

# Trattamenti emergenti e/o alternativi nell'insufficienza renale acuta associata a sepsi

F. Mariano<sup>1</sup>, Z. Hollò<sup>1</sup>, D. Damiani<sup>1</sup>, C. Cogno<sup>1</sup>, M.C. Torazza<sup>1</sup>, S. Maffei<sup>1</sup>, D. Risso<sup>2</sup>, M. Vacca<sup>3</sup>, A. Della Valle<sup>3</sup>, G. Triolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Area Medica, Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale CTO, Torino

<sup>2</sup> Dipartimento di Chirurgia Plastica, Unità di Chirurgia Plastica e Centro Grandi Ustionati, Ospedale CTO, Torino

<sup>3</sup> Dipartimento di Emergenza ed Accettazione, Unità di Terapia Intensiva, Ospedale CTO, Torino

## Substitutive therapies in sepsis and acute renal failure

*Substitutive treatment of sepsis associated acute renal failure is an emergent challenge in the intensive care unit due to the number of cases and to the high mortality rate. Standard hemofiltration is unable to improve survival, since a high mortality rate is sustained by the septic process. New therapeutic approaches currently available are based on the increased clearance of molecules ranging 10-30 kDa considered important in the physiopathology of sepsis and multiorgan failure. Clinical experiences in progress are: (1) adsorption resins able to bind bacterial products, cytokines, anaphylotoxins and several inflammation mediators; (2) the bioartificial kidney, that is the addition to hemofilter of human tubular cell culture grown in devices in order to mimic metabolic tubular function to a traditional hemofilter; (3) increased exchange volumes (high volume hemofiltration), up to 60-100 L/24 hr and; (4) increased membrane permeability associated with either discarded ultrafiltrate (high cut-off membranes) or plasma substitution plasmapheresis with regeneration by sorbents technology (CPFA). Generally, by applying these new technologies to septic shock patients, the observed survival was higher than that predicted by the gravity score. While these results are encouraging, they are not conclusive and need further study. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S87-93)*

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Sepsis, Hemofiltration, High volume, Sorbents, High cut-off

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, Sepsis, Emofiltrazione, High volume, Sorbenti, High cut-off

## Introduzione

L'incidenza dell'Insufficienza Renale Acuta (IRA) in corso di sepsi varia con la gravità del quadro clinico, passando da un 19% nei pazienti con sepsi a un 23% nei pazienti con sepsi severa ed addirittura al 51% nei pazienti con shock settico ed emocultura positiva (1, 2). Ogni anno negli Stati Uniti si stimano 700.000 nuovi casi di sepsi con circa 210.000 morti (un numero di decessi superiore in assoluto a quello dovuto ad infarto miocardico acuto), e la combinazione di sepsi ed IRA è gravata da una mortalità media del 70% (3, 4). Da questi pochi dati statistici emerge che il problema IRA e sepsi è impressionante, sia per la morbilità tra gli ospedalizzati sia per la prognosi infausta

per la maggior parte di questi malati anche quando siano sottoposti ad un'adeguata terapia sostitutiva della funzione renale (RRT).

In effetti, il problema clinico del trattamento dell'IRA associata a sepsi è complesso, con aspetti di interrelazione eziologica tra sepsi, IRA ed uremia. Il paziente critico, affetto da IRA e sottoposto a RRT, è già di per sé un paziente più a rischio di morte rispetto ad un malato senza IRA, semplicemente per lo stato di intossicazione uremica ed indipendentemente dalla causa dell'IRA. In un ampio studio retrospettivo del gruppo di nefrologi di Vienna guidato da Druml, condotto su 17126 ricoveri in 30 terapie intensive in Austria nel periodo Marzo 1998-Febbraio 2000, 839 pazienti (4.9% dei ricoveri) avevano sviluppato un quadro

di IRA che aveva richiesto una RRT (5). Nei pazienti con IRA trattati con RRT la mortalità era 4 volte superiore rispetto ai pazienti senza IRA (62.8% vs 15.6%) e rimaneva significativamente più elevata anche quando la mortalità era corretta per i fattori di rischio. Analizzando con un "case-control study" il contributo indipendente del fattore IRA sulla mortalità, questa rimaneva comunque significativamente più elevata (62.8 vs 38.5%,  $p < 0.001$ ) (5, 6). Inoltre l'outcome dei pazienti con IRA che devono essere sottoposti a RRT si associa più frequentemente a infezione e sepsi, suggerendo che lo stato uremico giochi un ruolo importante nel perpetuare lo stato di sepsi (7, 8). Da questi studi sono emerse 2 importanti considerazioni cliniche: la necessità di fare ogni sforzo per prevenire la comparsa di IRA, ed una volta che questa si sia instaurata il dovere di correggere lo stato uremico con una buona adeguatezza dialitica.

