

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**[Extracorporeal therapy in sepsis]**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1715027> since 2019-11-05T11:50:07Z

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

**This is the author's final version of the contribution published as:**

G Ital Nefrol. 2019 Apr;36(2). pii: 2019-vol2.[Extracorporeal therapy in sepsis].  
Pozzato M<sup>1</sup>, Livigni S<sup>2</sup>, Roccatello D<sup>1</sup>. PMID: 30995184

**The publisher's version is available at:**

<https://giornaleitalianodinefrologia.it/archivio/>

**When citing, please refer to the published version.**

**Link to this full text:**

<http://hdl.handle.net/2318/1715027>

This full text was downloaded from iris-AperTO: <https://iris.unito.it/>

## **La terapia extracorporea nella sepsi**

### **Extracorporeal therapy in sepsis**

Marco Pozzato<sup>1</sup>, Sergio Livigni<sup>2</sup>, Dario Roccatello<sup>1</sup>

1 Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia e Dialisi - CMID, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino, Torino

2 Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino, Torino

#### **Corrispondenza a:**

Dr. Marco Pozzato

Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia e Dialisi - CMID

ASL Città di Torino, Ospedale San Giovanni Bosco

Piazza del Donatore di Sangue, 3

10154 Torino

Tel: 0112402273

Fax: 0112402386

E-mail: [marco.pozzato1@gmail.com](mailto:marco.pozzato1@gmail.com)

Conflitto di interessi: nessuno

Contributo economico agli autori: nessuno

## **Riassunto**

Il danno renale acuto (AKI) si manifesta nel 19% dei pazienti con sepsi, nel 23% di quelli con sepsi severa, e fino al 50% dei pazienti con shock settico. L'AKI rappresenta un fattore prognostico indipendente di mortalità (circa 45%); studi epidemiologici hanno inoltre sottolineato come l'insorgenza di AKI nella sepsi (S-AKI) sia correlata ad un outcome sfavorevole e al raggiungimento di un tasso di mortalità del 75%.

Negli anni si è cercato di prevenire e curare il danno emodinamico da "bassa portata" conseguente allo shock aumentando il flusso ematico renale, migliorando la gittata cardiaca e la pressione di perfusione. Nuovi studi sperimentali nell'S-AKI hanno dimostrato che il flusso ematico renale si mantiene, anzi aumenta, in corso di shock settico. Recentemente è stata proposta una "teoria unica" in cui il danno renale acuto è il risultato finale dell'interazione tra l'infiammazione, lo stress ossidativo, l'apoptosi, la disfunzione del microcircolo e la risposta adattativa delle cellule epiteliali tubulari all'insulto settico.

Il tipo di trattamento, la dose ed i tempi di avvio della RRT hanno una importanza strategica nel recupero dell'AKI nei pazienti settici.

L'utilizzo nei pazienti critici affetti da S-AKI di nuove strategie di anticoagulazione ha permesso di effettuare trattamenti per un numero di ore sufficiente a raggiungere la dose corretta di depurazione prescritta, riducendo al minimo il down-time e il rischio emorragico.

La disponibilità di nuove tecnologie permette oggi di personalizzare sempre più i trattamenti; l'integrazione fra nefrologi e intensivisti deve essere sempre più stretta per attuare una moderna medicina di precisione in Area Critica.

**Parole chiave:** S-AKI, shock settico, CRRT, citrato, CPFA, adsorbimento

## Summary

Acute renal injury (AKI) occurs in 19% of patients with sepsis, 23% of those with severe sepsis and up to 50% of patients with septic shock. AKI represents an independent prognostic factor of mortality (about 45%); epidemiological studies have pointed out that the onset of AKI in sepsis (S-AKI) correlates with an unfavourable outcome, reaching a mortality of 75%.

Over the years, efforts have been made to prevent and treat "low flow" hemodynamic damage resulting from shock by increasing renal blood flow, improving cardiac output and perfusion pressure. New experimental studies in S-AKI have shown that renal blood flow is maintained, and indeed increases, in the course of septic shock. Recently, a "single theory" has been proposed that defines acute renal injury as the final result of the interaction between inflammation, oxidative stress, apoptosis, microcirculatory dysfunction and the adaptive response of tubular epithelial cells to the septic insult.

The type of treatment, the dose and the starting time of RRT are of strategic importance in the recovery of AKI in septic patients.

The use of new anticoagulation strategies in critically ill patients with S-AKI has allowed treatments to be carried out for enough time to reach the correct dose of purification prescribed, minimizing down-time and bleeding risk.

The availability of new technologies allows to customize treatments more and more; the collaboration between nephrologists and intensivists must always increase in order to implement modern precision medicine in critical care.

**Keywords:** S-AKI, septic shock, CRRT, citrate, CPFA, adsorption

## Introduzione

La sepsi è una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta dell'ospite abnorme e deregolata all'infezione, associata alla comparsa di manifestazioni sistemiche del processo infettivo.

La massiva risposta dell'ospite al quadro settico può evolvere verso un quadro di shock settico, definito come la comparsa di disfunzione d'organo o di segni di ipoperfusione tissutali secondari all'infezione, con ipotensione non responsiva all'espansione volemica che richiede l'utilizzo di terapia con vasopressori al fine di incrementare la pressione arteriosa media (MAP)  $\geq 65$  mmHg [1].

La sepsi e lo shock settico rappresentano un problema piuttosto diffuso, coinvolgendo milioni di persone l'anno, con un tasso di incidenza in continuo aumento [2] soprattutto in rapporto all'incremento dell'età [3]. Alcuni studi hanno dimostrato che l'incidenza di sepsi severa nelle terapie intensive (ICU) statunitensi è di circa 750000 casi/anno, con una stima mondiale calcolata intorno a 19 milioni [4] e che, su una coorte di 12000 pazienti settici, l'infezione originaria era sostenuta da batteri Gram negativi (57.3%), da Gram positivi (44.5%) e da miceti (11.6%). Il principale focolaio infettivo era rappresentato dal tratto respiratorio (47%), seguito dall'addome (23%) e dall'apparato urinario (8%) [5].

La presentazione clinica di un quadro di sepsi è rappresentata principalmente da un'ipotensione isolata (49,5%), che può essere associata ad un incremento della lattacidemia (16,6%), mentre raramente quest'ultima può presentarsi in maniera isolata (5,4%). Indipendentemente dalla presentazione di esordio la mortalità rimane comunque elevata, variando tra il 30% dei pazienti con il solo incremento dei lattati fino al 46% dei casi in cui segni di ipotensione ed ipoperfusione tissutale si presentano in concomitanza [6].

Nel 2004 si è costituita la "Surviving Sepsis Campaign" (SSC) [6] al fine di creare delle linee guida per la gestione della sepsi e dello shock settico e per ottimizzare l'approccio terapeutico già a partire dalle fasi precoci della diagnosi, nel tentativo di ridurre il tasso di mortalità. Queste linee guida sono state più volte rivisitate, fino all'ultima versione, edita nel 2016 [7].

In pazienti adulti con sospetta infezione che arrivano in ospedale, in pronto soccorso o ricoverati in reparti ospedalieri, la sepsi può essere rapidamente identificata se sono presenti almeno 2 dei seguenti criteri clinici che fanno parte di un nuovo punteggio clinico facilmente applicabile al letto del malato, definito quickSOFA (qSOFA): frequenza respiratoria  $\geq 22$ /min, alterazione mentale, pressione arteriosa sistolica  $< 100$  mmHg [7].

Le recenti linee guida propongono un approccio intensivo sin dal riconoscimento dei primi segni di ipoperfusione tissutale (early goal directed therapy). Lo scopo è quello di raggiungere e mantenere una pressione arteriosa media (MAP)  $\geq 65$  mmHg, una pressione venosa centrale (PVC) compresa tra 8-12 mmHg, una diuresi  $>0,5$  ml/kg/h e una ScvO<sub>2</sub> (saturazione dell'ossigeno in cava superiore) o SvO<sub>2</sub> (saturazione venosa mista) di almeno, rispettivamente, 70% e 65% [6].

