
Abbiamo osservato un importante *trend* di riduzione del VS durante entrambi i trattamenti sia con pHVHF (p=0.13) che con CPFA (p=0.04, statisticamente significativo) ma questa differenza è risultata non signifi-

cata tra i due trattamenti (p=0.22 NS) (Fig. 2).

La dose di noradrenalina mostra un notevole *trend* di riduzione sia dopo pHVHF (p=0.13) che dopo CPFA (p=0.06 statisticamente significativo) ma senza differenze significative tra le due metodiche (p=0.18, NS) (Fig. 2).

PaO2/FiO2: sia la HVHF che la CPFA aumentano il rapporto ventilazione/perfusione migliorando la venti-

Fig. 3 - Creatinina, SOFA Score, HLA-DR e AOPP.



lazione, seppur in maniera non statisticamente significativa ($p=0.08$, NS) (Fig. 2).

La pHVHF comporta una netta riduzione dei valori di creatinemia e di urea ($p < 0.01$) rispetto alla CPFA. Questa differenza tra i due trattamenti è risultata statisticamente significativa ($p < 0.01$) (Fig. 3).

Entrambe le metodiche non sembrano apportare sostanziali modifiche al SOFA score.

HLA-DR+: la pHVHF mostra un *trend* di aumento nella percentuale di monociti HLA-DR+, la CPFA sembra invece ridurli (Fig. 3).

AOPP: entrambe mostrano una riduzione della concentrazione di AOPP, seppur non statisticamente significativa ($p=0.06$, NS) (Fig. 3).

DISCUSSIONE E LIMITI DELLO STUDIO

Questi risultati sono preliminari e non permettono sicuramente di formulare giudizi definitivi sulla superiorità di una metodica rispetto all'altra nel trattamento dello shock settico.

La esigua numerosità del campione è giustificata dai ristretti criteri di inclusione-esclusione e dalla presenza contemporanea di altri studi.

Entrambe le metodiche si sono dimostrate sicure e non hanno comportato nessun evento avverso di carattere clinico, né alterazioni ematologiche, metaboliche o elettrolitiche e hanno mostrato entrambe un simile *trend* di miglioramento clinico seppur non mostrando significative differenze in alcune delle variabili in esame

se confrontate tra loro: ciò è probabilmente da ascrivere alla esigua numerosità del campione in quanto entrambi i trattamenti hanno mostrato effetti statisticamente significativi sugli *endpoints* selezionati in studi precedenti (15, 23, 28): entrambe le metodiche infatti riducono l'uso di vasopressori, i dosaggi dei singoli farmaci vasoattivi, e aumentano il rapporto PaO_2/FiO_2 .

Diversi trattamenti sono stati effettuati senza l'impiego di nessun tipo di anticoagulante, riuscendo perciò ad assicurare un trattamento di supporto anche a pazienti ad alto rischio di sanguinamento.

La necessità di eseguire i trattamenti senza anticoagulazione ha comportato il raggiungimento del *target* di durata del trattamento di 10 ore solo in 2 trattamenti su 8 in CPFA, mentre in pHVHF questo è stato raggiunto in 6 trattamenti su 8: la CPFA infatti richiederebbe per la sua attuazione una dose di anticoagulante ben maggiore della HVHF, così come segnalato dalla scheda tecnica, ma questo spesso si scontra con le esigenze cliniche.

La durata effettiva delle due metodiche in esame non ha pertanto superato il 70% di quella prescritta nel 50% dei trattamenti, comportando una possibile riduzione degli effetti favorevoli, soprattutto nella CPFA.

Sulla base dell'analisi di tendenza, la pHVHF riduce sensibilmente il dosaggio di noradrenalina, aumenta la MAP e sembra efficace nell'aumentare la percentuale di monociti che esprimono gli antigeni HLA-DR.

La pHVHF sembra pertanto molto efficace nel trattamento puramente "depurativo" della insufficienza renale acuta in corso di sepsi, come peraltro confermato da

studi precedenti (28); la cinetica dei soluti, ed in particolare l'adsorbimento sulla superficie della membrana del dializzatore, potrebbero infatti rendere non necessaria l'applicazione di "alti volumi" di reinfusione per 24 ore; l'intensivo scambio di grandi quantità di acqua plasmatica permette allo stesso tempo di aumentare le clearances delle piccole e medie molecole, nonché di apportare sensibili miglioramenti alla immunomeostasi, rimuovendo una grande quantità di molecole pro- e antinfiammatorie; inoltre eseguendo la CVVH subito dopo la pHVHF si limitano i possibili "effetti rebound" negativi dopo l'interruzione del trattamento.

La CPFA invece sembra apportare un maggiore contributo rispetto alla pHVHF in termini di riduzione dei VS e della dose di noradrenalina.

CONCLUSIONI

I dati provenienti da questo studio sembrano incoraggianti poiché, seppur con bassa significatività statistica, mostrano un importante *trend* di miglioramento di molte delle variabili prese in esame.

