

USO PRECOCE DELLA POLIMIXINA B NELLA SEPSI

Federico Nalesso

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

Early use of polymyxin B in sepsis

During sepsis, lipopolysaccharide released by gram-negative bacteria induces activation of inflammatory pathways resulting in organ dysfunction and failure. Extracorporeal therapies that remove this molecule and support organ function are useful in critically ill patients in ICUs. Today, blood purification therapies such as high-volume hemofiltration, polymyxin B hemoperfusion, and coupled plasma filtration adsorption are easy to perform. According to the reconciliation of the three sepsis theories and thanks to the removal of lipopolysaccharide (the first inflammatory stimulus) from the blood, we can provide an effective and useful extracorporeal therapy for this clinical condition.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hemoperfusion,
LPS,
Polymyxin B,
Sepsis

PAROLE CHIAVE:

Emoperfusione,
LPS,
Polimixina B,
Sepsi

Indirizzo degli Autori:

Dr. Federico Nalesso
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi,
Trapianto
Ospedale San Bortolo
Via Rodolfi 37
36100 Vicenza
e-mail: nalesso.federico@gmail.com

Spesso, nel corso delle infezioni di origine addominale, assistiamo a quadri clinici drammatici che si complicano con uno shock settico non responsivo alle amine e alla terapia antibiotica convenzionale.

Il lipopolisaccaride (LPS, vedi Fig. 1) che si libera dalla parete batterica dei batteri Gram negativi si lega, a livello ematico, alla proteina legante l'LPS (LPB) e determina l'attivazione dei monociti-macrofagi che danno il via all'attivazione della cascata infiammatoria, con la produzione di un *network* citochinico infiammatorio che determina, in ultima analisi, un danno endoteliale diffuso responsabile della disfunzione prima e dell'insufficienza poi dei vari organi, determinando quadri clinici complessi che vanno dalla MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) alla MOFS (*Multiple Organ Failure Syndrome*).

È ragionevole pensare, quindi, di poter bloccare tale cascata fisiopatologica attuando, in questi pazienti settici, un trattamento indirizzato alla rimozione dell'LPS dal torrente ematico in modo tale da ridurre l'attivazione del sistema immunitario e la conseguente infiammazione che determina il danno d'organo.

Per attuare la rimozione di tale molecola possiamo pensare di introdurre nella pratica clinica un tratta-

mento extracorporeo di depurazione del sangue che sia selettivamente specifico per l'LPS. A tale scopo, è possibile utilizzare le caratteristiche chimico-fisiche della polimixina B, molecola isolata per la prima volta nel 1947 da un bacillo denominato *Bacillus polymyxa* (PMX B, vedi Fig. 2). Tale molecola è un polimero policationico composto da una catena di 7 gruppi amminici e da una coda idrofobica. È proprio la struttura molecolare unica della PMX B che rende possibile una duplice azione: il legame e la neutralizzazione dell'LPS presente nel sangue. In particolare, l'interazione tra LPS e polimixina B è governata da forze di tipo ionico, che guidano la formazione del legame tra PMX B e LPS, e di carattere idrofobico, che rompono l'ordinamento spaziale delle catene acicliche dell'LPS, neutralizzandone la tossicità. Sul mercato, esistono diversi peptidi sintetizzati *ad hoc* per mimare il comportamento della PMX B con accresciuta distribuzione asimmetrica dei residui idrofobici che legano l'endotossina ragionevolmente bene. Tuttavia, tali molecole non sono in grado di neutralizzarla efficacemente, come accade con la PMX B.

Grazie allo sviluppo di dispositivi per il trattamento extracorporeo del sangue, è possibile, quindi, utilizza-

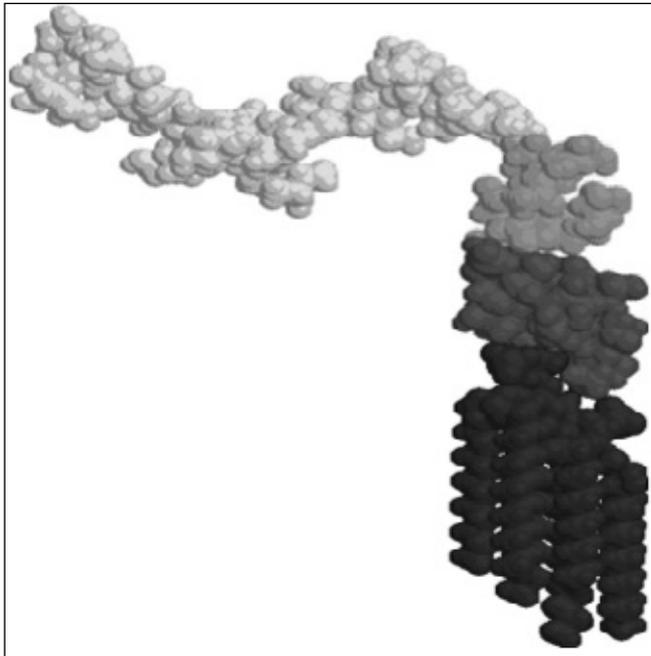


Fig. 1 - LPS - struttura 3D.