Il supporto emodinamico è incentrato inizialmente su una terapia idratante a base di cristalloidi con un dosaggio minimo di 30 ml/kg [7]: la letteratura recente non ha mostrato superiorità in termini di sopravvivenza dei colloidi, né di terapia infusione associata all'utilizzo di albumina. Questa terapia deve iniziare ai primi segni di ipotensione, e deve essere completata entro le prime tre ore, ma le linee guida sottolineano la necessità di gestire rapidamente anche il focolaio infettivo: è necessario eseguire almeno due emocolture, più eventuali altri esami colturali, in presenza di segni clinico-anamnestici per orientare verso il possibile focolaio di origine dell'infezione. Nelle prime tre ore deve essere avviata una terapia antibiotica empirica a largo spettro, spesso basata sull'associazione di più farmaci. Frequentemente si rende necessario il ricorso ad agenti inotropi per la grave compromissione emodinamica non responsiva all'iniziale espansione volemica: ad oggi, per le proprietà prevalenti di vasocostrizione, in assenza di incremento associato dell'outcome cardiaco tipico della dopamina, il farmaco di prima scelta è la noradrenalina. Spesso, nel tentativo di portare a target la MAP, si associano anche vasopressina (0,03 U/min) ed idrocortisone (200 mg/die) [6].

Inoltre la SSC sottolinea l'importanza della gestione di altri fattori, come ad esempio il controllo dell'anemia (Hb target da raggiungere 7-9 g/dl), la normalizzazione dell'assetto glicemico (da correggere per valori  $>180$  mg/dl), la corretta gestione della ventilazione ed un adeguato supporto nutrizionale [6].

L'applicazione delle linee guida già nel 2010, ha evidenziato la riduzione della mortalità intraospedaliera dal 37% al 30,8% ( $p=0,001$ ) offrendo particolare ottimismo nei confronti di ulteriori possibili miglioramenti in termini di aumento della sopravvivenza [8].

### **Patogenesi della sepsi**

Nel 1972 è stata proposta la "teoria dell'ospite", per la quale la sepsi era il risultato di un'esuberante infiammazione secondaria all'infezione [9]. Negli anni successivi è stato

proposto che all'iniziale risposta infiammatoria facesse seguito una "sindrome compensatoria antiinfiammatoria" [10]. L'infezione innesca una complessa, variabile e prolungata risposta dell'ospite caratterizzata dalla simultanea attivazione di meccanismi pro- ed anti-infiammatori che sono alla base o della risoluzione del processo infettivo, o della sua evoluzione verso un quadro di insufficienza multi organo associata ad una maggiore suscettibilità verso infezioni secondarie [11].

Lo sviluppo della sepsi e l'evoluzione verso un quadro settico sono associati alla presenza di comorbidità, in particolare patologie croniche, tra cui diabete, neoplasie e BPCO. Inoltre, sono stati identificati fattori di rischio non modificabili come la razza, il sesso e l'età: l'incidenza di sepsi è risultata maggiore nei bambini e negli anziani, nei pazienti di sesso maschile e nelle persone di colore [12].

La risposta infiammatoria ha inizio quando il patogeno colonizza un organo o un apparato. La risposta immunitaria innata mediata dai macrofagi e dalle cellule dendritiche può essere sufficiente a limitare il processo infettivo. Tuttavia queste cellule, una volta fagocitato il batterio, possono svolgere la funzione di APC (antigen processing cells), presentando l'antigene ai linfociti T; essi riconoscono l'antigene con i Toll-like receptors (TLR), recettori di membrana che riconoscono pattern molecolari conservati tra le varie specie microbiche [13]. I linfociti T CD4 così attivati vanno incontro ad una differenziazione fenotipica Th1 o Th2. La risposta Th1 o Th2 mediata può essere influenzata dal tipo di patogeno e dal sito di infezione. L'attivazione dei CD4 provoca il rilascio di citochine, sia pro-infiammatorie (IL-2, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , da parte dei Th1) che anti-infiammatorie (IL-4 e IL -10 da parte dei Th2). Il "cross-talk" citochino-mediato che ne consegue tra i vari elementi cellulari (macrofagi, cellule dendritiche e CD4) risulta piuttosto articolato e la risposta finale dell'ospite al patogeno dipenderà dal fenotipo predominante [14].

Nel 2011 è stato dimostrato che la produzione dei mediatori pro- ed anti-infiammatori avviene simultaneamente, iniziando fin dalle fasi precoci dell'insorgenza del quadro clinico; ciò ha permesso di superare il "modello bifasico" caratterizzato da alte concentrazioni di citochine pro infiammatorie iniziali e dalla produzione di IL-10 prevalentemente nelle fasi tardive [15].

Kellum ha inoltre dimostrato che i livelli citochinici risultano essere più alti nei casi associati ad un outcome sfavorevole con maggiore rischio di morte in caso di incremento contemporaneo di IL-6 e IL-10. La maggiore concentrazione citochinica si verifica alle prime



manifestazioni cliniche e, nonostante una riduzione nei primi giorni, rimane comunque elevata anche alla risoluzione dei segni di infezione [16].

La successiva e progressiva riduzione delle citochine pro-infiammatorie avviene in conseguenza del “riflesso neuro infiammatorio” mediato dall’attività vagale; esso si traduce in un rilascio da parte dei CD4+ di acetilcolina che, interagendo con i recettori  $\alpha 7$  colinergici espressi sui macrofagi, determina un’inibizione del rilascio delle stesse [17].

Studi condotti su pazienti ricoverati in terapia intensiva nonostante la risoluzione del quadro settico hanno evidenziato la presenza di uno stato di immunosoppressione [17]. Studi autoptici precedentemente condotti su tale tipologia di pazienti hanno evidenziato un’importante deplezione di linfociti, sia T che B, e di cellule dendritiche, secondaria a meccanismi apoptotici innescati dal rilascio di glucocorticoidi, e secondaria allo stress cellulare indotto dalla sepsi stessa. La ridotta funzione dei Th1, non associata ad una maggiore attività Th2, si traduce in uno stato di anergia che a sua volta porta ad una maggiore suscettibilità all’insorgenza di infezioni secondarie e, in ultima analisi, ad un incremento del tasso di mortalità [14].

### **Sepsi e danno renale acuto**

Il danno renale acuto (AKI) si manifesta in circa il 19% dei pazienti con sepsi, nel 23% dei casi di sepsi severa, fino ad arrivare al 50% dei casi di pazienti affetti da shock settico. La presenza di insufficienza renale acuta rappresenta di per sé un fattore prognostico indipendente di mortalità (circa il 45% dei casi); tuttavia studi epidemiologici hanno sottolineato come l’insorgenza di AKI in corso di sepsi (S-AKI) sia correlato ad un outcome sfavorevole, dal momento che il tasso di mortalità raggiunto è addirittura del 75% [18].

Uno studio retrospettivo pubblicato da Bagshaw nel 2008 su pazienti ricoverati in terapia intensiva ha evidenziato una diagnosi di sepsi nel 28% dei casi. Tra questi il 42% presentava un quadro concomitante di AKI. La coorte di pazienti con S-AKI è stata stratificata in base all’entità del coinvolgimento renale, in accordo con la classificazione RIFLE: il 38,5% era in classe R, il 38,8% in classe I e il 22,7% in classe F. I pazienti che sviluppavano S-AKI presentavano un maggior grado di compromissione sistemica: valori più bassi di pressione arteriosa, frequenza cardiaca maggiore, scambi respiratori maggiormente compromessi e livelli di lattati circolanti più alti. Lo sviluppo di S-AKI in corso di sepsi è piuttosto frequente nelle prime 24 ore dal ricovero presso i reparti di terapia intensiva, soprattutto nei pazienti

anziani con comorbidità che spesso sviluppano un quadro di compromissione sistemica maggiore, con un tasso di mortalità significativamente più alto; può essere perciò considerato un fattore di rischio indipendente sia di mortalità intraospedaliera che di prolungamento del tempo di degenza media in ICU [19].