La nuova prospettiva che emerge dai dati di questo studio potrebbe essere rappresentata dal trattamento combinato (pHVHF+CPFA) che potrebbe unire alle capacità depurative ed emodinamiche della pHVHF la migliore *performance* della CPFA sulla riduzione dei VS.

Questa sequenza di trattamento potrebbe inoltre trovare il suo razionale di utilizzo già al momento della diagnosi di sepsi, per meglio valutarne le potenzialità immunomodulatorie ed antiossidanti.

Sono necessari studi su campioni più numerosi per stabilire se la CPFA o la pHVHF o entrambe combinate tra loro, possano rappresentare l'opzione da preferire nel supportare la funzione renale e migliorare l'assetto emodinamico nello shock settico.

RIASSUNTO

La Emofiltrazione continua con regime intermittente di alti volumi (pHVHF) e la Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA) hanno mostrato entrambe di potere apportare notevoli vantaggi nel trattamento dello sepsi, ma non vi sono studi che confrontano tra loro queste due metodiche. Scopo di questo lavoro è paragonare gli effetti della HVHF e della CPFA nel trattamento del paziente con shock settico con insufficienza renale acuta (Acute Kidney Injury AKI) che necessita di trattamento renale sostitutivo.

Studio in cross-over, pazienti con shock settico ed AKI già sottoposti a trattamento renale sostitutivo continuo (CRRT). I pazienti sono stati trattati con pHVHF e CVVH il primo giorno e con CPFA e CVVH il secondo giorno dello studio o viceversa. La HVHF è stata eseguita per 10 ore utilizzando una quantità di soluzione di reinfusione di 85 ml/Kg/h; la CPFA è stata eseguita per 8-10 ore utilizzando un flusso plasmatico del 15 %. Obiettivo primario è stata la valutazione della pressione arteriosa media (MAP), della quantità di vasopressori (espressa come Vasopressor Score VS) e della dose di noradrenalina somministrata prima e dopo i trattamenti.

Abbiamo arruolato 8 pazienti (Età media 70.5 aa, SOFA 12.5, SAPS II 69.5). Vi è un importante trend di riduzione del VS dopo entrambi i trattamenti (HVHF p=0.13, CPFA p<0.05) ma senza differenze significative tra le due metodiche (p = 0.22).

Sia la HVHF che la CPFA migliorano i parametri emodinamici nel paziente con shock settico ma non sembrano esservi significative differenze tra le due metodiche. Sono necessari studi su campioni più ampi per comprovare questi risultati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348 (2): 138-50.
- Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-77. Epub 2003 Jan 23.
- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S16-24.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
- Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9 (6): 496-502.
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27 (7): 1230-51.
- DeMeester SL, Qiu Y, Buchman TG, et al. Nitric oxide inhibits stress-induced endothelial cell apoptosis. *Crit Care Med* 1998; 26 (9): 1500-9.
- Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-72.
- Monneret G, Finck ME, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low

- monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett* 2004; 95 (2): 193-8.
10. Monneret G. How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis. *Advances in Sepsis* 2005; 4: 42-9.
 11. Rudkowski JC, Barreiro E, Harfouche R, et al. Roles of iNOS and nNOS in sepsis-induced pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286 (4): L793-800. Epub 2003 Dec 5.
 12. Ronco C. The immunomodulatory effect of extracorporeal therapies in sepsis: a reconciliation of the three theories. *Int J Artif Organs* 2007; 10: 855-7.
 13. Stein B, Pfenninger E, Grünert A, Schmitz JE, Deller A, Kocher F. The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxic shock model. *Intensive Care Med* 1991; 17 (5): 293-8.
 14. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 1992; 18: 235-40.
 15. Ronco C, Bellomo R, Homel 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 (9223): 26-30.
 16. Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1077-82.
 17. Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (5): 398-403.
 18. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (3): 444-53.
 19. Cruz DN, Perazella mA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11: R47.
 20. Humes HD, MacKay SM, Funke AJ, Buffington DA. Tissue engineering of a bioartificial renal tubule assist device: in vitro transport and metabolic characteristics. *Kidney Int* 1999; 55: 2502-14.
 21. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30 (6): 1250-5.
 22. Tetta C, Gianotti L, Cavallion JM, et al. Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 2000; 28 (5): 1526-33.
 23. Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, Ricci Z, Wratten ML, Bellomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif* 2003; 21 (6): 409-16.
 24. Tetta C, Cavallion 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 (6): 1458-64.
 25. Tetta C, Cavallion JM, Camussi G, Lonnemann FG, Brendolan A, Ronco C. Continuous plasma filtration coupled with sorbents. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S186-9.
 26. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c182-7. Epub 2008 Sep 18.
 27. Zuppa AF, Nadkarni V, Davis L, et al. The effect of a thyroid hormone infusion on vasopressor support in critically ill children with cessation of neurologic function. *Crit Care Med* 2004; 32 (11): 2318-22.
 28. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1646-53. Epub 2008 Apr 30.