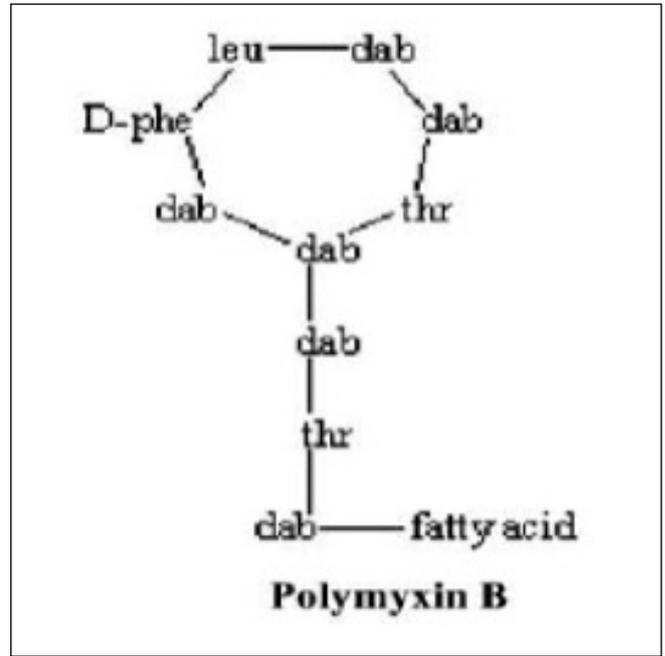


Fig. 2 - LPS - struttura chimica.

re questa molecola per attuare un processo di emoperfusione per la rimozione e la neutralizzazione dell'LPS presente nel torrente ematico durante infezioni da Gram negativi. È, infatti, reperibile in commercio una colonna in cui la polimixina B è fissata su metilcloroacetamide in fibra di polistirene. Questo dispositivo permette di ottenere un'emoperfusione altamente efficace e specifica per la rimozione dell'LPS circolante durante le prime fasi della sepsi, senza avere l'immissione in circolo di PMX B, che, essendo estremamente nefro- e neurotossica, non può essere utilizzata per via sistemica.

Secondo una *review* sistematica (1), l'uso della PMX B nella sepsi da Gram negativi induce un miglioramento della pressione arteriosa media, riduce le richieste di amine vasoattive e migliora la mortalità.

Secondo lo studio EUPHAS (2), l'emoperfusione con PMX B in aggiunta alla terapia convenzionale ha significativamente migliorato l'emodinamica e la disfunzione d'organo e ha ridotto la mortalità a 28 giorni in una popolazione selezionata di pazienti con sepsi severa e/o shock settico dovuto a un'infezione da batteri Gram negativi a partenza intra-addominale. In tale studio è stata eseguita un'emoperfusione con PMX B secondo uno schema ben preciso, ossia un trattamento della durata di 2 ore ripetuto dopo 24 ore. I risultati di tale studio sono molto incoraggianti e dimostrano come la PMX B possa essere utilizzata come supporto alla terapia convenzionale della sepsi in casi

selezionati. Da un ulteriore studio (3) è emerso che l'emoperfusione con tale sostanza è anche in grado di determinare un effetto di immunoregolazione dovuto alla rimozione dei monociti attivati dopo l'interazione con l'LPS (monociti esprimenti CD14 e CD68). Tale effetto immunomodulatore può essere ottenuto anche con l'uso dell'emofiltrazione ad alto volume (HVHF, *High Volume Hemofiltration*) (4). Tale metodica permette di stabilizzare l'emodinamica (5) del paziente e di recuperare l'omeostasi immunitaria mediante un processo di immunomodulazione che, oggi, può essere descritto dalla riconciliazione (6) delle precedenti tre teorie che, in passato, avevano spiegato separatamente il meccanismo d'azione dell'emofiltrazione sulla sepsi, ossia la "*Peak Concentration Hypothesis*" (7), la "*Threshold Immunomodulation Hypothesis*" (8) e la "*Mediator Delivery Hypothesis*" (9).