La fisiopatologia della S-AKI non è ancora stata definita in maniera univoca. Tradizionalmente si riteneva che lo sviluppo di AKI fosse il risultato di alterazioni del macrocircolo che inducevano una riduzione del flusso plasmatico renale (RBF) ed una vasocostrizione intraparenchimale, determinando un quadro di necrosi tubulare acuta. Numerosi studi hanno messo in discussione tale teoria dal momento che non sono stati dimostrati, nè nel modello umano nè in quello animale, una reale riduzione del RBF e nemmeno la presenza istologicamente determinata di necrosi tubulare acuta (ATN) [20].

Nel 2006 Langenberg ha indotto uno stato di sepsi iperdinamica caratteristica dell'uomo infondendo *E. coli* in pecore non anestetizzate e monitorando l'emodinamica sistemica e il RBF; così facendo ha evidenziato un significativo incremento dell'output cardiaco, una diminuzione della pressione arteriosa media e un aumento della conduttanza periferica totale come espressione di uno stato di marcata vasodilatazione ed incremento del RBF, decretando così la fine del vecchio modello patogenetico [21].

Pochi studi sono stati condotti per valutare l'eventuale ruolo della congestione venosa nel determinare l'insorgenza di S-AKI. Legrand, in uno studio retrospettivo osservazionale, ha analizzato l'associazione tra i parametri emodinamici e l'insorgenza di insufficienza renale acuta dimostrando come valori di pressione venosa centrale (PVC) maggiori correlassero con la riduzione della funzione renale e suggerendo la congestione venosa come uno dei possibili meccanismi coinvolti nello sviluppo di AKI [22].

#### Alterazioni dell'emodinamica glomerulare in corso di sepsi

Nella sepsi iperdinamica indotta in animali da esperimento, la riduzione del filtrato glomerulare (GFR) è secondaria ad un iperafflusso di sangue a livello del parenchima renale. Il processo di vasodilatazione interessa contemporaneamente le arteriole afferente ed efferente, con un maggiore coinvolgimento di quest'ultima; si riduce così la pressione di filtrazione glomerulare con conseguente caduta del GFR [20]. Questa teoria è stata supportata da alcuni studi condotti su animali, dove la somministrazione nelle fasi iniziali di sepsi di farmaci in grado di determinare una costrizione prevalentemente a carico dell'arteriola efferente

(vasopressina, angiotensina II) determina un incremento del GFR, nonostante la riduzione del RBF [23, 24, 25]. Non è possibile escludere altre ipotesi, come per esempio l'apertura, secondaria alla bassa portata indotta dalla sepsi, di shunt che possano bypassare i capillari glomerulari, convogliando il flusso ematico in entrata direttamente dall'arteriola afferente verso l'efferente [20].

Un ruolo centrale nello spiegare la vasodilatazione sembra essere svolto dall'attività del sistema nervoso simpatico, che in corso di shock settico viene attivato dalle citochine. Normalmente esse non attraversano la barriera ematoencefalica, ma l'integrità di quest'ultima risulta compromessa in corso di sepsi, con conseguente incremento della sua permeabilità. Inoltre, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  inducono l'attività della cicloossigenasi-2, determinando la produzione di prostaglandina E2 (PGE2) che attraversando la barriera ematoencefalica attiva i recettori per prostanoidei espressi a livello neuronale, con conseguente modulazione dell'attività simpatica [26].

Si osserva un rapido incremento della frequenza cardiaca, evidente già fin dalle prime fasi, mentre a livello renale, per motivi ancora non del tutto chiari, l'attività simpatica è inizialmente inibita e aumenta solo successivamente. Il sistema simpatico svolge a livello renale un'azione vasocostrittrice e antidiuretica. La sua inibizione nelle prime fasi della sepsi è responsabile della caduta del GFR, conseguenza della mancata vasocostrizione e conseguente vasodilatazione prevalentemente a carico dell'arteriola efferente. In un secondo momento, la stimolazione simpatica si traduce nell'attivazione di meccanismi di compenso di medio-lungo termine (ad esempio il rilascio di renina) che determinano un successivo quadro di vasocostrizione ed un aumento del riassorbimento di sodio e acqua; questi ultimi si traducono in ulteriore peggioramento del danno renale con riduzione del GFR e progressiva contrazione della diuresi [20, 27, 28].

#### Disfunzione del microcircolo e danno tubulare

Le cellule endoteliali rappresentano un bersaglio per le endotossine batteriche ma, nonostante si ritenga che il danno microvascolare giochi un ruolo importante nella S-AKI, solo di recente sono stati effettuati degli studi sulla disfunzione dei capillari renali in corso di sepsi [29].

Al fine di analizzare le variazioni di flusso a livello dei capillari renali, Wu et al. hanno analizzato attraverso metodiche di video microscopia le variazioni di flusso (continuo,

intermittente, assente) a carico in particolare dei capillari peritubulari corticali dopo 10, 16 e 22 ore dalla legatura e puntura cecale. Lo studio ha dimostrato una riduzione della percentuale dei vasi con flusso continuo e un aumento significativo della percentuale dei capillari con flusso assente o intermittente. Le variazioni del microcircolo precedevano l'incremento della creatininemia. Lo studio ha inoltre dimostrato l'associazione tra la disfunzione dei capillari peritubulari ed il danno tubulare, mediata dall'incremento della sintesi dell'ossido nitrico. La sua inibizione è in grado di prevenire la disfunzione del microcircolo e la conseguente produzione di specie reattive del nitrogeno (RNS), riducendo l'incidenza di danno renale acuto [30].

Un ulteriore studio condotto su 19 pazienti con AKI deceduti per shock settico ha descritto nel 42% dei casi un intenso accumulo intracapillare di cellule infiammatorie (monociti e cellule polimorfonucleate) e la deposizione di fibrina nel lume dei capillari glomerulari. Inoltre, la disfunzione endoteliale potrebbe anche svolgere un ruolo nell'indurre la disfunzione microvascolare; l'induzione delle citochine endoteliali pro-infiammatorie aumenta infatti l'espressione delle molecole di adesione, che porta all'adesione dei leucociti, aumentando l'espressione di fattori tissutali e la formazione di micro-trombi. Il danno infiammatorio indurrebbe inoltre apoptosi delle cellule tubulari [31].

Nel 2014 Gomez e Kellum hanno proposto una "teoria unica", sostenendo che il danno renale acuto è il risultato finale dell'interazione tra l'infiammazione, lo stress ossidativo, la disfunzione del microcircolo e la risposta adattativa delle cellule epiteliali tubulari all'insulto settico [32]. Gli Autori riconoscono come *primum movens* l'azione dei DAMPs e dei PAMPs, mediatori dell'infiammazione derivati dai patogeni e dalle cellule immunitarie attivate che sarebbero implicati sia nella risposta dell'organismo all'infezione che nella mediazione del danno tissutale in corso di sepsi. Questi mediatori costituiscono un "segnale d'allarme" per le cellule epiteliali tubulari ma al tempo stesso sono in grado di danneggiarle. I DAMPs e PAMPs possono raggiungere il lume tubulare attraverso due meccanismi: filtrazione glomerulare o microcircolo peritubulare. Una volta filtrati dal glomerulo e giunti nel lume tubulare, tali mediatori interagiscono direttamente con le cellule epiteliali tubulari attraverso un pathway TLR 4 mediato. In alternativa, i mediatori rilasciati dai leucociti attivati nei capillari peritubulari possono andare a stimolare le cellule tubulari con un meccanismo ancora non del tutto chiarito: i DAMPs possono attraversare direttamente gli strati endoteliale ed epiteliale, oppure interagire con le cellule endoteliali attivate, stimolando l'attività delle cellule

dendritiche ed innescando così la risposta delle cellule tubulari. Per spiegare il danno a carico del microcircolo, in particolare in termini di incremento dell'eterogeneità del flusso, gli Autori hanno ipotizzato che la riduzione della velocità di flusso capillare in alcune aree si associ ad un aumento del tempo di transito dei leucociti attivati, amplificando così il "segnale di pericolo". I DAMPs sono riconosciuti e successivamente internalizzati per endocitosi dai TLR 4 espressi dalle cellule tubulari del tratto S1, attivando un processo paracrino che culmina con l'aumento dello stress ossidativo a carico dei segmenti tubulari S2 e S3. Viene così danneggiata la funzione mitocondriale e alterata l'attività della catena respiratoria, con conseguente perdita del bilancio energetico ed incremento della produzione degli RNS e dei ROS (radicali liberi dell'ossigeno), innescando così l'apoptosi cellulare. La risposta delle cellule tubulari allo stress ossidativo è volta ad impedire l'evoluzione verso l'apoptosi. La risposta adattativa dei mitocondri avviene per inibizione del trasporto elettrolitico attraverso la membrana citoplasmatica e inibizione della sintesi proteica per induzione della mitofagia (auto fagocitosi del mitocondrio disfunzionante con lisi e riutilizzo delle singole componenti come fonte energetica) e per induzione del blocco del ciclo cellulare; si traduce quindi in una down regulation del trasporto apicale degli ioni, con conseguente accumulo di cloro nel lume tubulare. Questo carico di cloro riconosciuto dalla macula densa innesca in ultima istanza il feedback tubulo glomerulare che determina una vasocostrizione dell'arteriola afferente con conseguente caduta del filtrato glomerulare.