## Sepsi ed emofiltrazione convenzionale

La sepsi è una condizione di risposta dell'organismo a batteri e/o prodotti batterici, che inizia con l'interazione tra i recettori specifici, detti *Toll-like receptors* e presenti su quasi tutte le cellule nucleate, e sostanze proprie dei batteri (endotossine, acido lipoteicoico, altre). In corso di sepsi si assiste alla comparsa in circolo di una miriade di mediatori pro- ed antinfiammatori in elevate concentrazioni, capaci di modificare profondamente il metabolismo cellulare. I pazienti possono presentare in tempi diversi del processo settico uno stato di esagerata risposta proinfiammatoria o di immunodepressione con uno sbilanciamento in un senso o nell'altro. Di conseguenza, i pazienti possono fluttuare tra le due opposte fasi, con dei picchi di concentrazione ematica dei mediatori pro- ed antinfiammatori (4, 9, 10). Con il perpetuarsi del processo settico si assiste di solito ad una immunoparalisi espressa da un'incapacità di risposta delle cellule infiammatorie alle endotossine, ed a una fase di esaurimento della risposta immune che accompagnano a morte il paziente (4, 11). Oggi si sa che molta parte del tipo di risposta immune è geneticamente codificata, e dati recenti hanno anche messo in evidenza una stretta relazione tra il polimorfismo di espressione genica delle citochine e la mortalità dei pazienti con sepsi e IRA (12).

Se la sepsi è uno stato di "intossicazione" mediato da sostanze umorali di elevato peso molecolare presenti in quantità elevate nel plasma, è possibile che le metodiche extracorporee possano eliminare l'eccesso di sostanze presenti. Quindi lo scopo dichiarato di queste tecniche diventa quello di migliorare l'outcome dei pazienti non soltanto attraverso la depurazione delle tossine uremiche, ma anche attraverso la rimozione di sostanze "tossiche" ritenute importanti nella fisiopatologia della sepsi. Questa possibilità è oggi ancora più attuale se si considera che nel passato decennio le terapie mirate farmacologiche della sepsi

(monoclonali di tipo anticitochinico, antagonisti recettoriali, enzimi o farmaci antinfiammatori) hanno fondamentalmente fallito il loro obiettivo, ponendo anche dei gravi problemi etici sulla liceità di determinati *trials* nell'uomo senza un'adeguata sperimentazione iniziale (13, 14). Al contrario, le terapie extracorporee potrebbero presentare il vantaggio di lavorare in modo non selettivo sui mediatori della sepsi, e di tendere alla normalizzazione quantitativa dei loro picchi plasmatici, siano essi mediatori pro- o antinfiammatori ("peak concentration hypothesis") (10, 15).

La maggior parte dei mediatori della flogosi sono idrosolubili, ricadono in un *range* molecolare di 20-30 kDa e teoricamente essi possono essere rimossi dalle membrane convenzionali in emofiltrazione. Tuttavia, i *sieving coefficients* ottenibili *in vitro* per le citochine sono bassi, inferiori a 0.2 (16) e gli studi sui pazienti hanno dimostrato che in generale non è possibile ottenere con le tecniche convettive tradizionali un calo significativo nel tempo delle concentrazioni ematiche di citochine (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) (17-20), delle molecole di adesione (20, 21), delle anafilossine (20-22) o di mediatori lipidici legati all'albumina o ad altre componenti proteiche (23, 24). Parte della quota eliminata di mediatori è attribuibile ad un meccanismo di adsorbimento sulla membrana, dimostrata per l'AN69 e responsabile nella prima ora di emofiltrazione di una caduta significativa del tasso ematico di citochine (17). Peraltro, parlare solo di citochine può essere fuorviante: non è a tutt'oggi chiaro se i tassi di citochine circolanti riflettano direttamente lo stato infiammatorio a livello tissutale e la gravità clinica della sepsi, o se invece non sia necessario studiare altre funzioni biologiche complesse che siano uno specchio più fedele della realtà clinica (25). Esperienze preliminari suggeriscono che l'emofiltrazione modifica alcune funzioni biologiche cellulari nella risposta immune innata. Nel paziente settico vengono eliminate in modo significativo nell'ultrafiltrato sostanze immunomodulanti non presenti nell'uremico capaci di indurre la sintesi di citochine nei mononucleati (21) o di svolgere una potente attività *priming* sulla chemiluminescenza dei PMN (22).