In questa ottica, l'emoperfusione con polimixina B può essere utilizzata precocemente nella sepsi per rimuovere l'LPS circolante che scatena tutta l'attivazione citochinica con conseguente danno endoteliale diffuso; la sua rimozione precoce sicuramente espone l'organismo ad un insulto infiammatorio ridotto. Una volta rimosso l'LPS è, quindi, possibile agire ulteriormente sul sistema immunitario immunodisregolato mediante un'altra metodica extracorporea, in grado di determinare una sostituzione della funzione renale, se presente, e di agire sulle vie fisiopatologiche della sepsi cercando di riottenere e mantenere l'omeostasi organica.

L'emofiltrazione sembra avere un ruolo in tal senso. L'HVHF, oltre che ristabilire l'equilibrio idro-elettrolitico e acido-base, potrebbe essere il trattamento da far seguire all'emoperfusione con polimixina B per sfruttare il suo effetto sinergico immunomodulatore.

Sicuramente, l'esecuzione di un'emoperfusione con polimixina B, ripetuta a 24 h, seguita da un protocollo di emofiltrazione ad alto volume pulsato (pHVHF, *Pulse High Volume Hemofiltration*) si configura come un trattamento altamente specifico per questi pazienti che sono affetti da sepsi grave da Gram negativi a partenza addominale. Validi alternative all'uso della HVHF pulsata è la CPFA (*Coupled Plasma Filtration Adsorption*). Tale metodica permette di ottenere un adsorbimento selettivo del plasma del paziente su una colonna specifica per la rimozione delle citochine; a tale processo è accoppiata un'emofiltrazione classica. Tale metodica, quindi, trova applicazione nei pazienti settici, in quanto permette di rimuovere le citochine che si sono formate sotto la stimolazione del sistema monocito-macrofagico da parte dell'LPS circolante.

Nell'ottica di utilizzare i trattamenti depurativi extracorporei per ottenere una valida terapia della sepsi, si comprende come terapie extracorporee precoci permettano di agire sull'LPS proprio durante le prime fasi dell'attivazione della risposta infiammatoria essendo, quindi, più efficaci possibili nell'effetto terapeutico e bloccando la cascata infiammatoria ed il danno endoteliale nelle sue prime fasi. Sicuramente, l'esecuzione successiva di trattamenti depurativi, in grado di sostenere la funzione renale e di trattare la residua attivazione infiammatoria, riveste un ruolo di vasta importanza per il mantenimento dei risultati ottenuti e per il mantenimento dell'omeostasi e la protezione

pluriorganica, effetto già noto delle CRRT.

Sicuramente, ulteriori studi sono necessari per validare l'uso sistematico di tale terapia emoperfusiva nella sepsi, ma i primi risultati degli studi ci incoraggiano sin da ora a un suo utilizzo precoce in casi selezionati.

RIASSUNTO

Durante la Sepsis l'LPS rilasciato dai batteri Gram negativi determina l'attivazione dei pathways dell'infiammazione sistemica che determinano disfunzione ed insufficienza d'organo. La possibilità di trattare questi pazienti mediante terapie extracorporee allo scopo di rimuovere le molecole infiammatorie e di supportare gli organi disfunzionanti ed insufficienti si è dimostrata efficace ed utile nei pazienti critici ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva affetti da Sepsis da Gram negativi. Oggi è possibile ottenere trattamenti depurativi extracorporei quali l'HVHF (High Volume Hemofiltration, l'HP (Hemoperfusion) con polimixina B e la CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption) allo scopo di supportare questa tipologia di pazienti critici. Secondo la riconciliazione delle tre teorie della Sepsis e grazie alla possibile rimozione dell'LPS dal circolo ematico (primo stimolo infiammatorio dovuto a Sepsis da Gram negativi) è possibile oggi somministrare un trattamento extracorporeo indirizzato al supporto di questa tipologia di pazienti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11 (2): R47. Review.
2. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301 (23): 2445-52.
3. Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, et al. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta Med Okayama* 2009; 63 (1): 65-9.
4. Honoré 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 (12): 1077-82.
5. Ratanarat R, Brendolan A, Piccini P. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005; 9 (4): R294-302. Epub 2005 Apr 28.
6. Ronco C. The immunomodulatory effect of extracorporeal therapies in sepsis: a reconciliation of three theories. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (10): 855-7.
7. Ronco C, Bonello M, Bordoni V, et al. Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 2004; 22 (1): 164-74.
8. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 387-95.
9. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28 (8): 777-86.