#### La coagulazione nel paziente settico

La risposta pro-infiammatoria nelle sepsi determina l'attivazione del processo coagulativo e la concomitante inibizione dei meccanismi anticoagulanti e fibrinolitici [33]. Il trigger infiammatorio innesca l'attivazione della cascata coagulativa che, associata alla presenza di danno endoteliale sepsi-indotto, determina l'attivazione piastrinica [34]. Questa risposta può culminare in una sindrome da coagulazione intravascolare disseminata (CID), caratterizzata dalla contemporanea presenza di trombi ed emorragie.

L'attivazione delle piastrine avviene per aumentata espressione di membrana della P selectina e per incremento della concentrazione plasmatica dei mediatori rilasciati dalla degranolazione degli  $\alpha$  granuli [35]. In condizioni fisiologiche le piastrine circolano mantenendo il loro stato di inattività grazie alle prostacicline e all'ossido nitrico secreti dalle cellule endoteliali. In corso di sepsi lo stato pro coagulativo indotto dall'infiammazione

culmina in un'eccessiva formazione di trombina [34]. La trombina così generata induce, attraverso l'interazione con i recettori PAR (PAR 1, PAR 3 e PAR 4) espressi sulla superficie piastrinica, l'attivazione dei trombociti [36]. Inoltre, in corso di sepsi, si assiste ad un processo di attivazione endoteliale che si traduce nell'esposizione del collagene sub endoteliale con conseguente interazione tra il fattore di von Willebrand (vWF), il fattore tissutale (TF) e i rispettivi recettori della superficie piastrinica (GPVI e GPIIb $\alpha$ -GPIX-GPV), con successiva attivazione trombocitica. L'attivazione del TF può a sua volta innescare l'attivazione della via estrinseca della coagulazione, con conseguente incremento della formazione di trombina.

L'attivazione piastrinica è inoltre indotta da molti batteri, in particolare stafilococchi e streptococchi, che sono in grado di mediarne l'attivazione attraverso l'interazione diretta o indiretta (attraverso le proteine plasmatiche fibrinogeno, vWF ed immunoglobuline) tra i loro recettori di membrana e quelli piastrinici. Recenti studi hanno dimostrato il ruolo fondamentale di FC $\gamma$ RIIa nell'attivazione piastrinica mediata dallo *Streptococco* e dallo *Stafilococco aureus* [36]. Infine, lo stesso sistema del complemento che gioca un ruolo chiave nella difesa dell'ospite è implicato nel meccanismo di attivazione piastrinica attraverso la sua componente C1q e la sua interazione con il C1qR [37].

Una volta attivate, le piastrine vanno incontro ad un cambiamento conformazionale e rilasciano il contenuto dei granuli densi. L'attivazione delle cellule endoteliali, mediata dal recettore CD40L presente sulle piastrine attivate, l'attivazione e conseguente adesione piastrinica, il reclutamento delle cellule dell'immunità innata [38], la formazione di NET (strutture di DNA dotate di attività proteolitica in grado di confinare e lisare i patogeni a livello dei capillari tissutali [39]) e la deposizione di fibrina, concorrono tutti nel determinare l'incremento di eventi trombotici con formazione di microtrombi. È così emerso il concetto di "immunotrombosi": attraverso la formazione di questi microtrombi, si crea una compartimentalizzazione dei siti di infezione ove il sistema immunitario può agire per proteggere l'ospite dal patogeno [40, 41].

Lo stato procoagulativo del paziente settico, infine può culminare in una coagulazione intravasale disseminata (CID) nei pazienti più gravi. Qute nel 2014 ha dimostrato che i livelli di antitrombina, proteina C, proteina S e proteina Z risultano significativamente più bassi in corso di CID. Questa diminuzione sembra essere secondaria ad una ridotta sintesi epatica e ad un'aumentata degradazione da parte di elastasi rilasciate dai neutrofilii attivati. La riduzione contribuisce alla formazione di fibrina, determinando un peggioramento dello stato

procoagulativo [42]. La proteina C, oltre ad inibire l'attivazione della cascata coagulativa, riveste un ruolo importante nella prevenzione del processo flogistico; il suo deficit in corso di CID sembra essere predittivo di uno stato infiammatorio di maggiore gravità, e di fatto rappresenta un fattore prognostico negativo [42, 43].

Recenti studi hanno infine dimostrato, nei pazienti con shock settico, una riduzione dell'ADAMTS 13, una metalloproteinasi coinvolta nel clivaggio del fattore di von Willebrand. Nel 2013 è stata evidenziata una condizione di deficit funzionale di ADAMTS 13, verosimilmente secondaria ad un processo inibitorio mediato dall'IL-6, che potrebbe quindi concorrere alla formazione di trombi [44].

### **Complicanze sistemiche del danno renale acuto**

L'AKI induce cambiamenti nel cervello, nei polmoni, nel cuore, nel fegato, nel tratto gastrointestinale e nel midollo osseo. Sono stati descritti cambiamenti nella funzione degli organi, infiammazione e coagulazione microvascolare, apoptosi cellulare, cambiamenti dell'attività dei trasportatori, stress ossidativo e risposte trascrizionali alterate. Per valutare se l'AKI abbia effetti diretti sulla funzione degli organi a distanza, e se l'entità chiamata "polmone uremico" sia effettivamente reale, sono stati condotti nuovi studi su roditori affetti da AKI [45].

L'AKI incrementa la permeabilità vascolare polmonare all'albumina, l'impaccamento degli eritrociti nei capillari polmonari e l'edema interstiziale, anche quando gli animali non hanno incrementato in maniera consistente il volume dei fluidi corporei totali [46]. Inoltre, intervenendo a smorzare la funzione del sistema macrofagico, si attenuano parzialmente i cambiamenti polmonari dopo l'AKI. L'aumento dell'edema polmonare interstiziale è associato a disregolazione in particolare dei trasportatori di sale e acqua polmonari quali ENaC, Na K-ATPase e aquaporina-5 [47].

Analisi genomiche dettagliate seguite da studi sulla reazione della polimerasi e sulle proteine hanno dimostrato che molteplici citochine, tra cui l'interleuchina-6 (IL-6), IL-10, l'endotelina e l'amiloide sierica 3, potrebbero mediare la disfunzione polmonare indotta da AKI [48]. Oltre al polmone, l'AKI induce disfunzioni in molti altri organi. È stato riportato che esso aumenta l'apoptosi cardiaca e la produzione di IL-1 e TNF- $\alpha$ . È stato inoltre dimostrato un incremento del traffico dei neutrofilo e della congestione cardiaca. Dal punto vista ecocardiografico è stato evidenziato un incremento dei diametri di fine diastole e sistole del ventricolo sinistro, con

riduzione della frazione di accorciamento [49]. È ben noto che l'AKI grave può causare encefalopatia uremica, una classica indicazione all'avvio della dialisi, e i suoi effetti sul cervello sono stati studiati in maniera sperimentale. Nei topi, l'AKI ha portato ad un aumento dell'espressione della proteina acida gliale fibrillare GFAP (un marker di infiammazione) negli astrociti nella corteccia e nel corpo calloso, dell'attivazione della microglia (macrofagi cerebrali), dell'aumento della permeabilità vascolare all'albumina del sangue, dell'aumento dei livelli delle chemochine proinfiammatorie, del fattore chemiotattico e del fattore di stimolazione delle colonie granulose nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, provocando diminuzione dell'attività locomotoria [50].