Riguardo alla sopravvivenza esistono molte osservazioni nell'animale che dimostrano come in corso di sepsi l'emofiltrazione abbia un effetto benefico. In particolare, in un recente studio sul maiale l'emofiltrazione è tanto più efficace quanto più è precoce l'inizio, quanto più è elevato il volume di scambio e quanto più frequente è il cambio del filtro (26). Quest'ultima osservazione suggerisce che il meccanismo assorbitivo delle membrane è importante per la *clearance* di determinate sostanze (26).

I dati clinici di sopravvivenza nell'uomo nei pazienti trattati non sono così chiari e definiti. In uno studio randomizzato controllato prospettico sull'emofiltrazione convenzionale, condotto in 24 pazienti (12 trattati con CVVH 2 L/h, 12 controlli non trattati; 10 pazienti con shock settico in ciascun gruppo, con APACHE II nei 2 gruppi sovrapponibile), la sopravvivenza nei trattati con CVVH era identica

ai non trattati (8 su 12 pazienti), e tra i due gruppi non si sono avute variazioni significative nella concentrazione di citochine, nella necessità di amine e nello *score* di insufficienza d'organo (20). D'altra parte, Ronco et al, in uno studio prospettico randomizzato su 425 pazienti trattati, hanno visto che l'uso di un maggiore volume di scambio era associato ad una migliore sopravvivenza dei pazienti (27). Nei malati con "multiple organ dysfunction" (MOD) ed IRA la mortalità era ridotta (da 59% a 42%,  $p = 0.0013$ ) quando la velocità di ultrafiltrazione era aumentata da 20 a 35 mL/kg/h (cioè all'incirca da 36 L/die a 60 L/die per un adulto di 70 kg). Nel gruppo dei malati trattati in maniera ancora più intensiva (45 mL/kg/h) non vi era un ulteriore miglioramento nella sopravvivenza, che peraltro era presente come *trend* nel sottogruppo dei pazienti settici (27). In una recente e più piccola casistica di 106 pazienti, Bouman et al trattando i pazienti con alti volumi di scambio (media 48.2 mL/kg/h) non sono riusciti a dimostrare un miglioramento nella sopravvivenza a 28 giorni o nel recupero della funzione renale (28). Una interessante osservazione era stata fatta anni fa da Paganini et al quando avevano rivisto la loro casistica a Cleveland (USA): 842 pazienti critici con IRA trattati con terapia sostitutiva sia intermittente che continua (29). Quando i pazienti venivano stratificati per *score* di gravità (*Cleveland Clinic Foundation ARF severity score*), i pazienti con *score* di gravità molto alto o molto basso avevano una sopravvivenza rispettivamente dello 0 e del 78%, indipendentemente dalla dose di dialisi. Viceversa, nei pazienti con *score* intermedio la sopravvivenza correlava con la dose di dialisi, nel senso che migliorava se il Kt/V era maggiore di 1 (URR > 58%) per i pazienti in intermittente o se il livello medio di urea era inferiore a 45 mg/dL per i pazienti in continua (29).

L'insieme di queste osservazioni ha posto la questione se il miglioramento della sopravvivenza di questi malati non dipenda in parte da una aumentata efficienza dialitica di sostanze diverse dall'azoto ureico. Di conseguenza, si dovrebbe parlare per questi malati di una dose "settica" di emofiltrazione che va oltre quella puramente legata ad una buona depurazione dell'azoto ureico (dose "renale"). Sono nati pertanto schemi alternativi di dialisi per il paziente settico con IRA, con lo scopo di migliorare la *clearance* di sostanze a peso molecolare medio.