Klein et al. hanno ulteriormente studiato i meccanismi mediante i quali l'AKI induce cambiamenti polmonari in un modello murino e hanno confermato i risultati precedenti, che dimostrano che l'AKI induce un aumento della permeabilità vascolare polmonare e infiammazione cellulare nel polmone, e che la disfunzione polmonare inizia entro poche ore [51]. Inoltre, hanno dimostrato che IL-6 è un mediatore diretto dell'aumento della permeabilità vascolare, del traffico di leucociti e dell'incremento dell'edema indotti dall'AKI.

### **Trattamenti extracorporei nella sepsi**

Le recenti linee guida della SSC 2016 non raccomandano l'utilizzo di tecniche di depurazione extracorporea nei pazienti affetti da S-AKI. Sugeriscono l'utilizzo di tecniche continue o intermittenti per facilitare il controllo dei ritentivi renali, degli elettroliti e del sovraccarico idrico, consigliando con un basso grado di evidenza i trattamenti continui nei pazienti emodinamicamente instabili [6].

In realtà in questi anni è stato studiato il ruolo della rimozione extracorporea di mediatori circolanti (TNF, citochine, ecc.) utilizzando emofiltrazione, emofiltrazione ad alti flussi (HV-HF), emofiltrazione pulsata con membrane ad alta permeabilità (PHV-HF) ed emofiltrazione accoppiata con assorbimento di plasma (CPFA) [52]. Un interessante lavoro del 1999 [53] ha messo in evidenza la riduzione dei livelli di TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, sTNFR-I and sTNFR-II, IL 1-ra utilizzando una membrana in AN 69, dimostrando per la prima volta una capacità adsorbitiva della stessa; quest'ultima però ha una durata limitata, richiedendo la sostituzione del circuito dopo le prime 12 ore di trattamento.

Successivamente è stato pubblicato il primo lavoro che ha cercato di trovare la dose ottimale da somministrare in continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) ai pazienti affetti da S-



AKI [54]. La dose che ha garantito una migliore sopravvivenza è stata di 45 ml/Kg/h (dose S-AKI), ed è stato evidenziato che l'avvio precoce del trattamento può migliorarla ulteriormente in modo significativo.

Un altro lavoro altrettanto interessante ha dimostrato che un incremento della dose dialitica, ottenuto aggiungendo alla dose convettiva di  $24 \pm 6$  ml/Kg/h (dose AKI del lavoro di Ronco) una dose diffusiva di  $18 \pm 5$  ml/Kg/h, ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti affetti da S-AKI, passando dal 38% in CVVH al 64% in CVVHDF ( $p < 0.0004$ ) [55].

Il tipo di trattamento, la dose ed i tempi di avvio della RRT sembrano quindi avere un'importanza strategica nel recupero dell'AKI nei pazienti ricoverati in terapia intensiva [56]. Lo studio "VA/NIH (ATN study)" [57] ha dimostrato che un ritardo nell'avvio del trattamento è probabilmente responsabile dell'elevato tasso di dipendenza dalla dialisi. La dose dialitica di 45 ml/Kg/h, proposta da Ronco per il paziente settico [54], è stata messa in discussione da un gruppo di esperti rianimatori francesi che hanno però raccomandato la reale somministrazione di 35 ml/Kg/h soprattutto nei pazienti con S-AKI [58]. Il "RENAL Study" ha dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative sulla sopravvivenza dei pazienti trattati in modo intensivo rispetto a quelli trattati con dosi dialitiche più basse, ma lo studio non è stato progettato per valutare esclusivamente pazienti con S-AKI [59]. Lo studio "IVOIRE" ha definitivamente sancito che alte dosi convettive di 70 ml/Kg/h non migliorano la sopravvivenza dei pazienti con S-AKI rispetto a dosi standard di 35 ml/Kg/h [60], da considerarsi oggi quella di riferimento nelle prescrizioni. Al fine di garantire i migliori risultati terapeutici, è stato quindi sottolineato il concetto di dose realmente somministrata, rispetto a quella prescritta, con riduzione del downtime.

Risulta pertanto di fondamentale importanza l'anticoagulazione dei circuiti: nella maggior parte dei trattamenti extracorporei, per prevenire i fenomeni di coagulazione del circuito, si ricorre all'anticoagulazione sistemica con eparina, che tuttavia incrementa il rischio di sanguinamento, di per sé già elevato nei pazienti ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva. Ad oggi le recenti linee guida KDIGO e il Position Statement della Società Italiana di Nefrologia indicano il protocollo di anticoagulazione regionale con citrato (RCA) come prima scelta nella gestione delle CRRT [61, 62]. Il citrato infatti, chelando il calcio, inibisce l'attivazione della cascata coagulativa e la conseguente formazione di trombina; il suo utilizzo "regionale" permette di ottenere un'ottimale anticoagulazione del circuito, con riduzione degli episodi di

impaccamento e del downtime, mantenendo inalterato lo stato coagulativo del paziente. Diversi studi ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza [63].

Il trattamento deve essere sempre di più personalizzato per poter ridurre il tasso di mortalità, che è più elevato nei pazienti con S-AKI: essa non è solo legata a lesioni renali intrinseche ma correla bene con i danni provocati dall'infiammazione [64] e con lo stato di immunoparalisi che aumenta il rischio di infezioni successive [65].

### **Trattamenti extracorporei adsorbitivi nella sepsi**

In alternativa ai trattamenti diffusivo-convettivi, sono stati proposti negli ultimi anni trattamenti adsorbitivi che utilizzano dispositivi extracorporei diversi in grado di adsorbire sia endotossine che citochine [66].

#### *Toraymyxin®*

La Polimixina B si è dimostrata efficace nel bloccare gli effetti tossici dell'endotossina in virtù della sua affinità elettrochimica con il lipide A. Tuttavia essa provoca effetti collaterali tali da renderne proibitiva la somministrazione sistemica [67].

Toraymyxin® è un dispositivo extracorporeo che in modo selettivo adsorbe l'endotossina e la rimuove efficacemente dal torrente circolatorio [68]. La cartuccia è costituita da un involucro in policarbonato contenente un tessuto in fibra composita a base di polistirene su cui è immobilizzata, con legame covalente, la Polimixina B. È usata in emoperfusione, per due sessioni della durata di circa 2 ore ogni 24 ore (Toray Industries, Tokyo, Giappone). Questo dispositivo è stato usato in Giappone per più di 20 anni per il trattamento di pazienti con presunta sepsi da Gram negativi e endotossinemia [69].

L'utilizzo di Toraymyxin® ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza e di altri end point in piccoli studi randomizzati controllati (RCT) come l'EUPHAS [70]. Al contrario, un recente RCT condotto in Francia in pazienti con shock settico a partenza intra-addominale postoperatorio (trial Abdomix) non è riuscito a dimostrare un miglioramento della sopravvivenza [71]. Entrambi questi trials avevano tuttavia dei limiti, portando con sé la necessità di ulteriori studi. Il trial EUPHRATES (Evaluating the Use of PolymyxinB Hemoperfusion in a Randomized controlled trial) è stato disegnato per valutare i benefici del Toraymyxin® includendo solo i pazienti con elevata attività endotossinica (EAA  $\geq 0.60$ ) [72,73]. Nei pazienti arruolati non è stata dimostrata una significativa differenza di

sopravvivenza a 28 giorni [73]. È stata poi effettuata un'analisi *post hoc*, incentrata sull'eterogeneità dei livelli di base di EAA, che utilizzava l'approccio raccomandato da Pocock e Stone [74] e si basava sull'osservazione che può verificarsi un "effetto soglia" asintotico quando i livelli di attività di endotossina sono  $\geq 0,90$  [75]. Nei pazienti con valore di EAA  $\geq 0,90$ , l'attività dell'endotossina può essere infatti molto alta, fino a valori di 100 volte superiori, e quindi non quantificabile; questi pazienti non risponderebbero dunque a due trattamenti standard, efficaci invece per valori di EAA compresi tra 0,60-0,89, dove effettivamente è stato osservato un miglioramento della pressione arteriosa media, un incremento dei giorni senza ventilazione meccanica e una riduzione della mortalità.