Al fine di superare la bassa efficienza di rimozione di sostanze a medio peso molecolare, da un punto di vista teorico è possibile ottenere una buona *clearance*: 1) usando dei meccanismi di tipo assorbitivo (emoperfusione, plasmaperfusione); 2) associando al filtro da dialisi *standard* un bioreattore di cellule tubulari, in modo da aggiungere alla funzione di "filtrazione" della membrana da dialisi una funzione "tubulare"; 3) aumentando molto i volumi di ultrafiltrato fino a valori di 60-70 mL/min, pari a 80-100 L/die, con membrane a *cut-off* usuale a 30 kDa; 4) aumentando la permeabilità delle membrane (*high cut-off membranes*), con volumi di scambio usuali o addirittura ridotti. In que-

st'ultimo caso, l'ultrafiltrato può essere semplicemente eliminato (*high cut-off* HD/HDF/HF), sostituito da plasma (plasmaferesi, *plasmaexchange*) o rigenerato con meccanismi adsorbitivi (CPFA, altro). I meccanismi elementari descritti possono poi essere variamente embricati tra loro, al fine di creare combinazioni più utili (Tab. I).

I meccanismi di tipo emoassorbitivo, che sfruttano la tecnologia dei sorbenti e che sono attualmente disponibili nel trattamento delle sepsi da Gram negativi, sono trattati in un'altra sezione di questa rassegna.

## Rene bioartificiale

La dialisi vicaria l'attività glomerulare di filtrazione e manca di tutto l'apparato tubulare con le sue funzioni di tipo endocrino, metabolico ed immunoregulatorio. Il gruppo di Cleveland ha recentemente sviluppato a livello clinico un rene bioartificiale costituito da un emofiltro a fibre cave sulla cui superficie interna sono state fatte crescere a confluenza circa  $10^9$  cellule tubulari umane. Questo rene bioartificiale (*renal assist device*, RAD), è accoppiato ad un normale trattamento di emofiltrazione al fine di costruire un sistema sovrapponibile come schema di funzionamento al rene umano (Fig. 1).

Dopo iniziali esperienze sull'animale (30), questo rene bioartificiale è stato di recente utilizzato in uno studio pilota di fase I/II su pazienti con ARF, MOD e sepsi (31). Sono stati trattati con il RAD 10 pazienti per 24 ore; la sopravvivenza a 30 giorni è stata di 6/10 pazienti trattati (mortalità media attesa sullo *score* di ingresso: 85%). Il sistema si è mantenuto vitale ed efficiente durante tutto il tempo del trattamento, e si è osservata una caduta dei tassi plasmatici di IL-6, G-CSF e IL-10 (31). Analoghe esperienze sono in corso di studio da parte di un gruppo giapponese (32).

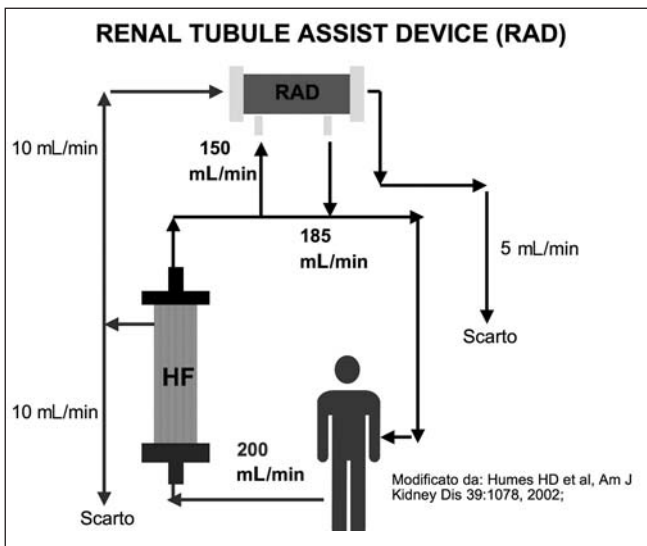
## High volume hemofiltration (HVHF)

In studi pilota controllati, il trattamento di pazienti con shock settico con alti volumi di scambio (80-100 L/die in emofiltrazione) è in grado, rispetto ad un trattamento convenzionale, di ridurre in modo significativo le concentrazioni di anafilotossine e il fabbisogno di noradrenalina (33, 34). Inoltre, nella popolazione pediatrica cardiocirurgica il trattamento con HVHF si accompagna ad altri favorevoli effetti clinici quali il miglioramento degli scambi gassosi (35) e la riduzione del fabbisogno di dopamina (36). Sull'assetto immune l'HVHF è in grado di attenuare l'immunoparalisi ripristinando la capacità di sintesi di TNF nelle cellule mononucleate stimulate con endotossina. Questo effetto è più evidente con filtro altamente permeabile e nelle prime 24 ore di trattamento (35, 37).

Il trattamento con HVHF di tipo continuo è difficile da mantenere nel tempo per problemi logistici e organizzativi:

**TABELLA I - LE DIVERSE OPZIONI TECNOLOGICHE PER OTTENERE UN INCREMENTO DELLA RIMOZIONE DI MEDIATORI A MEDIO PESO MOLECOLARE**

METODOLOGIA	TIPO DI TRATTAMENTO
1) Tecniche di assorbimento	Emoperfusione
2) Uso di cellule tubulari in coltura	Rene bioartificiale
3) Aumento dei volumi di scambio	High volume HF/HDF
4) Aumento di permeabilità delle membrane	Membrane "aperte"
a) con perdita dell'ultrafiltrato	(high cut-off membrane HD/HDF/HF)
b) con liquido di rimpiazzo	(Plasmaferesi, altro)
c) con rigenerazione del plasmafiltrato	(CPFA, altro)



**Fig. 1 - Schema del circuito extracorporeo di perfusione del rene bioartificiale.**

pertanto, sono stati studiati come efficacia clinica anche schemi alternativi di più semplice gestione, quali la "pulse therapy", cioè 6-8 ore di HVHF alternati ad un periodo di trattamento di 16-18 ore a 35 mL/kg/h (38,39) e la "short-term high-volume hemofiltration" (STHVHF), cioè una emofiltrazione isovolemica con scambio di 35 L in 4 ore seguita da una CVVH di 24 L/die (40). In una recente casistica di 15 pazienti trattati con "pulse therapy" si conferma il miglioramento della pressione sistolica e la riduzione del fabbisogno di noradrenalina nel periodo "pulse", riduzione che si mantiene anche nel periodo di 12 ore successivo. La mortalità "osservata" è stata del 47% a fronte di una mortalità "attesa" sulla base dello score APACHE II e SAPS II del 72% e 68%, rispettivamente (39).

### Dialisi con emofiltrati "high cut-off"

Un approccio alternativo per ottenere *clearances* elevate di mediatori a peso molecolare medio è l'uso delle cosiddette "open membranes", cioè membrane caratterizzate da pori ampi a *cut-off* elevato, fino a 60-100 kDa. Circa 10 anni fa, Lee e coll. dimostrarono che in un modello di shock settico del maiale la sopravvivenza media passava da 17 ore, negli animali non trattati, a 56 ore e 103 ore nei trattati con emofiltrati a *cut-off* di 60 kDa e 100 kDa, rispettivamente (41). Successivi studi *in vitro* con emofiltrati altamente permeabili e membrane in triacetato di cellulosa, poliamide o polisulfone, hanno dimostrato la possibilità di ottenere *sieving coefficient* per le citochine elevati, che si approssimano all'unità e con *clearance* pari a 20-40 mL/min (42-44).

L'uso di questi filtri presenta una limitazione importante, cioè la perdita indesiderata di quantità considerevoli di albumina e di plasmaproteine. Valutando il profilo di permeabilità in HD, HDF e HF di filtri *high cut-off* in polisulfone e poliamide, si è visto che la perdita di albumina è elevata nella prima ora di dialisi e tende poi a stabilizzarsi nelle ore successive (43, 44). Inoltre, l'associazione della diffusione alla convezione riduce la perdita di albumina mantenendo una buona *clearance* per le citochine. Con un filtro in polisulfone con *sieving coefficient* industriale per l'albumina di 0.05, a QB di 150 mL/min e con scambio in HDF di 3-5 litri/h, la *clearance* dell'albumina a tempi di 240-480 min era inferiore ad 1 mL/min, con valori di *clearance* citochiniche (IL-6, IL-8, IL-1, IL-1ra, TNF) elevati e compresi tra 10 e 50 mL/min (44). In un'esperienza clinica preliminare di HD e HF (volume di scambio 1 e 2.5 L/h) con un filtro in poliamide a *cut-off* 60 kDa, si è osservata una significativa *clearance* di citochine anche in HD a 2.5 L/h, con una trascurabile perdita di albumina (45).