#### CPFA®

La CPFA® (Coupled Plasma Filtration Absorption) è una metodica di depurazione extracorporea sviluppata per la rimozione non specifica dei mediatori dell'infiammazione ed è costituita da un circuito formato da un plasmafiltro, una cartuccia di resina ed un emofiltro high-flux [76].

Il trattamento modulare (Amplya®, Bellco, Mirandola, Italia) consta di un plasmafiltro (0,45 m<sup>2</sup> polietersulfone) al quale fanno seguito, in serie, una cartuccia di resina idrofobica (Mediasorb®, 140 ml per 70 g, pari ad una superficie adsorbente di 700 m<sup>2</sup>/g) ed un emofiltro ad alta permeabilità di polietersulfone della superficie di 1,4 m<sup>2</sup> [77]. La cartuccia adsorbente rimuove in maniera non selettiva i mediatori dell'infiammazione: IL-1, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-16, IL-18, TNF, MIP (proteina infiammatoria macrofagica), MCP-1 (proteina chemotattica monocitaria). Particolare attenzione deve essere rivolta all'adsorbimento degli antibiotici più comunemente utilizzati nelle UTI, in particolare: colistina, chinolonici, piperacillina/tazobactam, meropenem, ceftriaxone, teicoplanina e vancomicina [78].

Il principale studio RCT effettuato è stato il COMPACT 1 che non ha dimostrato la reale efficacia del trattamento in termini di incremento del tasso di sopravvivenza ma ha permesso di definire la dose minima di plasma da trattare sulla base dei risultati derivati dalla valutazione delle subpopolazioni. Infatti, nei pazienti in cui era stato possibile trattare almeno 0,2 l/kg/die di plasma, si è raggiunto lo scopo di dimostrare un aumento del tasso di sopravvivenza di almeno 25% [79]. La difficoltà emersa nel COMPACT 1 è stata principalmente la gestione della complessità della metodica ed in particolare modo l'elevata

incidenza di fenomeni di coagulazione del circuito che non hanno reso possibile il raggiungimento del target di plasma adsorbimento imposto dallo studio.

È stato quindi disegnato un nuovo studio, il COMPACT 2, con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia della CPFA® in termini di riduzione del tasso di mortalità tra i pazienti con diagnosi di shock settico, andando a trattare una dose minima di plasma di 0,2 l/kg/die per cinque giorni. A questo scopo è stato ottimizzato il trattamento CPFA® attraverso l'introduzione di un nuovo protocollo di anticoagulazione regionale con citrato (RCA), al fine di aumentare la vita media del circuito per il raggiungimento del target prestabilito di plasma [80]. I dati preliminari dello studio, non ancora pubblicati, hanno evidenziato la fattibilità del trattamento, l'assenza di riduzione della mortalità rispetto ai pazienti trattati con terapia convenzionale (SSC 2016) e la peggiore sopravvivenza nei pazienti settici non AKI.

Commento [BG1]: "l'assenza di riduzione" ?

### CytoSorb®

CytoSorb® (CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA) è un dispositivo di emoadsorbimento di recente sviluppo, disponibile in commercio, in grado di ridurre i livelli sierici di citochine pro- e anti-infiammatorie [81]. È composto da un copolimero di Stirene-divinilbenzene ricoperto da PVP, biocompatibile, e può essere utilizzato sia in emoperfusione che in combinazione con la CRRT. Ciascuna microsfera di polimero ha una dimensione compresa tra 300 e 800 µm e ha una rete di pori e canali che le conferiscono un'ampia superficie in grado di adsorbire molecole idrofobe tra 5-60 kDa di dimensione [82].

Le indicazioni all'utilizzo di CytoSorb® sono numerose: shock settico refrattario, shock vasoplegico, sindrome da shock tossico, fascite necrotizzante, sepsi da meningococco, pancreatite, ustioni, traumi, insufficienza epatica e rabdomiolisi [83, 84]. Le due principali indicazioni cliniche per la terapia con CytoSorb® sono lo shock settico e la sindrome da risposta infiammatoria sistemica da bypass post-cardiopulmonare. Il primo studio clinico randomizzato controllato è stato pubblicato nel 2016. I livelli di citochine sono stati misurati prima e dopo il trattamento con CytoSorb® in 37 pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare. Non sono state evidenziate differenze significative nella rimozione di citochine, nella dipendenza dai vasopressori o nella mortalità a 30 giorni [85]. Un più recente trial randomizzato e controllato ha studiato 97 pazienti con sepsi, ventilati meccanicamente, sottoposti a emoadsorbimento per 6 ore al giorno per 7 giorni consecutivi [86]. I livelli sierici di IL-6 sono stati confrontati con quelli dei pazienti che hanno ricevuto la terapia standard e,

Commento [BG2]: "nella dipendenza dai vasopressori, o nella mortalità a 30 giorni" ?

dopo il trattamento, non sono state evidenziate differenze significative nei livelli sierici di IL-6 tra i 2 gruppi. Lo studio ha anche riportato un aumento di mortalità a 60 giorni, nel gruppo di pazienti trattati con emoadsorbimento, prima della stadiazione per gravità del paziente. Questo risultato è scomparso dopo l'aggiustamento per comorbidità del paziente. Le conclusioni dello studio sono state che l'emoadsorbimento di citochine con CytoSorb® non riduce la mortalità, la disfunzione d'organo o la durata della ventilazione meccanica.

L'International CytoSorb® Registry [87] è stato istituito per raccogliere e analizzare i dati di trattamento di tutti i pazienti nel mondo e viene gestito in modo indipendente dal Centro di studi clinici dell'Università di Jena, in Germania. Il suo obiettivo è valutare la mortalità dei pazienti (endpoint primario) e outcome secondari come la durata del ricovero in ospedale e in terapia intensiva, l'uso dei vasopressori, la terapia sostitutiva renale e la disfunzione d'organo. Dati di uno studio multicentrico su 198 pazienti con S-AKI (68% con APACHE II medio di 33,1) sono stati considerati in un'analisi ad interim del registro e pubblicati nel 2017 [88]. I livelli sierici di IL-6 dopo la terapia con CytoSorb® erano significativamente diminuiti e la mortalità era risultata del 65%, rispetto al 78% previsto dal loro score APACHE II. Gli autori hanno riferito di non aver osservato nessun effetto collaterale associato al dispositivo.

#### *oXiris®*

La membrana per emofiltrazione AN69ST® (Surface Treated) è un derivato dell'AN69 (AN69 nativo), che è stato sviluppato nel 1969 come prima membrana polimerica sintetica preparata con trattamento superficiale di polietilenimina (PEI) [89]. È stata approvata in Giappone nel 2014 per il trattamento della sepsi grave [89, 90], ma può essere utilizzata anche nel trattamento di S-AKI [91]. AN69 è una membrana copolimerica che integra una molecola idrofobica (acrilonitrile) con una molecola idrofila (sodio methallylsulfonate) [89]. La membrana è caricata negativamente a causa del methallylsulfonate, consentendo il legame ad alta affinità con i gruppi amminici a carica positiva delle citochine [90]. La superficie della membrana è stata quindi trattata con la molecola cationica PEI per migliorare la rimozione delle endotossine caricate negativamente [92]. La membrana è anche rivestita con eparina al fine di ridurre il rischio di eventi trombotici e di allungare la vita del filtro. Poiché la membrana AN69 ha una struttura idrogel, l'adsorbimento non avviene solo sulla superficie della membrana ma anche al suo interno, giustificando così la sua alta capacità di adsorbimento [89]. De Vriese et al. hanno riportato una diminuzione dei livelli di citochine nel

sangue e un miglioramento dei parametri emodinamici nei pazienti con S-AKI trattati in emofiltrazione. Tuttavia, nello studio si è resa necessaria una sostituzione frequente dell'emofiltro, per saturazione della membrana [53].