## Plasmaferesi

Le tecniche di aferesi sono state studiate nell'animale in diversi modelli di shock settico, con risultati non sempre positivi. Quando queste tecniche sono state applicate nell'uomo (plasmaferesi, *plasmaexchange* con o senza emodialisi), i risultati ottenuti sono stati in generale più favorevoli. A fronte di *report* di casi isolati di trattamento su pazienti gravemente compromessi, in cui si documentano gli effetti favorevoli sulla sopravvivenza con miglioramento dei parametri emodinamici, attenuazione dell'immunoparalisi e riduzione dei livelli di citochine, esistono solo 2 studi clinici controllati, multicentrici, prospettici e randomizzati.

Il primo studio ha coinvolto 30 pazienti, ed ha valutato l'impatto clinico di una plasma *exchange* continua per 34 ore, con scambio di 2 volte il volume plasmatico stimato (100 mL/kg) nelle prime 4-6 ore seguito da uno scambio pari a 3 volte il volume nelle successive 28-30 ore (46). Si è osservata, nel gruppo trattato con *plasmaexchange*, una riduzione della risposta infiammatoria (livelli di C3a, Proteina C reattiva, aptoglobina e alfa-1 antitripsina significativamente ridotti), ma senza un miglioramento significativo della sopravvivenza (8 su 14 (57%) nel gruppo dei trattati e 8 su 16 (50%) nel gruppo controllo,  $p$  0.73)(46). Nel secondo studio, condotto in 104 pazienti, la mortalità a 28 giorni è stata rispettivamente del 33% nel gruppo trattato e del 54% nel gruppo di controllo ( $p$  0.05), con un rischio relativo di morte nei trattati pari a 0.61 (47).

Stegmayr ha recentemente rivisto la sua ampia casistica di plasma *exchange*, che abbraccia un periodo di 18 anni, fatta su 76 pazienti critici settici (88% in shock settico) con coagulazione intravascolare disseminata, MOD e IRA (66 pazienti sottoposti anche a dialisi) (48). La plasma *exchange* è stata sempre applicata come terapia aggiuntiva di salvataggio in pazienti fortemente compromessi. A fronte di una sopravvivenza stimata sui dati della letteratura del 20% e sullo *score* APACHE II del 33%, la sopravvivenza osservata è stata dell'82%.

## Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA)

Le tecniche ibride che uniscono in vario modo al circuito extracorporeo di dialisi la plasmafiltrazione con rigenerazione del plasmafiltrato attraverso dei sorbenti, hanno avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni. La *Coupled Plasma Filtration Adsorption* (CPFA) accoppia in serie una emofiltrazione e una plasmafiltrazione. Il plasmafiltrato ottenuto viene poi rigenerato facendolo assorbire su una cartuccia di resina, e infine restituito al paziente (Fig. 2). Dopo un iniziale studio *in vitro* sulle capacità assorbenti delle resine (49) e la valutazione in un modello di shock endotossinico nel coniglio (50), la CPFA-HD è stata appli-

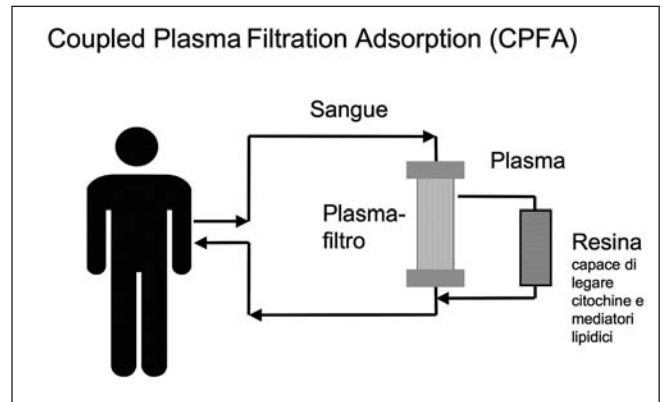


Fig. 2 - Schema della Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA).

cata in uno studio pilota su pazienti con shock settico per 10 ore, paragonando i risultati con un analogo periodo di 10 ore di CVVHDF (51). Nel periodo in CPFA-HD si osservava un miglioramento significativo della pressione arteriosa media (MAP), della richiesta di noradrenalina e dell'immunoparalisi, studiata come ripristino della capacità sintetica di TNF (spontanea o indotta da LPS) da parte dei monociti (51). Analoghi benefici effetti emodinamici sono stati riportati in un altro studio non controllato su 12 pazienti consecutivi trattati con CPFA (52). La necessità di anticoagulazione in CPFA è discreta, quantificabile in un fabbisogno per 10-12 ore di circa 1000 U/ora di eparina. In uno studio su 13 pazienti affetti da IRA e shock settico (9 grandi ustionati e 4 politraumatizzati, 94 sedute di CPFA), l'anticoagulazione regionale con citrato è stata applicata con successo in 6 pazienti ad alto rischio emorragico e con un'efficacia paragonabile al gruppo trattato con eparina (53).

## Conclusioni

Dall'insieme di questi dati emergono indizi che orientano verso un effetto benefico di trattamenti alternativi intensivi nell'aumentare la sopravvivenza dei malati critici con IRA e shock settico. Ad esempio, nella nostra personale esperienza in pazienti grandi ustionati, una popolazione che sviluppa frequentemente quadri di shock settico ed IRA, considerata fino a poco tempo fa non meritevole di trattamento dialitico, il trattamento sostitutivo intensivo può permettere una sopravvivenza del 20-25% dei trattati. Sarebbe auspicabile, per una definizione chiara dei risultati, avere strumenti *standard* di misurazione dello stato di gravità della sepsi e di dose dialitica nell'acuto, fattori che poi si riflettono sulla disomogeneità delle popolazioni studiate e dei risultati ottenuti.

Le conoscenze sono peraltro in evoluzione: nei prossimi mesi potremo forse avere una conferma del valore effettivo

della dialisi intensiva rispetto alla convenzionale dall'analisi dei dati dell'*Acute Renal Failure Trial Network (ATN study)*, un grande *trial* iniziato nel 2003 di tipo multicentrico, randomizzato e prospettico. Questo *trial* si pone l'obiettivo ambizioso di arruolare 1164 pazienti, per potere avere una potenza di 0.90 nel cogliere una riduzione di mortalità dal 55 al 45%.

## Riassunto

Il trattamento dell'Insufficienza Renale Acuta (IRA) associata a sepsi è un problema emergente nella terapia intensiva per il crescente numero di casi e la sua elevata mortalità. Le terapie sostitutive usuali con emofiltrazione non sono in grado di aumentare la sopravvivenza di questi malati, la cui sorte è legata alla fisiopatologia della sepsi. I nuovi approcci terapeutici oggi allo studio si basano tutti su un incremento delle *clearance* depurative delle sostanze a peso molecolare medio ritenute responsabili della sepsi e delle sue conseguenze negative di danno d'organo. Le nuove esperienze riguardano: 1) l'uso di resine assorbenti capaci di legare in modo specifico le endotossine o in modo aspecifico altri prodotti batterici, citochine, anafilotossine e diversi mediatori della flogosi; 2) l'aggiunta all'emofiltrazione

di un "device" biologico di culture di cellule tubulari umane (rene bioartificiale), capace di fornire in aggiunta anche alcune funzioni metaboliche del rene; 3) l'aumento dei volumi di scambio (*high volume hemofiltration*), arrivando a valori di ultrafiltrato pari a 60-100 L/die; 4) un aumento di permeabilità delle membrane, con eliminazione dell'ultrafiltrato (*high cut-off membranes*), sua sostituzione con plasma (plasmaferesi) o sua rigenerazione con la tecnologia dei sorbenti (CPFA). Applicando queste nuove metodiche nei malati con shock settico, si è osservato in genere un aumento della sopravvivenza rispetto a quello atteso e basato sulla gravità dello *score*. Questi risultati, seppure incoraggianti, non sono al momento definitivi e necessitano di ulteriori conferme.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Filippo Mariano