Rispetto alla membrana AN69ST, la membrana modificata AN69ST oXiris® (Baxter, Meyzieu, Francia) utilizza 3 volte la quantità di PEI per migliorare l'adsorbimento dell'endotossina e 10 volte la quantità di eparina per ridurre la trombogenicità [89]. La membrana oXiris® adsorbe sia endotossine che citochine, in quantità maggiore rispetto alla membrana AN69 [93]. Tuttavia, ci sono limitati trial clinici su questo dispositivo. Shum et al. [92] hanno utilizzato la membrana oXiris® in CVVH in 6 pazienti con S-AKI, confrontandoli con 24 controlli identici per severità trattati con PS-CVVH (polisulfone). Dopo 48 ore, il SOFA score dei pazienti trattati con oXiris® è diminuito del 38% rispetto allo score di ammissione. Per contro, il SOFA score è aumentato del 3% nel gruppo di controllo. Non ci sono state differenze significative di mortalità in unità di terapia intensiva e in ospedale [92].

In un recente studio del gruppo di Kellum [94] è stata eseguita un'emoperfusione in vitro usando oXiris®, CytoSorb® e Toraymyxin®. Il plasma umano eparinato di volontari sani è stato pre-incubato con quantità patologiche di mediatori dell'infiammazione e filtrato in un modello di circolazione ad anello chiuso per 2 ore. Per ogni dispositivo, la rimozione di 27 mediatori dell'infiammazione è stata misurata nel tempo. La rimozione di endotossina mediata da oXiris® e Toraymyxin® è stata valutata utilizzando l'emoperfusione per 6 ore. È stato dimostrato che i tre dispositivi sorbenti più ampiamente disponibili hanno spettri molto diversi di rimozione del soluto. Mentre Toraymyxin® è efficace nella rimozione delle endotossine, non rimuove efficacemente i mediatori dell'infiammazione. Al contrario, Cytosorb® rimuove una vasta gamma di mediatori infiammatori, ma non rimuove endotossine. oXiris®, al contrario, ha caratteristiche adsorbenti simili a Toraymyxin® per le endotossine e a Cytosorb® per la maggior parte dei mediatori dell'infiammazione.

Nel nostro centro abbiamo avviato da circa un anno l'utilizzo della membrana oXiris® nei pazienti affetti da S-AKI utilizzando lo stesso schema di anticoagulazione loco-regionale utilizzato con la membrana AN69ST®, precedentemente validato [95] e abbiamo effettuato, in alcuni pazienti S-AKI a partenza addominale e polmonare, il dosaggio di IL-6 che è risultato elevato ad inizio trattamento, ridotto alla 24<sup>a</sup> ora di trattamento (primo circuito), osservando una riduzione più significativa dopo il secondo cambio di circuito.]

Commento [BG3]: Manca un verbo?

## **Conclusioni**

Le recenti linee guida della SSC 2016 [6] non raccomandano l'utilizzo di tecniche di depurazione extracorporea nei pazienti affetti da S-AKI. Suggestiscono l'utilizzo di tecniche continue o intermittenti per facilitare il controllo dei ritentivi renali, degli elettroliti e del sovraccarico idrico, consigliando con un basso grado di evidenza i trattamenti continui nei pazienti emodinamicamente instabili.

In realtà in questi anni è stato studiato il ruolo della rimozione extracorporea di mediatori circolanti (TNF, citochine, ecc.) utilizzando emofiltrazione, emofiltrazione ad alti flussi, emofiltrazione pulsata con membrane ad alta permeabilità, emodiafiltrazione, emofiltrazione accoppiata con assorbimento di plasma (CPFA®) emofiltrazione o emoperfusione utilizzando membrane adsorbenti.

L'anticoagulazione loco-regionale con citrato si è dimostrata sicura ed efficace e ha permesso di ottenere una precisa corrispondenza tra dose dialitica prescritta e dose somministrata.

La disponibilità di nuove tecnologie permette oggi di personalizzare sempre più i trattamenti, e l'integrazione fra nefrologi e intensivisti deve essere sempre più stretta per attuare una moderna medicina di precisione in Area Critica.

## Bibliografia

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
2. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med 2007; 35(5):1244-50. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9>
3. Knopp ST, Skrede S, Langeland N, et al. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. PLoS One 2017; 12(11):1-13e0187990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187990>
4. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults. Lancet 2010 Oct 16; 376(9749):1339-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60446-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60446-1)
5. Martin G, Brunkhorst FM, Janes JM et al. The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis: drotrecogin alpha (activated) use and patient outcomes. Crit Care 2009; 13(3): R103 <https://doi.org/10.1186/cc7936>
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013 Feb; 39(2):165-228 <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017; 43:304-77 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
8. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med 2010 Feb; 38(2):367-374 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc>
9. Thomas L. Germs. New Engl J Med 1972 Sept 14; 287(11):553-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM197209142871109>
10. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112(1):235-43. <https://doi.org/10.1378/chest.112.1.235>
11. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. Lancet Infect Disease 2008 Jan; 8(1):32-43. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70265-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70265-7)



12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001 Jul; 29(7):1303-10. PMID: 11445675.
13. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6:19-48. PMID: 20887193. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130327>
14. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003 Jan 9; 348(2):138-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>
15. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw* 2011 Jun; 22(2):82-7. <https://doi.org/10.1684/ecn.2011.0281>
16. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007 Aug 13-27; 167(15):1655-63. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1655>
17. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013 Aug 29; 369(9):840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
18. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004 Jul 8; 351(2):159-69. PMID: 15247356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032401>
19. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12(2):R47. <https://doi.org/10.1186/cc6863>
20. Calzavacca P, May CN, Bellomo R. Glomerular haemodynamics, the renal sympathetic nervous system and sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Dec; 29(12):2178-84. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu052>
21. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006 Jun; 69(11):1996-2002. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000440>
22. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013 Nov 29; 17(6):R278. <https://doi.org/10.1186/cc13133>
23. Wan L, Langenberg C, Bellomo R, et al. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care* 2009; 13(6):R190. <https://doi.org/10.1186/cc8185>

24. Morimatsu H, Ishikawa K, May CN, et al. The systemic and regional hemodynamic effects of phenylephrine in sheep under normal conditions and during early hyperdynamic sepsis. *Anesth Analg* 2012 Aug; 115(2):330-42. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31825681ab>
25. Ishikawa K, Wan L, Calzavacca P, et al. The effects of terlipressin on regional hemodynamics and kidney function in experimental hyperdynamic sepsis. *PLoS One* 2012; 7(2):e29693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029693>
26. May CN, Calzavacca P, Ishikawa K, et al. Novel targets for sepsis-induced kidney injury: the glomerular arterioles and the sympathetic nervous system. *Exp Physiol* 2012 Nov; 97(11):1168-77. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.061804>
27. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000 Nov; 279(5):R1517-24. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1517>
28. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* 2000 Dec; 36(6):1083-8. PMID: 11116129. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.6.1083>
29. Dauphinee SM, Karsan A. Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. *Lab Invest* 2006 Jan; 86(1):9-22. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700366>
30. Wu L, Gokden N, Mayeux PR. Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jun; 18(6):1807-15. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121402>
31. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010 Mar; 36(3):471-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1723-x>
32. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014 Jan; 41(1):3-11. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000052>
33. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010 Feb; 38(2 Suppl):S26-34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
34. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008 Mar; 83(3):536-45. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607373>

35. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, et al. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997 Apr; 23(4):379-85. PMID: 9142575.  
<https://doi.org/10.1007/s001340050344>
36. Arman M, Krauel K, Tilley DO, et al. Amplification of bacteria-induced platelet activation is triggered by FcγRIIA, integrin αIIbβ3, and platelet factor 4. *Blood* 2014 May 15; 123(20):3166-74. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-540526>
37. Peerschke EI, Reid KB, Ghebrehiwet B. Platelet activation by C1q results in the induction of alpha IIb/beta 3 integrins (GPIIb-IIIa) and the expression of P-selectin and procoagulant activity. *J Exp Med* 1993 Aug 1; 178(2):579-87. PMID: 7688027.
38. Haselmayer P, Grosse-Hovest L, von Landenberg P, et al. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood* 2007 Aug 1; 110(3):1029-35.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-069195>
39. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004 Mar 5; 303(5663):1532-5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
40. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost* 2014 Oct; 112(4):666-77. <https://doi.org/10.1160/TH14-02-0126>
41. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013 Jan; 13(1):34-45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>
42. Choi Q, Hong KH, Kim JE, et al. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: high prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann Lab Med* 2014 Mar; 34(2):85-91.  
<https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.2.85>
43. Esmon CT. Protein C anticoagulant system—anti-inflammatory effects. *Semin Immunopathol* 2012 Jan; 34(1):127-32. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0284-6>
44. Peigne V, Azoulay E, Coquet I, et al. The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care* 2013 Nov 18; 17(6):R273. <https://doi.org/10.1186/cc13115>
45. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition *Kidney International* (2008) 74, 849-51. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.390>
46. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, et al. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999 Jun; 55(6):2362-7.  
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00460.x>

47. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, et al. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 2003 Feb; 63(2):600-6. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00753.x>
48. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008 Mar; 19(3):547-58. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040469>
49. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jun; 14(6):1549-58. PMID:12761255.
50. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008 Jul; 19(7):1360-70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007080901>
51. Klein CL, Hoke TS, Fang WF, et al. Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2008 Oct; 74(7):901-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.314>
52. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, et al. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif* 2009; 28(1):1-11. <https://doi.org/10.1159/000210031>
53. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999 Apr; 10(4):846-53. PMID:10203370.
54. 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; 356:26-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02430-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02430-2)
55. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006 Oct; 70(7):1312-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001705>
56. Bell M; SWING, Granath F, Schön S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007 May; 33(5):773-780. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0590-6>
57. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 Jul 3; 359(1):7-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802639>

58. Ridel C, Balde MC, Rondeau E, et al. Dose of dialysis in intensive care unit Réanimation 2009. July; 18(5):385-396. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.05.002>
59. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2009 Oct 22; 361(17):1627-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902413>
60. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. Intensive Care Med 2013 Sep; 39(9):1535-46. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>
61. Lameire N, Kellum JA. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). Crit Care 2013 Feb 4; 17(1):205. <https://doi.org/10.1186/cc11455>
62. Fiaccadori E, Pistolesi V, Mariano F, Regional citrate anticoagulation for renal replacement therapies in patients with acute kidney injury: a position statement of the Work Group "Renal Replacement Therapies in Critically Ill Patients" of the Italian Society of Nephrology. J Nephrol 2015 Apr; 28(2):151-64. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0160-2>
63. Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. Crit Care 2015; 19(1):91. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0822-z>
64. Parmar A, Langenberg C, Wan L, et al. Epidemiology of septic acute kidney injury. Curr Drug Targets 2009 Dec; 10(12):1169-78. PMID: 19715542. <https://doi.org/10.2174/138945009789753183>
65. Honoré PM, Jacobs R, Boer W, et al. Sepsis and AKI: more complex than just a simple question of chicken and egg. Intensive Care Med 2011 Feb; 37(2):186-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2097-9>
66. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, et al. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. Mediators Inflamm 2013; 2013:507-39. <https://doi.org/10.1155/2013/507539>
67. Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. Intensive Care Med 2018; 44:2205-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>

68. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial* 2003 (1):108-14. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x>
69. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* 2014 Jun 9; 18(3):309. <https://doi.org/10.1186/cc13912>
70. 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 Jun 17; 301(23):2445-52. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
71. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015 Jun; 41(6):975-84. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
72. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the use of polymyxin B hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 15:218. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>
73. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M et al. Targeted Polymyxin-B hemoperfusion for the treatment of endotoxemia and septic shock: a multicenter randomized controlled trial (EUPHRATES). *JAMA* 2018 20(14):1455-63. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
74. Pocock Stuart J, Stone Gregg W. The primary outcome fails—now what? *N Engl J Med* 2016; 375:861-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMr a1510064>
75. Romaschin AD, Obiezu-Forster CV, Shoji H, et al. Novel Insights into the Direct Removal of Endotoxin by Polymyxin B Hemoperfusion. *Blood Purif* 2017; 44(3):193-197. <https://doi.org/10.1159/000475982>
76. Page M, Rimmelé T. Coupled plasma filtration adsorption: rationale and perspectives in septic shock. *Can J Anaesth* 2008 Dec; 55(12):847-52. <https://doi.org/10.1007/BF03034056>
77. Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, et al. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif* 2003; 21(6):409-16. <https://doi.org/10.1159/000073444>
78. COMPACT 2, efficacia e sicurezza della CPFA ad alte dosi nello shock settico in Terapia Intensiva- Manuale operativo
79. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014 Jan 8; 4(1):e003536. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003536>

80. Pozzato M, Ferrari F, Cecere P et al. A new citrate anticoagulation protocol in extracorporeal treatment for septic shock patients with coupled plasma filtration adsorption (CPFA). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(suppl 2):ii348-ii377.
81. Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, et al. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif* 2018; 46:337-49. <https://doi.org/10.1159/000492379>
82. CytoSorbents Corporation, CytoSorb: Broad Cytokine and Toxin Reduction to Control Deadly Inflammation. <http://cytosorbents.com/products/cyto-sorb/> (ultimo accesso 11/3/2019).
83. Cytosorb Therapy-indication, 2018. [http://cytosorb-therapie.de/wp-content/uploads/2018/04/Therapiekarte-ICU-Englisch\\_B1053R01EN2018\\_lr.pdf](http://cytosorb-therapie.de/wp-content/uploads/2018/04/Therapiekarte-ICU-Englisch_B1053R01EN2018_lr.pdf) (ultimo accesso 11/3/2019).
84. CytoSorbents Corporation, CytoSorb Literature Database, 2018. <https://literature.CytoSorb.com> (ultimo accesso 11/3/2019).
85. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care* 2016 Apr 9; 20:96. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1270-0>
86. Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017 Oct 30; 12(10):e0187015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>
87. Cytosorbents. Cytosorb registry. n.d. <http://www.cytosorb-registry.org/?lang=en> (ultimo accesso 11/3/2019).
88. Friesecke S, Träger K, Schitteck GA, et al. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients: Study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017 Sep 4. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>
89. Hattori N, Oda S. Cytokine-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2:41. <https://doi.org/10.1186/s41100-016-0051-1>
90. Doi K, Iwagami M, Yoshida E, et al. Associations of Polyethylenimine-Coated AN69ST Membrane in Continuous Renal Replacement Therapy with the Intensive Care Outcomes: Observations from a Claims Database from Japan. *Blood Purif* 2017; 44(3):184-92. <https://doi.org/10.1159/000476052>

91. Baxter International, Inc. oXiris.  
[http://www.smartmedical.ro/public/data\\_files/content/files/oxiris\\_sales\\_brochure\\_high-micco\\_mpressed.pdf](http://www.smartmedical.ro/public/data_files/content/files/oxiris_sales_brochure_high-micco_mpressed.pdf) (ultimo accesso 11/3/2019).
92. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, et al. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. Hong Kong Med J 2013. Dec; 19(6):491-7. <https://doi.org/10.12809/hkmj133910>
93. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. Nephrol Dial Transplant 2009 Feb; 24(2):421-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn518>
94. Malard B, Lambert C and John A. Kellum JA In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. Intensive Care Medicine Experimental 2018; 6:12 <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0177-2>
95. Pozzato M. Citrate: an additional resource for anticoagulation in continuous replacement therapy. G Ital Nefrol 2012 Jan-Feb; 29(1):20-6. PMID: 22388902.  
<https://giomaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2012/1/pp.020-026.pdf>