Unità di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Area Medica

Ospedale CTO

Via G. Zuretti, 29

10126 Torino

e-mail: [filippo.mariano@cto.to.it](mailto:filippo.mariano@cto.to.it)

---

## Bibliografia

- Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-69.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo G, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- Rjeder mann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460-7.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
- Kellum JA, Angus DC. Patients are dying of acute renal failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 2156-7.
- Thakar CV, Yared JP, Worley S, et al. Renal dysfunction and serious infections after cardiac surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-46.
- Mehta RL. Sepsis influences outcomes from acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 246A.
- Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 764-76.
- Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792-801.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
- Jaber BL, Rao M, Guo D, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 2004; 25: 212-9.
- Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1197-205.
- Freeman BD, Danner RL, Banks SM, Natanson C. Safeguarding patients in clinical trials with high mortality rates. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 190-2.
- Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA. Clinical review: extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Critical Care* 2003; 7: 139-45.
- Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261-8.
- De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 846-53.
- Sanchez-Izquierdo JA, Perez Vela JL, Lozano Quintana MJ, Alted Lopez E, Ortuno de Solo B, Ambros Checa A. Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 483-8.
- Cardigan R, McGloin H, Mackie I, Machin S, Singer M. Endothelial dysfunction in critically ill patients: the effect of haemofiltration. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1264-71.
- Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-6.

21. Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady J, Pinsky M. Diffuse vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1995-2000.
22. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, et al. Hemofiltration in human sepsis: evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int* 1995; 48: 1563-70.
23. Tetta C, Mariano F, Buades J. Relevance of platelet-activating factor in inflammation and sepsis: mechanisms and kinetics of removal in extracorporeal treatments. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 4): S57-65.
24. Mariano F, Tetta C, Guida G, Triolo G, Camussi G. Hemofiltration reduces the serum priming activity on neutrophil chemiluminescence in septic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1598-605.
25. Wratten ML, Brendolan A, Ronco C, La Greca G, Tetta C. Should we target signal pathways instead of single mediators in the treatment of sepsis? *Contrib Nephrol* 2001; 132: 400-14.
26. Yekebas EF, Strate T, Zolmajd S, et al. Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis. *Kidney Int* 2002; 62: 1806-18.
27. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
28. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-11.
29. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 3): S81-9.
30. Humes HD, Buffington DA, Lou L, et al. Cell therapy with a tissue-engineered kidney reduces the multiple-organ consequences of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 2421-8.
31. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, et al. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 1578-88.
32. Saito A. Research into the development of a wearable bioartificial kidney with a continuous hemofilter and a bioartificial tubule device using tubular epithelial cells. *Artif Organs* 2004; 28: 58-63.
33. Bellomo R. Preliminary experience with high volume HF in human septic shock. *Kidney Int* 1998; (Suppl 66): S182-5.
34. Reiter K, D'Intini V, Bordoni V, et al. High-volume hemofiltration in sepsis: theoretical basis and practical application. *Nephron* 2002; 92: 251-8.
35. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 965-76.
36. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JJ, Zandstra DF. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high volume hemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 814-21.
37. Lonnemann G, Bechstein M, Linnenweber S, Burg M, Koch KM. Tumor necrosis factor-alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 72): S84-7.
38. Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 398-403.
39. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005; 9: R294-302.
40. Honore PM, Jomez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3581-7.
41. Lee PA, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1993; 21: 914-24.
42. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 2002; 28: 651-5.
43. Morgera S, Klonower D, Rocktaeschel J, et al. TNF- $\alpha$  elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1361-9.
44. Mariano F, Fonsato V, Lanfranco G, et al. Tailoring high-cut-off membranes and feasible application in sepsis-associated acute renal failure: in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1116-26.
45. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, et al. Renal replacement therapy with high cut-off hemofilters: impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 444-53.
46. Reeves JH, Butt WW, Shann F, et al. Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2096-104.
47. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434-9.
48. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydval A, Vikerfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including ARF. *Crit Care Med* 2003; 31:1730-6.
49. 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: 1458-64.
50. Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, et al. Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 1526-33.
51. 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: 1250-5.
52. Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to coupled plasmfiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 703-8.
53. Mariano F, Tetta C, Stella M, Biolino P, Miletto A, Triolo G. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients treated with plasma filtration and adsorption. *Blood Purif* 2004; 22: 313-9.